



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN
VE ANTİHORMONAL TEDAVİ UYGULANAN
KADINLARDA KLİNİK PERİODONTAL
DURUM VE SERUM TÜMÖR BELİRTEÇLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Ayşin TUNÇ

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU

TRABZON-2021



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ
DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

**MEME KANSERİ TANISIYLA TAKİP EDİLEN
VE ANTİHORMONAL TEDAVİ UYGULANAN
KADINLARDA KLİNİK PERİODONTAL
DURUM VE SERUM TÜMÖR BELİRTEÇLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dt. Ayşin TUNÇ
ORCID: 0000-0002-1807-2892

UZMANLIK TEZİ

Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU
ORCID: 0000-0002-5481-6449

TRABZON-2021

ONAY SAYFASI



BEYAN

Bu tez çalışmasının Karadeniz Teknik Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Hazırlama ve Yazım Kılavuzu standartlarına uygun olarak hazırlanarak yazıldığını, tezin akademik ve etik kurallara bağlı kalınarak gerçekleştirilmiş özgün bir bilimsel araştırma eserim olduğunu, tezde yer alan ve bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen tüm bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve kullanılan kaynakların kaynaklar listesinde yer aldığını, tezin çalışılması ve yazımı aşamalarında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

14.04.2021

Ayşin TUNÇ

(İmza)

İthaf

Bu uzmanlık tezimi, tüm hayatım boyunca sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, bu günlere gelebilmem için hiçbir fedakârlıktan ve emekten kaçınmayan ve her zaman yanımda olan sevgili aileme ithaf ediyorum.



TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez çalışmam sırasında hiçbir yardım ve desteğini esirgemeyen tez danışmanım, çok değerli hocam sayın Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU'na bütün emekleri ve özverisi için sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Tezimde birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum ve tezimin onkoloji aşamasında yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Feyyaz ÖZDEMİR'e

Uzmanlık eğitimim sürecinde bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen ve eğitimime katkıda bulunan kıymetli hocalarım Dr. Öğr. Üyesi Erkan ŞÜKÜROĞLU'na ve Dr. Öğr. Üyesi Malike ASLAN KEHRİBAR'a,

Tezimin istatistiksel analiz aşamasında yardımlarını esirgemeyen sayın hocam Prof. Dr. Tamer TÜZÜNER'e,

Tez sürecim boyunca desteğini esirgemeyen, tezimin onkoloji aşamasında her zaman yardımcı olan ve birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum sayın Dr. Ali Caner ÖZDÖVER'e,

Uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden beri, her iyi ve kötü anımda yanımda olan, her konuda desteğini hissettiğim, tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim canım dostum Dt. Ayşe Kübra ŞAHİN'e,

Asistanlığım boyunca, yoğun iş temposunda birbirimizden yardımlarımızı esirgemediğimiz, beraber çalışmaktan mutluluk duyduğum çalışma arkadaşlarım, Elif, Merve, Özlem, Gizem, Ufuk, Çağatay, Emre, Elvin, Anıl, Turgay, Yusuf, Mihriban, Ayfer, Ülfet ve Mert'e

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum KTÜ Dış Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm çalışanlara,

Bütün hayatım boyunca, her an sevgilerini ve desteklerini hissettiğim, benden hiçbir fedakarlığı esirgemeyen, bu günlere gelmemde en büyük payı olan canım annem, babam ve tüm aileme,

Tüm içtenliğimle sonsuz teşekkürlerimi sunarım...

Dt. Ayşin TUNÇ

İÇİNDEKİLER

Sayfa

İÇ KAPAK SAYFASI

ONAY

BEYAN

İthaf

TEŞEKKÜR

İÇİNDEKİLER

vi

TABLolar DİZİNİ

xii

ŞEKİLLER DİZİNİ

xiv

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

xv

ÖZET

xix

ABSTRACT

xx

1. GİRİŞ ve AMAÇ

1

2. GENEL BİLGİLER

4

2.1. Periodontal Hastalık

4

2.2. Periodontal Hastalıklar 1999 Sınıflaması

6

2.3. Periodontal Hastalıklar 2017 Sınıflaması

7

2.3.1. Periodontal ve Gingival Sağlık

8

2.3.2. Gingivitis

9

2.3.3. Periodontitis

9

2.3.3.1. Periodontitis Evreleri	10
2.3.3.2. Periodontitis Derecelendirmesi	12
2.4. Periodontal Hastalıkların Patogenezi	13
2.5. Periodontal Hastalıkların Klinik Bulguları	16
2.6. Periodontal Hastalıklarda Kullanılan İndeksler	16
2.6.1. Gingival İndeks	17
2.6.2. Modifiye Gingival İndeks	17
2.6.3. Sondlamada Kanama İndeksi	17
2.6.4. Plak İndeksi	17
2.6.5. Diş taşı İndeksi	18
2.6.6. Periodontal Sağlık Tarama Sistemleri	18
2.7. Periodontal Hastalıklar ve Sistemik Hastalıklar Arasındaki İlişki	19
2.8. Periodontal Hastalıklar ve Onkoloji	23
2.9. Meme Kanseri	25
2.9.1. Meme Kanserinde Evreleme	27
2.9.2. Meme Kanseri Klinik Belirti ve Bulguları	29
2.9.3. Meme Kanserinde Prognoz	29
2.10. Meme Kanserinde Tanı	29
2.10.1. Serum Tümör Belirteçleri	29
2.10.1.1. Karsinoembriyonik Antijen (CEA)	30
2.10.1.2. Kanseri Antijeni 15-3 (CA 15-3)	31
2.11. Meme Kanserinde Tedavi	32

2.11.1. Cerrahi Tedavi	33
2.11.2. Radyoterapi	33
2.11.3. Kemoterapi	33
2.11.4. İmmunoterapi	33
2.11.5. Anti hormonal Tedavi	33
2.11.5.1. Antiöstrojen Tedavi	34
2.11.5.2. Aromataz İnhibitörleri	35
2.12. Meme Kanseri ve Periodontal Hastalıklar Arasındaki İlişki	37
2.13. Hasta Odaklı Değerlendirme Yöntemleri	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM	40
3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri ve Hasta Seçimi	40
3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	40
3.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi	41
3.4. Kaydedilen Demografik ve Davranışsal Ölçütler	41
3.5. Meme Kanseri ve Uygulanan Tedaviler ile İlgili Kaydedilen Ölçütler	42
3.6. Hastaların Periodontal Durumlarının Belirlenmesi	42
3.6.1. Sondalama Cep Derinliği (SCD)	43
3.6.2. Klinik Ataçman Düzeyi (KAD)	43
3.6.3. Gingival İndeks (GI)	43
3.6.4. Sondlamada Kanama İndeksi (SKI)	44
3.6.5. Plak İndeksi (PI)	44
3.7. Serum Tümör Belirteçlerinin Değerlendirilmesi	45

3.8. Hasta Odaklı Değerlendirme Yöntemleri	45
3.9. İstatistiksel İncelemeler	46
4. BULGULAR	47
4.1. Demografik Bulgular	47
4.1.1. Hastaların Gruplara Göre Yaş Dağılımları	47
4.1.2. Demografik Bulguların Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Ayrı Ayrı İken Grup İçİ Dağılımlarının ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi	48
4.1.2.1. Demografik Bulguların Tüm Hastalar Bir Arada İken Dağılımları	48
4.1.2.2. Demografik Bulguların Evre II, Evre III ve Evre IV Gruplarındaki Dağılımları	49
4.1.2.3. Demografik Bulguların Gruplar Arası Karşılaştırması	51
4.1.3. Oral Hijyen Alışkanlıkları ve Geçmişteki Diş Tedavilerinin Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Ayrı Ayrı İken Grup İçİ Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi	55
4.1.3.1. Oral Hijyen Alışkanlıkları ve Geçmişteki Diş Tedavilerinin Tüm Hastalar Bir Arada İken Dağılımları	55
4.1.3.2. Oral Hijyen Alışkanlıkları ve Geçmişteki Diş Tedavilerinin Evre II, Evre III ve Evre IV Gruplarındaki Dağılımları	55
4.1.3.3. Oral Hijyen Alışkanlıkları ve Geçmişteki Diş Tedavilerinin Gruplar Arası Karşılaştırması	56
4.2. Klinik Bulgular	59
4.2.1. Meme Kanserinin Teşhis ve Tedavisine Yönelik Klinik Bulgularının Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Ayrı Ayrı İken Grup İçİ Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi	59
4.2.2. Periodontal Parametrelere İlişkin Bulgular	60

4.2.2.1. Klinik Periodontal Parametrelerin Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Ayrı Ayrı İken Grup İçi Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi	60
4.2.2.2. Antihormonal Tedaviye Göre Klinik Periodontal Parametrelerin Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Ayrı Ayrı İken Grup İçi Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi	62
4.2.3. Serum Tümör Belirteçlerine Yönelik Bulgular	65
4.2.3.1. Serum Tümör Belirteçlerinin Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Ayrı Ayrı İken Grup İçi Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi	65
4.3. Korelasyonlar	67
4.3.1. Klinik Periodontal Parametreler ile Serum Tümör Belirteçlerinin Korelasyon Verilerinin Değerlendirilmesi	67
4.3.1.1. Tüm Hastalar Bir Arada İken Korelasyonlar	67
4.3.1.2. Evre II, Evre III ve Evre IV Gruplarındaki Korelasyonlar	67
4.4. Hasta Odaklı Değerlendirme Yöntemlerine İlişkin Bulgular	67
5. TARTIŞMA	70
6. SONUÇ ve ÖNERİLER	91
7. KAYNAKLAR	93
8. EKLER	112
EK 1. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu	112
EK 2. Hasta Demografik ve Davranışsal Özellikleri Veri Formu	118
EK 3. Hasta Periodontal Muayene Formu	121
EK 4. Ağız Sağlığıyla İlişkili Yaşam Kalitesinin Değerlendirildiği Anket Soruları	124

9. ETİK KURUL ONAYI

126

ÖZGEÇMİŞ

127



TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo No		Sayfa
Tablo 2.1.	Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların 2017 sınıflaması	8
Tablo 2.2.	Periodontitis evreleri	11
Tablo 2.3.	Periodontitis derecelendirmesi	12
Tablo 2.4.	GI skorlaması	17
Tablo 2.5.	PI skorlaması	18
Tablo 2.6.	Diş taşı indeksi skorlaması	18
Tablo 2.7.	CPITN kodlaması	19
Tablo 2.8.	Cinsiyete göre en çok görülen kanser türleri	24
Tablo 2.9.	Meme kanseri TNM evrelendirmesi	28
Tablo 2.10.	CA 15-3'ün meme kanseri haricinde yükseldiği benign ve malign durumlar	32
Tablo 2.11.	Aromataz İnhibitörlerinin sınıflandırılması	36
Tablo 4.1.	Hastaların gruplara göre yaş dağılımları	47
Tablo 4.2.	Demografik bulguların tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırması	52
Tablo 4.3.	Oral hijyen alışkanlıkları ve diş hekimi tedavilerinin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırması	57
Tablo 4.4.	Meme kanserinin teşhis ve tedavisine yönelik klinik bulgularının tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları	60

Tablo 4.5.	Klinik periodontal parametrelerin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları	61
Tablo 4.6.	Antihormonal tedaviye göre klinik periodontal parametrelerin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırması	63
Tablo 4.7.	Hastaların serum tümör belirteçlerinin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırması	66
Tablo 4.8.	Tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde klinik periodontal parametreler ile serum tümör belirteçlerinin korelasyonları	67
Tablo 4.9.	ASİYK anketinin soru ve cevaplarının tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları	68

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil No	Sayfa
Şekil 2.1. Periodonsiyumu oluşturan dokular	5
Şekil 2.2. Sağlıklı Periodonsiyum, Gingivitis, Periodontitis	5
Şekil 2.3. Periodontal hastalık mekanizması	14
Şekil 2.4. Periodontal hastalık ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantıyı gösteren akış şeması	21
Şekil 2.5. Oral enfeksiyon ile sistemik hastalığın şiddetlenmesi	22
Şekil 2.6. Meme Kanseri gelişim basamakları	25
Şekil 2.7. Normal meme dokusundan invaziv karsinom gelişimi	26
Şekil 2.8. Meme kanserinde primer tümör boyutu (T) evrelendirmesi	27
Şekil 2.9. Meme kanseri bölgesel lenf nodu tutulumu (N) evrelendirmesi	28
Şekil 4.1. Hastaların yaşlarının gruplar arası karşılaştırması	48
Şekil 4.2. Hastaların eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırması	53
Şekil 4.3. Hastaların gelir düzeyinin gruplar arası karşılaştırması	54
Şekil 4.4. Hastaların sigara kullanımının gruplar arası karşılaştırması	54
Şekil 4.5. Hastaların son diş hekimi ziyareti sebebinin gruplar arası karşılaştırması	58
Şekil 4.6. Hastaların diş fırçalama sıklığının gruplar arası karşılaştırması	58
Şekil 4.7. Hastaların diş ipi kullanımının gruplar arası karşılaştırması	59
Şekil 4.8. Klinik peridontal parametrelerin gruplar arası karşılaştırmaları	62

KISALTMALAR, SİMGELER ve FORMÜLLER DİZİNİ

Kısaltmalar

AAP	Amerikan Periodontoloji Akademisi
A. actinomycetemcomitans	Aggregatibacter Actinomycetemcomitans
Aİ	Aromataz İnhibitörleri
AJCC	Amerikan Kanser Komitesi (American Joint Committee on Cancer)
ark.	Arkadaşları
ASİYK	Ağız Sağlığıyla İlişkili Yaşam Kalitesi
BCM	Meme kanseri müsin antijeni
BRCA	Meme kanseri duyarlılık geni (Breast cancer associated gene)
CA	Meme kanseri-ilişkili antijen
CA 15-3	Meme kanseri-ilişkili antijen 15-3
CD4+	Yardımcı T hücreleri (Th hücreleri)
CD8+	Sitotoksik T hücreleri (Tc hücreleri)
CEA	Karsinoembriyonik antijen
CEACAM	CEA ile ilişkili hücrel adezyon molekülleri
CPITN	Toplumdaki Periodontal Tedavi Gereksinimi İndeksi (Community Periodontal Index of Treatment Needs)
C. rectus	Campylobacter rectus
CRP	C-reaktif protein
DOS	Diş eti oluşu sıvısı
DSÖ	Dünya sağlık örgütü
E. corrodens	Eikenella corrodens
EFPP	Avrupa Periodontoloji Federasyonu
ER	Östrojen reseptörü (Estrogen Reseptor)

FFA	Serbest yağ asitleri (free fatty acids)
F. nucleatum	Fusobacterium nucleatum
GI	Gingival indeks
GM-CSF	Granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör (granulocyte macrophage colony-stimulating factor)
HbA1c	Glikolize hemoglobin
HER	İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü (Human Epidermal Growth Factor)
HPV	Human Papilloma Virus
HsCRP	Yüksek duyarlılık CRP (high sensitivity C-reactive protein)
IFN	İnterferon
IL	İnterlökin
IL-RA	İnterlökin- reseptör antagonisti
KAD	Klinik ataşman düzeyi
KAK	Klinik ataşman kaybı
KMY	Kemik mineral yoğunluğu
KTÜ	Karadeniz Teknik Üniversitesi
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein)
LPS	Lipopolisakkarit
MCA	Müsinoz karsinoma antijeni
MMP	Matriks-metallö proteaz
MRG	Mantetik rezonans görüntüleme
MUC	Müsin glikoproteini
NF-κB	Nükleer Faktör Kappa B
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey

OHRQOL	Oral Health-Related Quality of Life
PAMP	Patojen ile ilişkili moleküler patern (pathogen-associated molecular pattern)
PET	Pozitron emisyon tomografisi
PGE2	Prostoglandin E2
PMNL	Polimorf nükleer lökositler
PI	Plak indeksi
P. intermedia	Prevotella intermedia
P. gingivalis	Porphyromonas gingivalis
PR	Progesteron Reseptor (östrojen reseptörü)
PRR	Patern tanıyan reseptör (pattern recognition receptors)
ROT	Reaktif oksijen türleri
SCD	Sondalama cep derinliği
SERM	Selektif östrojen reseptör modülatörü (selective estrogen receptor modulator)
SKI	Sondlamada kanama indeksi
STAT	Signal transducer and activator of transcription
T. denticola	Treponema denticola
T. forsythia	Tannerella forsythia
TGF	Transforme edici büyüme faktör
TLR	Toll benzeri reseptör (toll-like reseptor)
TNF	Tümör nekroz faktör
TNM	Tümör-Nod-Metastaz
TPA	Doku polipeptit antijeni
TRG	Trigliserit
UICC	Uluslararası Kanser Kontrol Birliği (Union for International Cancer Control)

vb.	Ve Benzeri
Simgeler	
α	Alfa
β	Beta
γ	Gama
κ	Kappa
<	Küçük
>	Büyük
$\geq$	Büyük eşittir
%	Yüzde
=	Eşit
+	Artı
$\pm$	Eksiği veya fazlası
mm	Milimerte
mL	Mililitre
U/mL	Ünite/mililitre

ÖZET

Meme Kanseri Tanısıyla Takip Edilen ve Antihormonal Tedavi Uygulanan Kadınlarda Klinik Periodontal Durum ve Serum Tümör Belirteçleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

AMAÇ: Bu çalışmada; meme kanseri tanısı ile takip edilen ve antihormonal tedavi uygulanan kadınlarda klinik periodontal durum ve serum tümör belirteçleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda, hastaların ağız ve diş sağlığına yönelik farkındalıklarını belirlemek için, ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesi (ASİYK) anketi uygulanması hedeflenmiştir.

MATERYAL ve METOD: Çalışmaya antihormonal tedavi (aromataz inhibitörü; Aİ, antiöstrojen; Tamoksifen) uygulanan ve tanı evresi Evre II (Grup 1;15 hasta), Evre III (Grup 2;15 hasta) ve Evre IV (Grup 3;15 hasta) olan toplam 45 meme kanseri hastası dahil edildi. Hastaların demografik ve davranışsal karakteristikleri ve meme kanseri tanı ve tedavisine yönelik klinik bulguları incelendi. Bulundukları evrelerdeki klinik periodontal parametreleri ölçüldü. Meme kanseri tümör belirteçleri (CEA ve CA 15-3) serum ilk, pik ve son değerleri ile ASİYK anketi sonuçları değerlendirildi. Elde edilen tüm veriler istatistiksel olarak analiz edildi.

SONUÇLAR: Hastaların tüm demografik ve davranışsal karakteristikleri gruplar arasında fark göstermez iken (sağlık güvencesi hariç), antihormonal tedavi kullanım süresi Evre II'de Evre III'e göre daha yüksek idi ($p < 0.05$). Tüm klinik periodontal parametreler gruplar arası fark göstermez iken ($p > 0.05$), hastaların genellikle Evre I-II Derece A-B periodontitis olduğu gözlemlendi. Ayrıca, diş sayısı Tamoksifen kullanan hastalarda Aİ kullananlara göre daha yüksek idi ($p < 0.05$). Tüm bireyler bir arada iken gingival indeks ile CA 15-3 arasında pozitif yönde istatistiksel olarak önemli ilişki tespit edildi. ASİYK anketi sonuçlarında gruplar arası önemli fark gözlenmedi.

TARTIŞMA: Periodontal hastalıkların kronik enfeksiyöz karakteri nedeniyle meme kanseri için bir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Çalışmamızın bulguları, farklı evrelerdeki meme kanseri hastalarında periodontal hastalıkların mevcut olduğunu ve gingival inflamasyonun serum tümör belirteçleri ile ilişkili olduğunu göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Antihormonal tedavi, Meme kanseri, Periodontal durum, Tümör belirteçleri

ABSTRACT

Evaluation of the Relationship Between Clinical Periodontal Status and Serum Tumor Markers in Women diagnosed with Breast Cancer and Antihormonal Treatment

AIM: In this study, we aimed to evaluate the relationship between clinical periodontal status and serum tumor markers in women who were followed up with a diagnosis of breast cancer and were treated with antihormonal therapy. At the same time, it was aimed to apply an oral health-related quality of life (OHRQOL) questionnaire to determine the awareness of patients about oral and dental health.

MATERIAL AND METHODS: A total of 45 breast cancer patients who were treated with antihormonal therapy (aromatase inhibitors; AI, antiestrogen; Tamoksifen) and were at the diagnosis stage Stage II (Group 1; 15 patients), Stage III (Group 2; 15 patients) and Stage IV (Group 3; 15 patients) were included in the study. The demographic and behavioral characteristics of the patients and clinical findings for breast cancer diagnosis and treatment were examined. Clinical periodontal parameters were measured in their phases. The initial, peak and final values of serum breast cancer tumor markers (CEA and CA 15-3) and the results of the OHRQOL questionnaire were evaluated. All data obtained were analyzed statistically.

RESULTS: All demographic and behavioral characteristics of the patients do not differ between groups (except health insurance). The duration of antihormonal treatment was higher in Stage II than Stage III ($p < 0.05$). While all clinical periodontal parameters did not differ between the groups ($p > 0.05$), it was observed that the patients generally had Stage I-II Grade A-B periodontitis. In addition, patients using tamoxifen had higher number of teeth than those using AI ($p < 0.05$). When all individuals were together, a statistically significant positive correlation was found between gingival index and CA 15-3. The OHRQOL questionnaire results did not show any significant difference between groups.

DISCUSSION: Periodontal diseases are thought to be a risk factor for breast cancer due to their chronic infectious character. The findings of our study show that periodontal diseases are present in breast cancer patients at different stages and that gingival inflammation is associated with serum tumor markers.

Key Words: Antihormonal treatment, Breast cancer, Periodontal status, Tumor markers

1. GİRİŞ ve AMAÇ

İnsan vücudu, birçok farklı organ ve doku sisteminin yer aldığı ve her sistemin kendi iç dengesiyle hareket ettiği, aynı zamanda bu sistemlerin birbirleriyle sürekli iletişim halinde bulunduğu kompleks bir yapıdan oluşmaktadır. Bir bölgedeki veya süreçteki anormallikler, birden çok vücut alanında derin etkilere sahip olabilmektedir. Ağız sağlığı ile genel sağlık arasında önemli bir bağlantı vardır ve ağız, vücut sağlığına açılan bir pencere olarak ifade edilebilmektedir. Ağız boşluğunda; sistemik hastalıklar ile ilişkili hastalık semptomları, genel enfeksiyonlar ve beslenme yetersizliklerinin belirtileri gibi birçok durumun etkileri görülebilmektedir (1). Ağız ve sistemik sağlık arasındaki iki yönlü etkileşim, birçok mekanizmayı içeren karmaşık bir yapıya sahiptir (2).

Periodontal hastalıklar; dental plakta bulunan mikroorganizmalar tarafından başlatılan ve konağın mikroorganizmalara karşı meydana getirdiği immüno-inflamatuar yanıt sonucu oluşan, yoğun inflammatuar hücre birikimi, bağ dokusu yıkımı, periodontal cep oluşumu ve alveoler kemik yıkımıyla karakterize olan kronik enfeksiyöz hastalıklardır (3). Periodontal hastalıkların patojenlere yönelik lokal immüno-inflamatuar yanıtın yanı sıra, vasküler proinflammatuar mediatörlerin sayısını arttırarak sistemik immüno-inflamatuar konak yanıtını uyarmaları sebebiyle, genel sağlığı ve bazı sistemik hastalıkların ilerleyişini etkileyebileceği uzun yıllardır bilinmektedir. Literatür incelendiğinde; yapılan son çalışmalarda, periodontal hastalıkların; diyabet, akut miyokardiyal infarktüs, osteoporoz gibi birçok sistemik hastalıkla ilişkili olabileceği bildirilmektedir (4).

Kanser tüm dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilmekte ve insan ömrünün uzaması beklentisinin önündeki en önemli engel olarak yer almaktadır. Kanser insidansı ve ölüm oranı hızla artmaktadır ve dünya genelinde ölüm nedenleri arasında, inme ya da koroner kalp hastalıkları ile birlikte ilk ya da ikinci sırada yer almaktadır (5). İnflamasyon, kanserin de içerisinde olduğu birçok kronik hastalıkta önemli bir etkidir (6). Yapılan çeşitli araştırmalarda, periodontitisin uzun süreli devam eden kronik inflammatuar bir durum olması sebebiyle, kanser gelişimi için bağımsız bir risk faktörü oluşturabileceği belirtilmiştir. Periodontitisin meydana getirdiği inflammatuar mekanizmalar sonucu; serumda ve çeşitli vücut sıvılarında ölçülebilen pro ve anti-inflamatuar mediatörlerde önemli bir artış oluşabileceği çeşitli çalışmalar ile ortaya konmuştur. Periodontitise bağlı sistemik ve lokal artan inflammatuar tablo, kanserin başlamasını teşvik edebilecek reaktif oksijen türlerinin ve diğer çeşitli metabolitlerin salınmasına neden olabilmektedir. Ayrıca, periodontitise bağlı inflammatuar sürecin uyarılması ve hücre uyarıcı sinyallerin varlığı, hücre proliferasyonu ve

farklılaşması için uygun bir ortam oluşturabilmektedir (7). Periodontal hastalıklara bağlı meydana gelen inflamatuvar yanıtın kanser türleri üzerinde ne tür etki gösterdiğinin anlaşılabilmesinin, kanserin erken teşhisi ve tedavisine yönelik toplum sağlığı üzerinde olumlu bir katkı oluşturabileceği düşünülmektedir (8).

Kadınlarda en çok görülen kanser türü meme kanseridir ve her geçen yıl vaka sayısı artmaktadır. Meme kanseri malignite ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumlu olup, kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (9). Meme kanserinin oluşumu ile ilişkili olarak; endojen hormon seviyeleri, immün sistemdeki olumsuzluklar, genetik yatkınlık ve yaşam tarzı alışkanlıkları gibi çeşitli risk faktörlerinin bulunabileceği bildirilmiştir. Kronik enfeksiyöz karakteri ve multifaktoriyel yapısı nedeniyle, periodontal hastalıkların meme kanseri için bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir (10).

Meme kanseri tanısı konulmuş hastalarda tedavi planlaması yapılırken, kanserin evresi, tümörün boyutu ve yerleşimi, metastaz varlığı ve hastanın sistemik durumu gibi birçok faktör değerlendirilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi ve antihormonal tedaviler yer almaktadır (11). Meme kanseri tedavilerinin akut yan etkileri ve uzun dönem komplikasyonlarına bağlı olarak, hastaların ağız sağlığı, yaşam kalitesi ve tedaviye uyumu olumsuz etkilenebilmektedir. Kemoterapi ve radyoterapi tedavisi alan meme kanserli hastalarda sıklıkla orofaringeal mukozit, ağrı, kserostomi, tat alma değişiklikleri ve diş çürükleri gibi oral komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu hastalar kemoterapi ile indüklenen immün sistemin baskılanmasının bir sonucu olarak fırsatçı bakteri, mantar ve viral enfeksiyonlar için yüksek risk altındadırlar. Meme kanseri hastalarında gingivitis, diş eti kanaması ve periodontal enfeksiyonlar dahil olmak üzere çeşitli periodontal doku patolojileri ve ayrıca osteonekroz gibi kemiği ilgilendiren yıkımlar, meme kanserinin ilerleyişine yönelik risk meydana getirmektedir (12). Sonuç olarak, meme kanserine bağlı ağız ve diş eti sağlığındaki olumsuz değişiklikler hastanın sistemik tablosunda geriye dönüşümü olmayan önemli problemlere yol açabilir.

Meme kanserinde antihormonal tedaviler, kanserin ilerlemesini ve tekrarlamasını önlemek amacıyla yapılmaktadır. Östrojen veya progesteron reseptörleri (+) olan meme kanseri kadınlara yönelik uygulanan mevcut antihormonal tedavi, hastaların menopoz durumuna bağlı olarak antiöstrojen ilaçlardan olan tamoksifen ve aromataz inhibitörlerini (AI); yani eksemestan, anastrozol ve letrozol etken maddeli ilaçları içermektedir (13). Meme

kanseri tedavisinde kullanılan antihormonal ilaçların ağızda çeşitli etkileri olduğu bildirilmektedir. Antihormonal tedavi alan meme kanseri hastalarının periodontal hastalık geliştirme riskinin daha yüksek olduğu veya mevcut periodontal hastalığı şiddetlendirdiği gösterilmiştir. Bu tedavilerin tükürük akış hızını azalttığı da bildirilmektedir (13).

Meme kanserinde tanı koyarken klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirmelere başvurulmaktadır. Tümör belirteçleri kanserli hastaların serumunda sağlıklı insanlara kıyasla daha yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Tümör belirteçleri; bir tümörün varlığını belirleyerek tanıya yardımcı olmak, progresyon belirteci, tedavi göstergeleri ya da tedavi sonrasında takip gibi durumlar için faydalı olabilmektedir (14). Karsinoembriyonik antijen (CEA) ve meme kanseri-ilişkili antijen 15-3 (CA 15-3), meme kanserinde en sık kullanılan iki tümör belirteci olup, erken veya ilerlemiş evre tümörün değerlendirilmesinde, tedavi takibinde ve metastazın tespitinde kullanılmaktadır. CEA tüm epitelyal kanserlerde artış gösterebilmektedir. CA 15-3 öncelikli olarak meme kanserinde yükselmekle birlikte over, akciğer, prostat ve bazı iyi huylu tümörlerde, over rahatsızlıklarında ve hepatit gibi durumlarda da yükselebilmektedir (15).

Meme kanseri hasta grubunda kanserin evresine bağlı oluşan sistemik tablonun periodontal dokuları nasıl etkilediği ve bu hastalığın tedavisinde kullanılan antihormonal ilaçların klinik periodontal parametreler üzerinde ne tür değişiklikler yaptığını yönelik bulgular sınırlıdır. Aynı zamanda, sistemik yanıt da oluşturabilen periodontal hastalıkların, farklı tedavi yaklaşımları uygulanan meme kanseri hastalarının genel sağlık durumları üzerinde ne tür etki oluşturabildiğine dair sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu çalışmada; literatürde bu önemli boşluğu doldurmak üzere, meme kanseri tanısı ile takip edilen ve antihormonal tedavi uygulanan kadınlarda klinik periodontal durum ve serum tümör belirteçleri arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Aynı zamanda, bu çalışmada hastaların ağız ve diş sağlığına yönelik farkındalıklarını belirlemek için hasta odaklı değerlendirme yöntemleri kullanılması hedeflenmiştir. Sonuç olarak; meme kanseri hastalarında uygulanan hormonoterapinin periodontal dokular üzerindeki etkilerinin incelenmesi, periodontal durumun sistemik tablo üzerindeki etkisinin saptanmasında da yararlı olacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Periodontal Hastalık

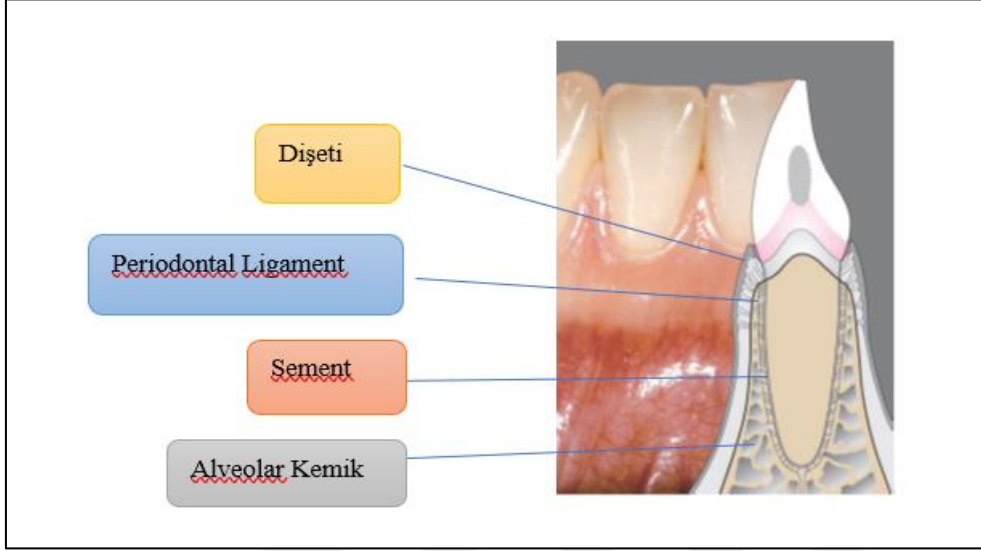
Periodontal hastalıklar diş ve diş etleri üzerindeki dental plakta bulunan mikroorganizmalara karşı konağın meydana getirdiği immüno-inflamatuvar yanıt sonucu oluşan ve diş destekleyen dokularda meydana gelen kronik, enfeksiyöz ve inflamatuvar hastalıklar olarak tanımlanmaktadır (16).

Dişleri destekleyen ve fonksiyonda kalmasını sağlayan dokuların tamamına periodonsiyum denilmekte ve sağlıklı periodonsiyum diş eti, sement, periodontal ligament ve alveolar kemik olmak üzere dört ana bileşenden oluşmaktadır (Şekil 2.1.). Periodonsiyumu oluşturan dokuların her biri konumu, yapısı ve biyokimyasal bileşimi açısından farklılık göstermesine rağmen tek bir birim olarak işlev göstermektedir (17).

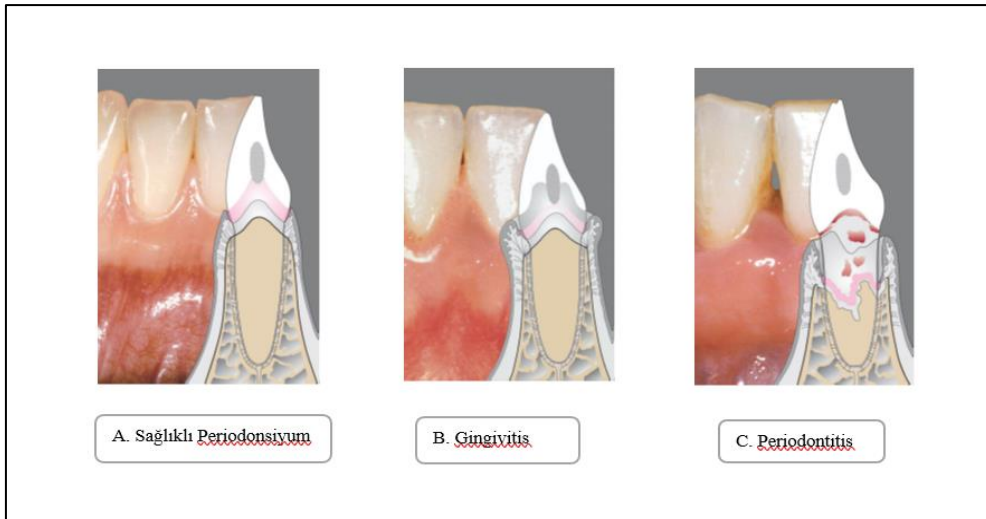
Diş eti, alveolar kemiği ve dişin kök kısmını koronalde mine-sement seviyesine kadar apikalde ise mukogingival birleşime kadar örten epitel ve bağ dokusuna sahip bir periodonsiyum elemanıdır. Diş eti, anatomik olarak marjinal, yapışık ve interdental diş eti kısımlarına ayrılmıştır (18). Periodontal ligament dişlerin köklerini çevreleyen, sement ile alveolar kemik arasında bulunan yumuşak, vasküler açıdan zengin hücresel bir bağ dokusudur. Sement, diş kök yüzeylerini ve bazen de kronun ufak bir bölümünü çevreleyen mineralize bir dokudur ve kemik dokusuna benzemesine karşılık, kan veya lenf damarları içermemekte ve inervasyonu bulunmamaktadır. Ayrıca sement dokusu hayat boyu devamlı bir birikim göstermektedir. Alveolar kemik, dişlerin sürmesiyle birlikte maksilla ve mandibulanın bazal kısmından uzanarak gelişim gösteren ve diş köklerinin içerisinde bulunduğu, diş soketi yapılarını içeren kemik dokudur. Alveolar kemik, sement ve periodontal ligament ile birlikte dişlerin üzerine gelen, çiğneme kuvvetlerini ve diş kontakları tarafından oluşturulan kuvvetleri dağıtmaktadır (19).

Periodontal hastalıklar genellikle gingivitis ile başlamaktadır ve gingivitis lokalize diş eti inflamasyonudur. Periodontal hastalıklar gingivitis aşamasındayken sadece diş eti etkilenmiştir ve diğer periodontal dokularda henüz hasar bulunmamaktadır. Ancak, gingivitis tedavi edilmediğinde, hastalık ilerleyerek periodontal ataşman ve kemik kayıpları ile karakterize periodontitis meydana gelmektedir (Şekil 2.2.). Periodontitis tedavi edilmediğinde destek periodontal dokulardaki yıkım artarak şiddetli alveolar kemik kaybı meydana gelir ve takiben diş kayıpları oluşabilir (20). Toplumda görülme insidansı çok yüksek olan bu hastalıklar, genetik ve çevresel faktörler gibi birçok durumdan etkilenebilen

multifaktöriyel hastalıklardır. Bireye ait genetik, çevresel ve davranışsal özellikler, hastalığa karşı gelişen konak savunma cevabını tetikleyerek, periodontal hastalık gelişimi ya da ilerlemesini etkileyebilmektedir (21).



Şekil 2.1. Periodonsiyumu oluşturan dokular (22).



Şekil 2.2. A. Sağlıklı Periodonsiyum, B. Gingivitis, C. Periodontitis (22).

2.2. Periodontal Hastalıklar 1999 Sınıflaması

Bilimsel çalışmalar rehberliğinde, geçmiş dönemden günümüze kadar geçen zamanda periodontal hastalıkların teşhis ve tedavisine yönelik çeşitli sınıflamalar yapılmıştır ve zaman içinde gelişen tıp ve diş hekimliği literatürüne paralel olarak sınıflamalar birtakım değişiklikler geçirmiştir. Amerikan Periodontoloji Akademisi (AAP) tarafından 1999 yılında yayınlanan sınıflamada periodontal hastalıklar 8 ana gruba ayrılmıştır (23):

1. Diş eti hastalıkları
 - A. Dental plağa bağlı diş eti hastalıkları
 - B. Plağa bağlı olmayan diş eti hastalıkları
2. Kronik Periodontitis
 - A. Lokalize kronik periodontitis
 - B. Generalize kronik periodontitis
3. Agresif Periodontitis
 - A. Lokalize agresif periodontitis
 - B. Generalize agresif periodontitis
4. Sistemik hastalıkların göstergesi olan periodontitis
 - A. Hematolojik bozukluklarla ilişkili
 - B. Genetik bozukluklarla ilişkili
 - C. Tanımlanmamış durumlar
5. Nekrotizan periodontal hastalıklar
 - A. Nekrotizan ülseratif gingivitis
 - B. Nekrotizan ülseratif periodontitis
6. Periodonsiyum Apseleri
 - A. Gingival apseler
 - B. Periodontal apseler
 - C. Perikoronar apseler
7. Endodontik lezyonlarla ilişkili periodontitis

A. Endodontik-periodontal lezyon

B. Periodontal-endodontik lezyon

C. Kombine lezyon

8. Gelişimsel ya da kazanılmış deformiteler veya durumlar

A. Plağa bağlı diş eti hastalıklarına /periodontitise yatkınlığı artıran veya değiştiren lokalize, dişe bağlı faktörler

B. Dişin etrafındaki mukogingival bozukluklar ve durumlar

C. Dişsiz kretlerdeki mukogingival bozukluklar ve durumlar

D. Okluzal travma

2.3. Periodontal Hastalıklar 2017 Sınıflaması

Periodontal hastalıklar için 1999 yılında yapılan sınıflamadan bu yana, moleküler biyoloji, immünoloji ve diğer bilim dallarındaki yeni ve güncel bilgiler ışığında AAP ve Avrupa Periodontoloji Federasyonu (EFP) tarafından 2017 yılında yeni bir sınıflama oluşturulmuştur (24, 25) (Tablo 2.1.).

Yapılan çalışmaların sonuçlarından öğrenilen bilgiler, çevresel faktörler ve genetik yatkınlıklar gibi birçok risk faktörünün, bakteriyel enfeksiyonlara ya da periodontal tedaviye gösterilen konak cevabının bireylerde farklılık gösterdiği bilinmektedir. Periodontal tedavinin başarısı için hasta bakımına kişisel bir yaklaşım önemlidir. Periodontal hastalıklar 2017 sınıflamasında yeni oluşturulan evreleme ve derecelendirme sistemi tedavi planlaması ve hastanın tedaviye yanıtını izlemek için bir yapı sağlamaktadır, yeni sınıflama (26):

- Periodontitis hastasının vaka tanımını kişiselleştirmektedir
- Ağız bakımını kolaylaştırmak ve prognozu iyileştirmek için hastalığın multifaktöriyel etyolojisi ve hastalık rekürrensi veya ilerlemesi riskini dikkate almaktadır
- Periyodik revizyonlar için, terminolojiyi değiştirmek zorunda kalmadan yerleşik bir plana sahiptir.

Tablo 2.1. Periodontal ve peri-implant hastalıklar ve durumların 2017 sınıflaması (24).

PERİODONTAL ve PERİ-İMLANT HASTALIK ve DURUMLARIN 2017 SINIFLAMASI			
A. Periodontal Hastalık ve Durumlar			
Periodontal Sağlık, Gingival Hastalık ve Durumlar	Periodontitis	Periodonsiyumu Etkileyen Diğer Durumlar	
Periodontal Sağlık ve Gingival Sağlık	Nekrotizan Periodontal Hastalıklar	Periodontal Destek Dokuları Etkileyen Sistemik Hastalık ve Durumlar	
		Periodontal Abseler ve Endodontik-Periodontal Lezyonlar	
Dental Plağa Bağlı Gingivitis	Periodontitis	Mukogingival Deformiteler ve Durumlar	
		Travmatik Oklüzal Kuvvetler	
Dental Plağa Bağlı Olmayan Gingival Hastalıklar	Sistemik Hastalıkların Bir Göstergesi Olan Periodontitis	Diş ve Protez ile İlişkili Faktörler	
B. Peri-implant Hastalıklar ve Durumlar			
Peri-İmplant Sağlık	Peri-İmplant Mukozitis	Peri-İmplantitis	Peri-İmplant Yumuşak ve Sert Doku Yetersizlikleri

2.3.1. Periodontal ve Gingival Sağlık

Periodontal sağlık, normal dental fonksiyona izin veren, bireyin geçmişte yaşadığı periodontal hastalıklardan tamamen arındığı ve şu anda inflamatuvar periodontal hastalığın olmadığı bir durumu ifade etmektedir. Periodontal sağlık iki şekilde değerlendirilmektedir (25):

1. Bozulmamış periodonsiyum varlığında gingival sağlık
2. Azalmış periodonsiyum varlığında gingival sağlık
 - a. Periodontitisin stabil olduğu durum
 - b. Periodontitise bağlı olmayan durum (diş eti çekilmeleri, kron boyu yükseltmesi ... gibi)

Periodontal sağlıkta, bozulmamış ya da azalmış periodonsiyumda interproksimal alanda ataşman kaybı görülmemektedir. Sondlanabilen cep derinliği (SCD) en fazla 3 mm,

tüm ağızda sondlamada kanama görülen alanların tamamı %10'dan daha azdır ve radyografik kemik kaybı bulunmamaktadır (25).

2.3.2. Gingivitis

Gingivitis, mikrobiyal dental plağa bağlı olarak meydana gelen ve diş etinde renk değişikliği, ödem, yapı/ form bozukluğu ve sondlamada kanama gibi durumlarla karakterize olan diş eti iltihabını tanımlamaktadır. Gingivitiste inflamasyon sadece diş etiyle sınırlıdır ve periodonsiyumda ataşman kaybı bulunmamaktadır. Gingivitiste, periodontitisten farklı olarak plak elimine edildikten sonra gingival dokudaki değişiklikler tamamen geriye döndürülebilmektedir (27).

Gingivitiste, bozulmamış ya da azalmış periodonsiyumda interproksimal alanda ataşman kaybı gözlenmemektedir. SCD en fazla 3 mm, tüm ağızda sondlamada kanama görülen alanların tamamı en az %10'dur ve gingivitiste radyografik kemik kaybı bulunmamaktadır (25).

2.3.3. Periodontitis

Periodontitis dental plağa bağlı olarak gelişen, diş destek dokularının yıkımı ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır ve temel olarak periodontal doku desteği kaybına sebep olan klinik ataşman kaybı (KAK), radyografik olarak değerlendirilen alveolar kemik kaybı, periodontal cep oluşumu ve dişeti kanaması bulguları gözlenmektedir (28).

Periodontitis için 2017 sınıflamasında evreleme ve derecelendirme sistemi oluşturulmuştur. Yeni sınıflamada bir hastanın periodontitis olarak değerlendirilebilmesi için 2 kriterden biri gereklidir: komşu olmayan en az 2 dişte interdental KAK ≥ 3 mm ya da en az 2 dişte bukkal/oral KAK ≥ 3 mm ve SCD ≥ 3 mm olmalıdır. Ancak periodontitise bağlı olmayan, travmatik kaynaklı diş eti çekilmeleri, dişin servikal bölgesine uzanan diş çürükleri, ikinci molar dişin distal yüzeyi ve üçüncü molar dişin malpozisyonu veya ekstraksiyonuna bağlı, marjinal periodonsiyumdan drene olan bir endodontik lezyonun varlığı, vertikal kök fraktürlerinin olması gibi sebeplerle görülen klinik ataşman kayıpları periodontitis olarak kabul edilmemektedir (28).

2.3.3.1. Periodontitis Evreleri

Periodontitis evreleri Tablo 2.2.'de gösterilmektedir.

Evre I Periodontitis: Periodontitistin başlangıç aşamasıdır ve gingivitisten periodontitise geçiş aşamasındaki ilk evredir. Gingivitis ve biyofilm disbiyozunun sürekliliği neticesinde Evre I periodontitis gelişmiştir. Ataşman kaybının erken evrelerini tanımlayan periodontitisin bu aşamasında maksimum SCD 4 mm'dir ve genellikle horizontal kemik defektleri bulunmaktadır. Tedavisinde, bakteriyel biofilm alanlarının ve diş taşlarının uzaklaştırılması ile etkin plak kontrolü sağlanması gereklidir (29).

Evre II Periodontitis: Diş destek dokularındaki karakteristik yıkımın gözlendiği yerleşmiş periodontitisi temsil etmektedir. Periodontitisin bu aşamasında, bireysel ve profesyonel uygulamalarla bakterilerin uzaklaştırılmasına yönelik yapılan standart tedavi yöntemleri ile hastalığın ilerlemesinin durdurulmaya çalışılması gereklidir. Evre II periodontitis hastalarının periodontal tedaviye cevabı dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir. Periodontitis derecesi ve periodontal tedaviye verilen cevap, bazı hastalar için daha ileri tedaviye rehberlik edebilmektedir (29).

Evre III Periodontitis: Periodontitisin bu evresinde, belirgin derecede KAK mevcuttur ve etkin bir periodontal tedavi yapılmadığında diş kayıpları görülebilmektedir. Bu evrede, diş kökünün orta 1/3'üne kadar ilerlemiş periodontal lezyonlar oluşabilmektedir. Derin kemik içi defektler, furkasyon tutulumları, periodontal kaynaklı diş kayıpları ve lokalize alveolar kemik kreti defektleri gibi faktörler nedeniyle komplike periodontal tedaviler gerekmektedir. Diş kayıpları görülme riskinin varlığına rağmen çiğneme işlevi gerçekleştirilebilmektedir ve çiğneme fonksiyonlarının stabilizasyonu/restorasyonu gereksinimi yoktur (29).

Evre IV Periodontitis: Periodontal doku desteğinde çok ciddi şekilde hasar meydana gelmiştir ve çiğneme fonksiyonunu etkileyecek önemli ölçüde diş kayıpları görülmektedir. Bu aşama, kökün apikal bölümüne kadar uzanan derin periodontal lezyonların varlığı, çoklu diş kayıpları, sekonder oklüzal travmaya bağlı diş hipermobilitesi ile karakterizedir. Periodontitisin uygun tedavi ve kontrollerinin yapılmadığı durumlarda, dentisyonun kaybedilme riski bulunmaktadır. Sıklıkla tedavi yönetiminde çiğneme fonksiyonlarının stabilizasyonu/restorasyonu gerekmektedir (29).

Tablo 2.2. Periodontitis evreleri (29).

Periodontitis Evreleri		Evre I	Evre II	Evre III	Evre IV
Şiddet	En derin interdental KAK miktarı	1-2 mm	3-4 mm	≥ 5 mm	
	Radyografik kemik kaybı	Koronal üçlü (<%15)	Koronal üçlü (%15-%33)	Kökün orta veya apikal üçlüsüne uzanır	
	Diş kaybı	Periodontitise bağlı diş kaybı yok		Periodontitise bağlı kaybedilen diş sayısı ≤ 4	Periodontitise bağlı kaybedilen diş sayısı ≥ 5
Kompleksite	Lokal faktörler	Maksimum SCD ≤ 4 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı bulunur	Maksimum SCD ≤ 5 mm Çoğunlukla horizontal kemik kaybı bulunur	Evre II'ye ilave olarak: SCD ≥ 6 mm Vertikal kemik kaybı ≥ 3 mm Sınıf II veya III furkasyon tutulumu Orta düzeyde kret defekti	Evre III'e ilave olarak: Çiğneme bozuklukları Sekonder oklüzal travma (mobilité derecesi ≥ 2 mm) Şiddetli kret defekti Isırma kollapsı, drifting, flaring Kalan diş sayısı 20'den az Kompleks tedavi gereksinimi
Bölge ve yayılım	Hastalık evresine tanımlayıcı faktör olarak ilave edilir	Her bir evre için dağılımın, lokalize (etkilenen diş <%30), generalize veya molar/kesici tutulumu olarak tanımlanır.			

KAK: klinik ataçman kaybı, SCD: sondlama cep derinliği.

2.3.3.2. Periodontitis Derecelendirmesi

Periodontitis dereceleri Tablo 2.3.'de gösterildiği gibidir (29):

Tablo 2.3. Periodontitis derecelendirmesi (29).

Periodontitis Dereceleri			Derece A: Yavaş ilerleyen	Derece B: Orta düzeyde ilerleyen	Derece C: Hızlı ilerleyen
Birincil kriterler	İlerlemenin direkt kanıtı	Longitudinal veri (radyografik kemik kaybı veya KAK)	5 yılı aşan sürede kemik kaybı yok	5 yılı aşan sürede <2 mm kemik kaybı	5 yılı aşan sürede ≥2 mm kemik kaybı
	İlerlemenin indirekt kanıtı	Kemik kaybı/yaş %'si	<0.25	0.25-1.0	>1.0
		Vaka fenotipi	Yoğun biyofilm birikimiyle birlikte düşük seviye periodontal yıkım	Biyofilm birikimiyle orantılı periodontal yıkım	Biyofilm miktarına kıyasla beklenilenden fazla periodontal yıkım. Spesifik klinik durumlar (örnek olarak molar/kesici tutulumu ya da standart bakteriyel kontrol tedavilerine yetersiz yanıt gibi) hastalığın hızlı ilerlemesi/erken başlangıcı hakkında fikir verir.
Derecelendirmeyi değiştiren etkenler	Risk faktörleri	Sigara kullanımı	Yok	<10 sigara/gün	≥10 sigara/gün
		Diyabet	Normal glisemik durum/diyabet teşhisi yok	Diyabetli hastada HbA1c<%7.0	Diyabetli hastada HbA1c≥%7.0
Periodontitisin sistemik etkisi	İnflamatuvar yük	Yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP)	<1 mg/L	1-3 mg/L	>3 mg/L
Biyolojik belirteçler	KAK/Kemik kaybı göstergeleri	Tükürük, dişeti oluğu sıvısı, serum	?	?	?
HbA1c: glikolize hemoglobin, hsCRP: yüksek duyarlıklı CRP (high sensitivity C-reactive protein), KAK: klinik ataçman kaybı.					

2.4. Periodontal Hastalıkların Patogenezi

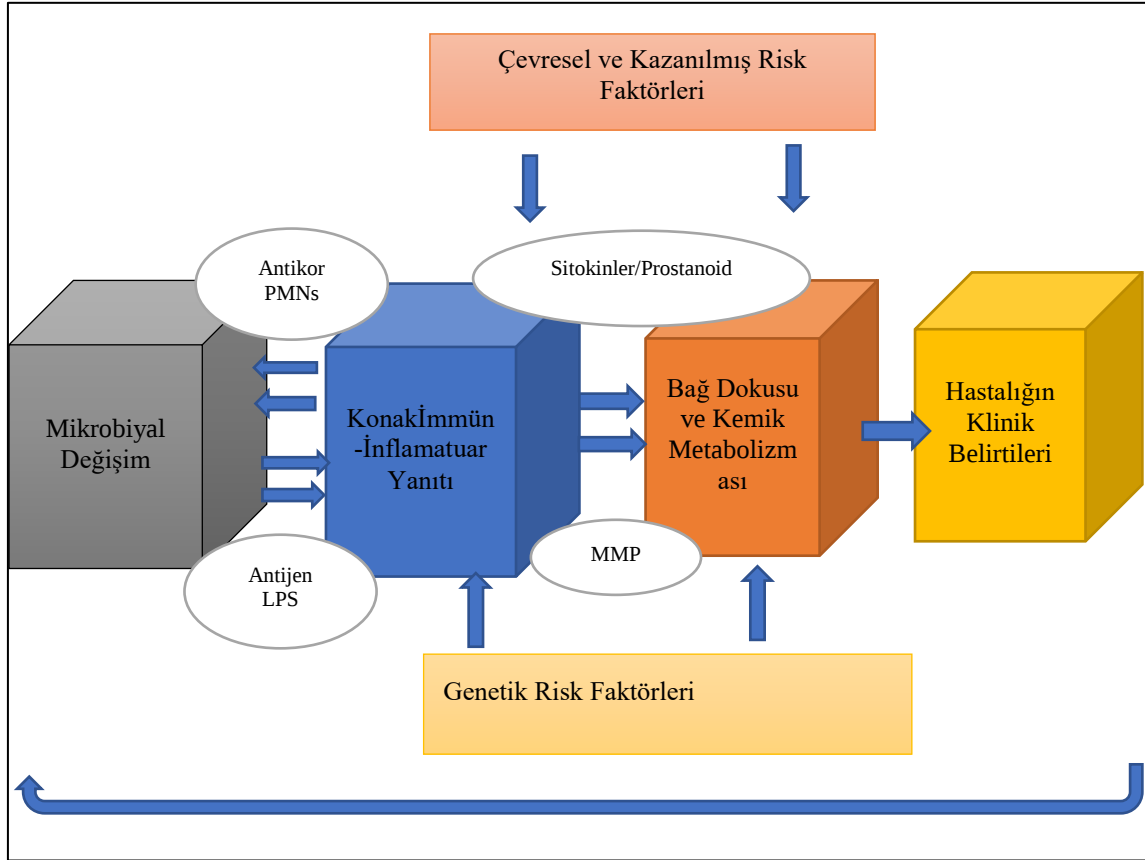
Ağız boşluğundaki mikroflora konak ile dinamik bir denge içerisinde ve bu denge periodontal sağlığın idamesinde önemlidir (30). Ağız içerisindeki mikroflorada mevcut olan mikroorganizmalardan, *Porphyromonas gingivalis* (*P. gingivalis*), *Treponema denticola* (*T. denticola*), *Tannerella forsythia* (*T. forsythia*), *Prevotella intermedia* (*P. intermedia*), *Fusobacterium nucleatum* (*F. nucleatum*), *Campylobacter rectus* (*C. rectus*), *Eikenella corrodens* (*E. corrodens*) ve *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* (*A. actinomycetemcomitans*) ... gibi anaerob fakültatif bakteriler periodontitis ile ilişkili potansiyel periodontopatojenler olarak tanımlanmışlardır (31–33).

Mikrobiyal dental plak içerisindeki bakteriler, periodontal hastalığın başlaması için temel faktör olmasına rağmen, hastalığın ilerlemesinden ve şiddetinden tek başına sorumlu değildir. Periodontal hastalıkta görülen bağ dokusu yıkımı ve alveoler kemik kaybından esas sorumlu olan konağın bu patojenlere karşı göstermiş olduğu immüno-inflamatuar yanıtıdır (34).

Periodontal sağlıktaki konağın savunma mekanizmaları ile dental plak içerisindeki mikroorganizmalar arasında bulunan dinamik denge çeşitli sebeplerle bozulduğunda, periodontal hastalıklar meydana gelmektedir (35, 36). Periodontal hastalığın, genetik, sosyoekonomik durum, diyabet, sigara, stres, endojen hormonlar, kullanılan ilaçlar gibi çevresel ve kazanılmış risk faktörlerinde etkilendiği bilinmektedir (19) (Şekil 2.3.).

Gingival, sulküler ve birleşim epiteli, periodontal dokulardaki mikroorganizmalara ve ürünlerine karşı, fiziksel bir bariyer görevi görmektedir (37). Bu epitel bariyerine ilave olarak, tükürüğün yıkama ve tamponlama etkisi ve diş eti oluşu sıvısının (DOS) diş eti oluşu içerisine spesifik antikorlar sağlaması da fiziksel olarak savunmada önemli olmaktadır (38).

Periodontal hastalığın gelişimi sırasında ortaya çıkan patolojik mekanizmalarda, fagositik hücreler, lenfoid sistem, kompleman sistemi, pıhtılaşma yolları ve immünolojik reaksiyonlar görev almaktadır (39–42). Mikroorganizmalar dokuya invaze olarak ya da endotoksin, proteaz, kemotatik peptit gibi konak için virülans ürünler salarak ‘direkt’ doku hasarına sebep olabileceği gibi konak cevabını uyarak ‘indirekt’ doku hasarı oluşturmaktadır (43, 44).



Şekil 2.3. Periodontal hastalık mekanizması (45). (LPS: Lipopolisakkarit, PMNs: polimorfonükleer lökosit, MMP: Matris-metall proteinaz)

Periodontal inflamasyonda diş eti dokusu ve DOS'daki hücre infiltratı ağırlıklı olarak nötrofiller, B lenfositler ve plazma hücrelerinden meydana gelmektedir. Konağın mikroorganizmalara karşı oluşturduğu ilk yanıt, periodontal cep içerisindeki esas hücre grubu olan nötrofiller tarafından verilmektedir. Nötrofiller, iltihabi damar duvarından çıkarak, kemoatraktan yoğunluğunu takip edip bağ dokusuna ilerleyip diş eti oluğunda toplanarak diş eti dokusu ile subgingival plak arasında bir bariyer meydana getirmektedir. Nötrofiller akut iltihabi cevap olarak konak savunmasının koruyucu ilk bariyerini oluşturduğundan dolayı, en önemli lokal yanıt elemanı olarak kabul edilmektedir. Enfeksiyonun devam ettiği ve nötrofillerin etkisiz kalmaya başladığı süreçte, fagositoz özelliğine sahip olan monositler devreye girerek konak savunmasının ikinci hattını meydana getirmektedir (46).

Akut iltihabi cevabın ardından T ve B lenfositler inflamatuvar hücre infiltratı içerisinde artış gösterirler. T lenfositler, CD4⁺ (Yardımcı T hücreleri, Th hücreleri) ile CD8⁺

hücrelerini (Sitotoksik T hücreleri, Tc hücreleri), B lenfositler ise plazma hücrelerini oluşturmaktadır (37).

Sitokinler, inflamasyonun başlamasını ve ilerleyen aşamalarda meydana gelen immün yanıtın şiddetini ve süresini belirleyen proteinlerdir. Sitokinler, yerleşik hücreler (epitel hücreleri, fibroblastlar), fagositik hücreler (nötrofiller, makrofajlar) ve immün hücreler (lenfositler) tarafından salınırlar. Konak tarafından periodontal patojenlere karşı oluşturulan inflamatuvar yanıt proinflamatuvar ve antiinflamatuvar sitokinler arasındaki denge ile belirlenir (47). Periodontal hastalığa bağlı meydana gelen inflamatuvar yanıtta bölgede yoğun olarak bulunan nötrofiller, T ve B lenfositler, makrofajlar/monositler, dendritik hücreler tarafından salınan proinflamatuvar sitokinlere örnek olarak Tümör Nekroz Faktör- α (TNF- α), İnterlökin-1 β (IL-1 β), IL-6, IL-7, IL-11, IL-17, Prostaglandin E2 (PGE2) bulunmaktadır (48). Antiinflamatuvar sitokinlerden IL-4, IL-10, IL-13, IL-16, İnterferon - α /- β (IFN- α /- β), Transforme edici büyüme faktör- β (TGF- β), İnterlökin-1 reseptör antagonisti (IL-1RA), granülosit makrofaj koloni uyarıcı faktör “granulocyte-macrophage colony-stimulating factor” (GM-CSF) bulunmaktadır (49).

Bakterilerde, patojen assosiyasyon moleküler paternler (PAMP) olarak adlandırılan spesifik yapılar bulunmaktadır (50–54). Bakterilerde bulunan bu PAMP’lar virülans faktörlerdir ve gram (-) bakterilerde lipopolisakkarit (LPS), gram (+) bakterilerde ise peptidoglikan ve lipoik asit gibi yapılardan oluşmaktadır. Doğal bağışık yanıtta görev alan hücrelerin yüzeylerinde, patern tanıyan reseptörler [pattern recognition receptors (PRR)] denilen reseptörler bulunmaktadır ve bunlar PAMP’ları tanıyıp patojenlere karşı yanıt verilmesini sağlar. Toll benzeri reseptör [toll-like reseptör (TLR)] doğal bağışık yanıtta rol oynayan en önemli PRR’ dir (51–54). Mikrobiyal enfeksiyonlara karşı, TLR’ler immün sisteminin anahtar molekülleri olarak kabul edilmektedir (50, 55, 56). Antijen sunan hücrelerden nötrofil, makrofaj, lenfositler ve dendritik hücrelerin üzerinde TLR’ler bulunmaktadır. Gram (-) bakterilerin lipopolisakkaritleri TLR-4, gram (+) bakterilerin lipoprotein, lipopeptid, peptidoglikan ve lipoteikoik asit gibi molekülleri TLR-2 tarafından tanınmaktadır (50, 57).

Makrofajlar, sağlıklı dokuda çok az sayıda bulunur ve mikrobiyal uyaranlar ile antijene özgül olmayan mekanizmalarda aktive olmaktadır. Periodontal hastalığın gelişmesinde önemli bir role sahiptir ve bunu konak cevabını akut inflamatuvar seviyeden, immün sistem elemanlarını kullanarak kronik bir patolojiye çevirerek yapmaktadır (58).

Makrofajlar, LPS ile karşılaşmalarının ardından aktifleşerek bir takım yüzey reseptörü ve sitokin salgılamaktadır ve bu maddeler immün yanıtı başlatıp patojeni hedef olarak inflamatuvar cevabı şiddetlendirmektedir (59).

Özetle, yıkıcı periodontal hastalıkların oluşabilmesi için periodontal patojenlerin ortamda bulunması gereklidir. Ancak, hastalığın gelişebilmesi için bu mikroorganizmalara karşı konağın immüno-inflamatuvar yanıt oluşturmaları gerekmektedir (34).

2.5. Periodontal Hastalıkların Klinik Bulguları

Gingivitisin klinik bulguları içerisinde, diş etinde hiperemi, ödem, sondlamada kanama, diş eti formunun bozulması gibi diş etinin şekil ve yapısında meydana gelen değişiklikler yer almaktadır (27). Cep tabanına, hafif bir kuvvet ile yerleştirilen periodontal sondun, kök yüzeyi boyunca yavaşça hareket ettirilmesi sonrasında incelenen alan inflamasyonlu ise bölgede kanama gözlenmekte ve sondlamada kanama (+) olarak değerlendirilmektedir (19).

Periodontitisin klinik bulgularında, gingivitis bulgularına ilave olarak, periodontal ataşman ve alveolar kemik kayıpları gözlenmektedir. SCD, gingival sulkus hizasındaki epiteliyal ataşmanın yıkımına bağlı sondlamaya karşı azalmış bir direnç görülmesiyle tespit edilmektedir. SCD, serbest dişeti kenarından dişeti oluşu/cep tabanına kadar olan mesafeyi temsil etmektedir. Klinik ataşman düzeyi (KAD), mine-sement birleşiminden sondlanabilen dişeti oluşu/cep tabanına kadar olan mesafedir (19).

Radyografide görülen alveolar kemik kayıpları, horizontal ya da vertikal defektler şeklinde oluşabilmektedir. Horizontal kemik kaybında, cep tabanı komşu marjinal kemik seviyesinde, vertikal kemik kayıplarında ise cep tabanı, komşu marjinal kemik seviyesinin daha apikalinde yer almaktadır (60).

Periodontitisin şiddetini değerlendirmek için SCD, KAD, furkasyon problemleri ve diş mobilitesi gibi kriterler göz önünde bulundurulmaktadır (19).

2.6. Periodontal Hastalıklarda Kullanılan İndeksler

Periodontal hastalıklara yönelik tanı koyulabilmesi, dokulardaki yıkımın şiddetinin ölçülmesi/derecelendirilmesi ve bireylerde ya da toplumda hastalığın prevalansının ölçülebilmesi için çeşitli indeksler geliştirilmiştir (61).

2.6.1. Gingival İndeks

Diş eti iltihabının derecelendirildiği, klinikte çok yaygın kullanılan bir indekstir (Tablo 2.4.). Gingival indekste (GI) diş eti muayenesi, periodontal sond yardımı ile yapılmaktadır (62).

Tablo 2.4. GI Skorlaması (62).

0	Sağlıklı diş eti.
1	Hafif inflamasyon, diş etinde hafif ödem ve renk değişikliği vardır. Sondlamada kanama yoktur.
2	Orta derece inflamasyon, kızarıklık ve ödem vardır. Sondlamada kanama vardır.
3	Şiddetli inflamasyon, ileri derece kızarıklık, ödem, ülserasyonlar ve spontan kanama eğilimi vardır.

2.6.2. Modifiye Gingival İndeks

Diş etinde, sondlama işlemi uygulanmadan inflamasyon ve kanamanın değerlendirildiği bir indekstir. Her dişin, bukkal/lingual yüzeylerinde marjinal ve papiller bölgeleri değerlendirilerek modifiye dişeti skoru belirlenmektedir (63).

2.6.3. Sondlamada Kanama İndeksi

Diş eti cebi içerisinde, sondla hafifçe dolaşarak kanama varlığı/yokluğu izlenmektedir. On saniye içerisinde kanama gözlenirse (+) olarak değerlendirilmektedir. Sondlamada kanama indeksi (SKI) aynı zamanda plak kontrolü hakkında da bilgi vermektedir (64).

2.6.4. Plak İndeksi

Plak indeksi (PI) dental plağın ölçülmesine yönelik geliştirilmiş bir indekstir (Tablo 2.5.). Periodontal sondun, diş yüzeyi ve diş eti oluğu içerisinde hafifçe gezdirilmesiyle bir değerlendirme yapılmaktadır (65).

Tablo 2.5. PI Skorlaması (65).

0	Dental plak yoktur.
1	Serbest diş eti kenarında ya da dişin komşu bölgesinde bulunan film şeklinde dental plak gözlenmektedir.
2	Diş eti kenarında, komşu diş yüzeyinde ve diş eti cebi içerisinde göz ile görülebilen dental plak bulunmaktadır.
3	Diş eti kenarında, komşu diş yüzeyinde ve diş eti cebi içerisinde oldukça fazla dental plak bulunmaktadır.

2.6.5. Diş taşı İndeksi

Diş taşı değerlendirilmesine yönelik yapılmış bu indeks Ramfjord dişlerinde (16, 21, 24, 44, 41 ve 36 numaralı dişler) uygulanmaktadır (61) (Tablo 2.6.).

Tablo 2.6. Diş taşı indeksi skorlaması (61).

0	Diş taşı yoktur.
1	Serbest diş eti kenarına uzanan az miktarda supragingival diş taşı mevcuttur.
2	Orta derecede supra/subgingival ya da sadece subgingival diş taşı mevcuttur.
3	Çok miktarda supra/subgingival diş taşı mevcuttur.

2.6.6. Periodontal Sağlık Tarama Sistemleri

Dünya sağlık örgütü (DSÖ) tarafından, periodontal sağlık taramaları rutininde kolayca uygulanabilecek Toplumdaki Periodontal Tedavi Gereksinimi İndeksi [Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN)] denilen periodontal sağlık tarama sistemleri geliştirilmiştir (Tablo 2.7.). Bu sistem periodontal durumun değerlendirilmesinden daha ziyade periodontal tedavi gereksinimini ölçmektedir (66).

Tablo 2.7. CPITN kodlaması (66).

KOD	Periodontal Durum	Periodontal Tedavi İhtiyacı	KOD
0	Sağlıklı periodonsiyum.	Herhangi bir tedaviye ihtiyaç yoktur.	0
1	Sondlamada diş etinde kanama bulunmaktadır.	Oral hijyen eğitimi gerekmektedir.	1
2	Supragingival ve subgingival diş taşı bulunmaktadır.	Oral hijyen eğitimiyle birlikte profesyonel diş taşı temizliği gerekmektedir.	2
3	4-5 mm arasında SCD bulunmaktadır.	Oral hijyen eğitimiyle birlikte profesyonel diş taşı temizliği gerekmektedir.	2
4	6 mm ve üzerinde SCD bulunmaktadır.	Oral hijyen eğitimi, profesyonel diş taşı temizliği ve kompleks periodontal tedaviler gerekmektedir.	3

2.7. Periodontal Hastalıklar ve Sistemik Hastalıklar Arasındaki İlişki

Ağız sağlığı, genel sağlığın ayrılmaz bir parçasıdır. Ağız sağlığı ile ilişkili sorunlar genel sağlığı ve yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyebilmektedir. Bu nedenle, ağız sağlığı ile genel sağlık arasındaki ilişkilerin bilinmesi son derece önemlidir (67).

Oral sepsis terimi, tıbbi literatüre ilk kez 1900 yılında William Hunter tarafından ‘Hastalığın bir nedeni olarak oral sepsis’ başlıklı bir rapor ile tanıtılmıştır (68). Daha sonra 1911 yılında Frank Billings tarafından bu terimin yerini ‘fokal infeksiyon’ almıştır (69). Fokal infeksiyon, bazı sistemik rahatsızlıkların olası sebebi ya da şiddetlendirici faktörü

olarak araştırılmaya devam edilmiş ve ağız enfeksiyonunun sistemik sağlık üzerine etkisi ‘periodontal medicine’ denilen bir alan olarak incelenmeye başlanmıştır (1).

Periodontal hastalıklar, diş eti inflamasyonu ve alveolar kemiği de içeren dişlerin destek dokularının kaybı ile karakterize kronik, multifaktoriyal ve enfeksiyöz hastalıklardır (70). Periodontal hastalıklarda, patojen bakterilere karşı konak savunması tarafından geliştirilen immüno-inflamatuvar yanıtlar, periodontal hastalığın ilerlemesinde ve doku yıkımında oldukça önemlidir. İmmün sistemde görevli olan bazı sitokinler, aktif polimorf nükleer lökositlerin (PMNL) oksijen bağımlı mekanizmaları, fibroblastlar, endotelyal hücreler ile osteoklastlardan üretilen reaktif oksijen türleri (ROT) doku yıkımından sorumludur (71). Periodontal hastalıklar, patojen oral bakterilerin açığa çıkardığı bakteri toksinleri ve bunların oluşturduğu geçici bakteriyemiye bağlı inflamatuvar mediyatörlerin uyarılmasını sağlayarak, sistemik inflamatuvar yükte bir artış meydana getirmektedir (72). Ayrıca, artmış inflamasyonun kanser gelişimini de desteklediği bilinmektedir (73).

Periodontal hastalıklar, kardiyovasküler sistem rahatsızlıkları, diyabetes mellitus, erken doğum, düşük doğum ağırlıkları, romatoid artrit ve solunum sistemi hastalıkları gibi çeşitli sistemik rahatsızlıklar için artmış risk faktörü olarak değerlendirilmiştir (74, 75).

Periodontal hastalıklar ile sistemik hastalıklar arasındaki ilişki bir kaç mekanizma ile açıklanabilmektedir (7):

- Bakterilerin ağız boşluğundan vücuda yayılması, çeşitli organlarda doku hasarına neden olabilir
- Sistemik inflamatuvar yükteki artış, aterom plak oluşumunu artırabilir
- Oral kavitedeki bakterilere yönelik otoimmün bir yanıt oluşabilir.

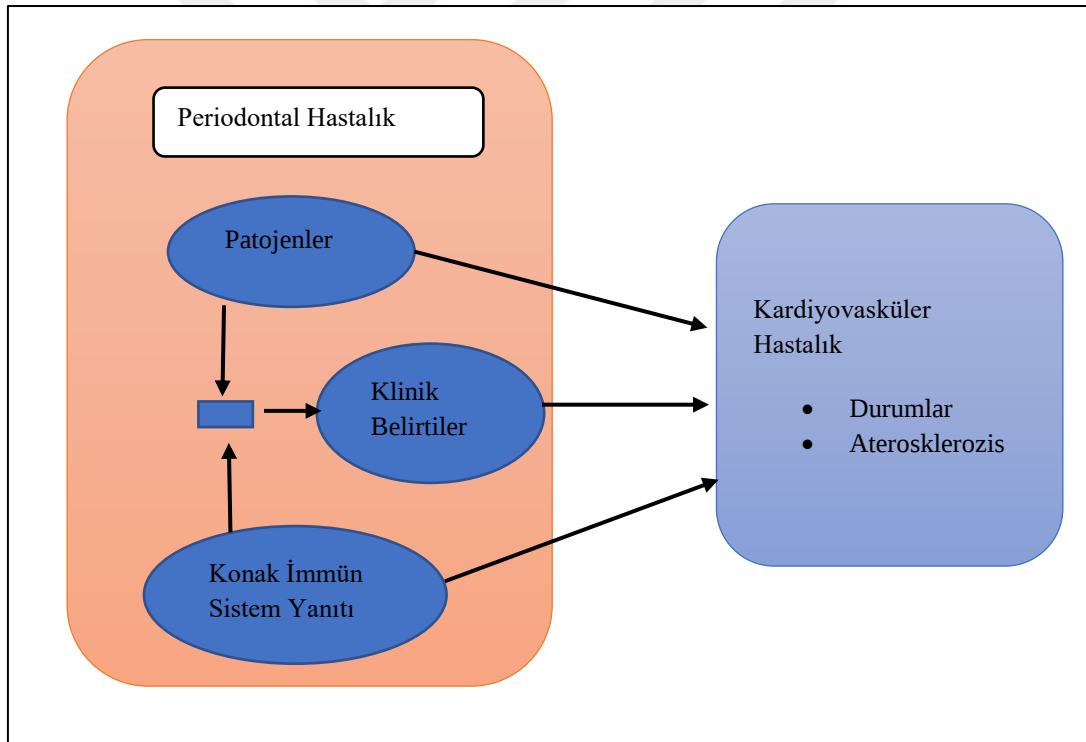
Yapılan birçok çalışmada, sistemik hastalıklar ile periodontitis arasındaki karşılıklı ilişkinin:

- Mikrovasküler hastalıklar
- Kollajen metabolizmasındaki değişiklikler
- Değiştirilmiş konak yanıtı
- Değiştirilmiş subgingival flora
- Diş eti oluşu sıvısındaki komponentlerin değişmesi
- Genetik predispozan faktörler
- Non-enzimatik glikasyon

gibi etkileri olduğu gösterilmiştir (1).

Periodontal Hastalıklar ve Kardiyovasküler Sistem Hastalıkları Arasındaki İlişki:

Periodontal hastalıklara bağlı, kronik ve sürekli uyarana yani bakteriyemiye karşı gelişen sistemik yanıtın CRP ile akut faz cevabını uyarmasıyla kardiyovasküler sistem hastalıklarını arttırabileceği düşünülmektedir (Şekil 2.4.). Çalışmalar periodontitisin; CRP, haptoglobulin, alfa-1 antitripsin ve fibrinojen dahil olmak üzere akut faz cevabı belirteçlerinde hafif bir artışa neden olduğunu göstermiştir. Oral bakterilerde bulunan LPS'lerin, IL-6 ve TNF- α gibi sitokinleri uyarmasıyla akut faz proteinleri aktiveşebilmektedir. Son yapılan çalışmalar, CRP seviyelerinin hafif yükselmesinin sistemik olarak sağlıklı olan bireylerde, miyokardiyal enfarktüs ve periferel arter hastalığı için bir risk faktörü oluşturabileceğini göstermiştir (76, 77).



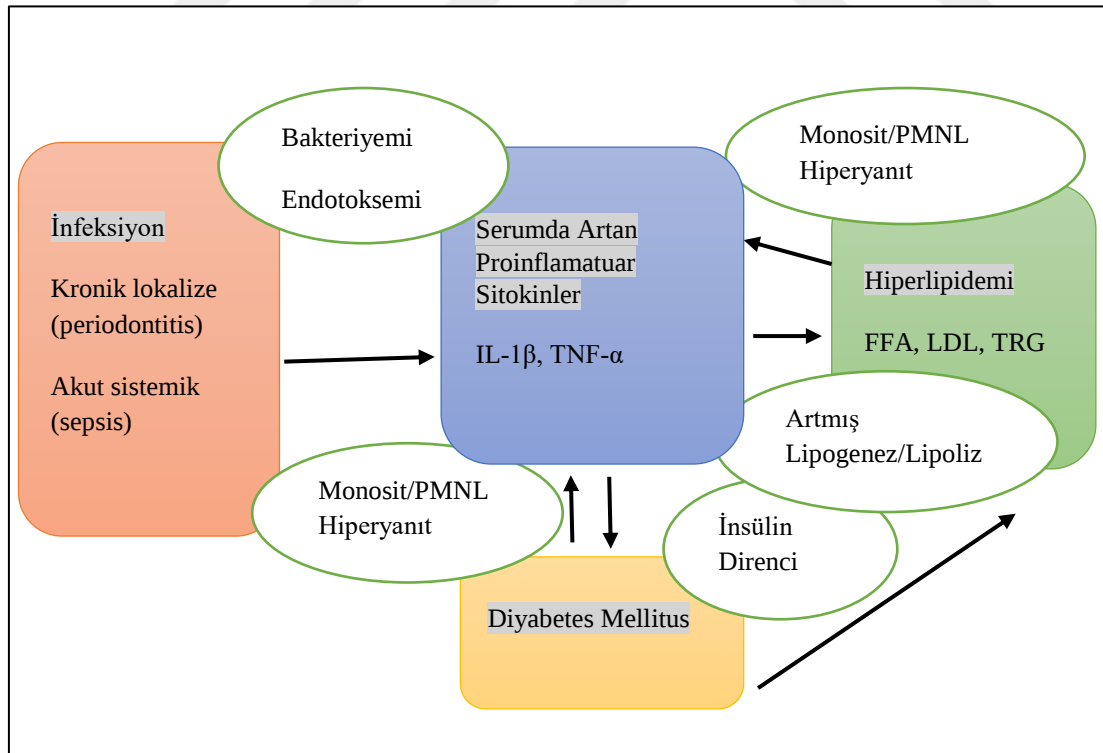
Şekil 2.4. Periodontal hastalık ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantıyı gösteren akış şeması (1).

İlave olarak, oral infeksiyonlar metabolik bir stres oluşturarak da sistemik rahatsızlıkları şiddetlendirebilmektedir (Şekil 2.5.). Endotoksin ve LPS gibi bakteriyel ürünler, TLR'ler üzerinden konak yanıtı oluşturarak inflamatuvar sürecin başlamasına yol açmaktadır (78)

Periodontal Hastalıklar ve Diyabet Arasındaki İlişki:

Periodontal hastalık ile diyabet arasında, iki yönlü karmaşık bir ilişkinin olduğu bilinmektedir. Ayrıca periodontal hastalıklara bağlı inflamasyonun, glisemik kontrolü zorlaştırdığı düşünülmektedir (79). Periodontal hastalıkta önemli rol alan anaerobik bakterilere cevap olarak serumdan salınan IL-1 β , IL-6, TNF- α gibi proinflamatuvar mediatörlerin seviyelerinin artması, zayıf glisemik kontrol ve artmış insülin direnci ile sonuçlanmaktadır (80). Yükselmiş sitokin seviyeleri; serin fosforilasyonu ile insülin reseptörü substrat-1'in modifikasyonu, artmış serbest yağ asitleri üretimi ile adiposit fonksiyonunda değişiklik ve endotelial nitrik oksit üretiminin azalması gibi çeşitli yollarla insülin direncinde artış sağlamaktadır (81).

Diyabet ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkilere dair tedavi yaklaşımında, serum sitokin veya lipid seviyelerinin azaltılmasıyla her iki hastalık arasındaki karşılıklı etkileşimin kesintiye uğratılması düşünülmektedir. Bu amaçla, çeşitli ilaçların, monoklonal antikorların ve özellikle IL-1 β ve TNF- α reseptörlerini hedefleyen reseptör antagonistlerinin kullanımı ile serum sitokin seviyeleri azaltılabilmektedir (82).



Şekil 2.5. Oral enfeksiyon ile sistemik hastalığın şiddetlenmesi (1). FFA: Serbest yağ asitleri (free fatty acids), LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein (low density lipoprotein), TRG: Trigliserit)

2.8. Periodontal Hastalıklar ve Onkoloji

Kanser, vücudun belli bir bölgesinde sağlıklı hücrelerin normal gelişim sürecinin çeşitli faktörler tarafından bozulması sonucu hücrelerin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve komşu hücreleri invaze etmesiyle meydana gelen bir malignite hastalığıdır (83, 84). Sağlıklı hücreler, düzenli bir sırayla büyür, çoğalır ve ölürlür. Bu süreçte, büyüme, çoğalma, farklılaşma ve apoptozis arasında belirli bir denge bulunmaktadır. Bu denge genetik bir kusur, kimyasal karsinogenler (polisiklik aromatik hidrokarbonlar...gibi), fiziksel etkenler (güneş ışığı...gibi), viral enfeksiyonlar ya da radyasyon gibi tümör gelişimini tetikleyen faktörler tarafından bozulduğunda, hücreler kontrolsüz bir şekilde çoğalmaya başlamakta ve sonuç olarak kanser gelişimi gözlenmektedir (85).

Kanser ile kronik inflamasyon arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Bu ilişki, ilk kez Rudolph Virchow tarafından meme kanserli dokularda lökosit infiltratlarının gözlenmesiyle gündeme getirilmiştir. Günümüze kadar yapılan birçok araştırma ile kanser-inflamasyon ilişkisi, daha iyi bir şekilde ortaya konulmuştur. Kronik inflamasyonun, bütün kanserlerin yaklaşık olarak %25 ine katkı sağladığı belirtilmektedir (86, 87).

Periodontal hastalıkların, kanser üzerindeki etkilerine yönelik çeşitli mekanizmalar ileri sürülmüştür:

1. Mikroorganizmaların direkt toksik etkileri: Oral florada mevcut bulunan mikroorganizmalar ve salgıladıkları endotoksin, enzim ve metabolitlerin çevre dokulardaki hücre DNA'larına zarar vererek mutasyonlara neden olması ile karsinogeneze meydana gelebilmektedir. Oral floradaki mikroorganizmalar ile konak savunması tarafından oluşturulan immüno-inflamatuvar sistem arasındaki denge *P. Gingivalis*, *F. Nükleatum* gibi çeşitli periodontal patojen bakteriler tarafından bozulabilmektedir (88).

Bakteriler, inflamasyonu uyarma, epitel dokusuna invaze/kolonize olabilmek, nitrozamin gibi karsinogen metabolitleri üretebilme, prokarsinogenleri metabolize ederek karsinogeneze dönüştürebilme gibi özellikleriyle karsinogeneze neden olabilmektedir. *P. Gingivalis*'in keratinosit hücrelerinin apoptozisini inhibe ettiği ve epitel hücrelerine invaze olduğu gözlemlenmiştir (89). Çeşitli çalışmalarda *P. Gingivalis* ve *F. Nükleatum*'un IL-6 ve STAT 3 (Signal transducer and activator of transcription 3) üzerinden sinyal iletimini artırarak oral yassı hücreli karsinom gelişimini ve çoğalmasını artırdığı gözlemlenmiştir (88).

2. İnflamasyon yoluyla indirek etki: Periodontal hastalıklarda gerçekleşen kronik inflamasyonda görev alan nötrofil, lenfosit, makrofaj, monosit ve fibroblast gibi hücrelerden salınan reaktif oksijen radikalleri (hidrojen peroksit...gibi), reaktif azot bileşikleri (nitrik oksit...gibi) gibi ürünler ve matriks-mettallo proteazlar (MMP) epitel hücrelerinde DNA hasarlarına ve mutasyonlara sebep olabilmektedir. Konağın immün sistem yanıtında görev alan inflamatuvar hücreler tarafından salınan sitokinler, kemokinler ve büyüme faktörleri tümör hücrelerinin bölünmesini, migrasyonunu ve anjiyogenezini artırarak apoptozisi azaltabilmektedir. Kanser metastazını, TNF- α ve NF- κ B (Nükleer Faktör Kappa B) gibi çeşitli mediyatörler artırmaktadır ve ayrıca prostaglandinler özellikle PGE2 tümorogenez artışında önemli rol oynamaktadır (86, 87, 90).

3. Diğer karsinojenlere karşı kolaylaştırıcı etki: Periodontal hastalıklarda, epitel dokuda oluşan ülserasyonlardan karsinojenlerin geçişi daha kolay olabilmektedir. Periodontal hastalık varlığında sigara, alkol gibi risk faktörleri mevcut yıkımı artırmaktadır. Ayrıca derinleşmiş SCD'ler, Human Papilloma Virus (HPV) kolonizasyonu için uygun bir ortam oluşturmaktadır (91).

Tüm dünyada cinsiyete göre en çok görülen kanser türleri Tablo 2.8.'de gösterilmektedir (5):

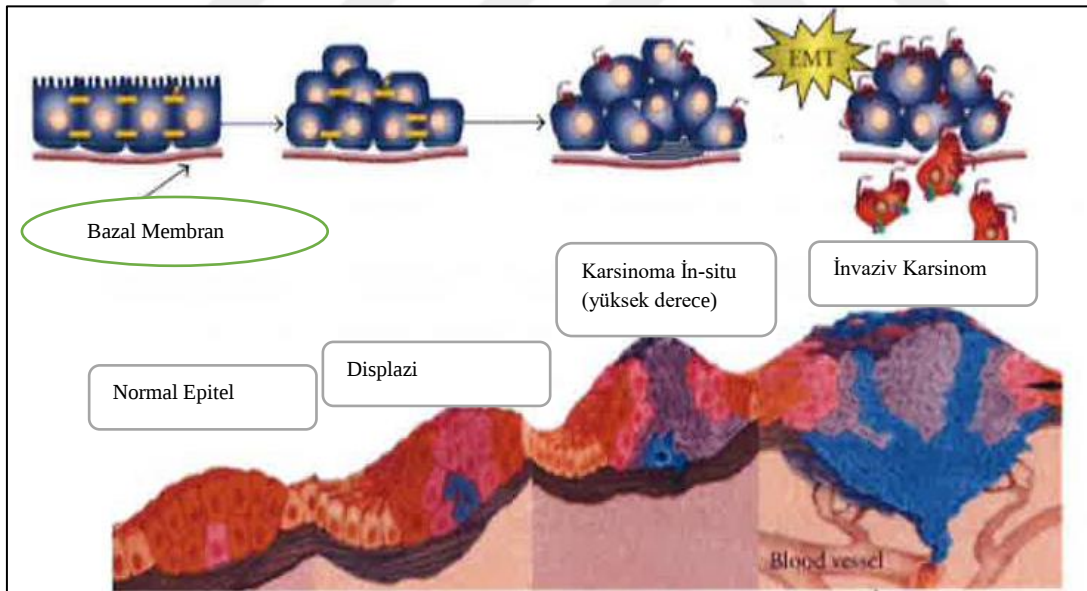
Tablo 2.8. Cinsiyete göre en çok görülen kanser türleri (5).

Cinsiyet	Kadın	Erkek
1.	Meme	Akciğer
2.	Kolorektal	Prostat
3.	Akciğer	Kolorektal
4.	Serviks Uteri	Mide
5.	Tiroid	Karaciğer

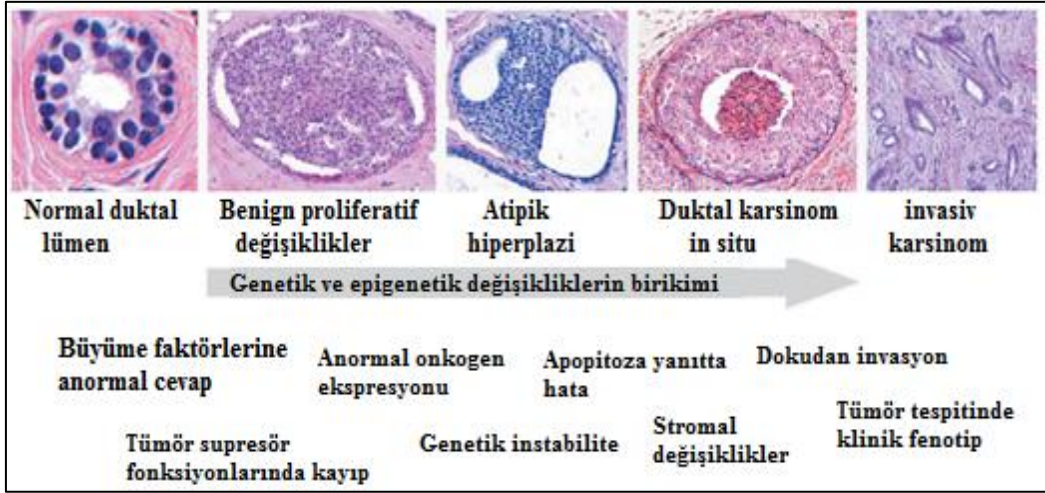
2.9. Meme Kanseri

Kanser, tüm dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biri olarak kabul edilmektedir (5). Kadınlarda en çok görülen kanser türü meme kanseridir ve her geçen yıl vaka sayısı artmaktadır. Meme kanseri, malignite ile ilişkili ölümlerin yaklaşık %20'sinden sorumlu olup, kansere bağlı ölümlerde ise akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır. Ülkemizde, sağlık bakanlığının verilerine göre meme kanserinin, kadınlar arasında görülen tüm kanser türlerinin %35'ini oluşturduğu bildirilmektedir (9).

Meme kanseri, meme bezlerinde veya meme kanalında bulunan epitel hücrelerinin kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve transformasyonu sonucu oluşan malignite hastalığıdır (92). Meme kanserinin gelişiminde, hücre kontrol mekanizması bozularak hücreler kontrolsüz çoğalmaktadır (Şekil 2.6., Şekil 2.7.). Hücre kontrol mekanizmasında görev alan DNA tamiri ile ilişkili genler, tümör supresör genler ve proto-onkogenlerin mutasyonlar sebebiyle aktive olması ya da fonksiyon kaybına uğraması ile karsinom oluşmaktadır (93, 94).



Şekil 2.6. Meme Kanseri gelişim basamakları (95).



Şekil 2.7. Normal meme dokusundan invasiv karsinom gelişimi (96).

Meme kanserinin etyolojisi tam olarak bilinmemekle birlikte oluşmasında birçok risk faktörü rol almaktadır (97):

- Genetik yatkınlık, BRCA1/2 genleri (Breast cancer associated gene 1/2, Meme kanseri duyarlılık gen 1/2)
- Yaş (ileri yaş riski artırır)
- Ailede görülmesi
- Menstrüasyonun erken yaşta başlaması
- Menopozun geç yaşta başlaması
- İlk doğumun 30 yaş sonra yaşanması
- Hiç emzirmemiş olmak
- Nulliparite (hiç doğum yapmamış olmak)
- Radyasyona maruz kalma
- Sigara kullanımı
- Fazla miktarda alkol kullanımı
- Obezite
- Yağlı beslenme
- Postmenopozal dönemde hormon replasman tedavisi
- Oral kontraseptif ilaçların 10 yıldan uzun süreli kullanımı

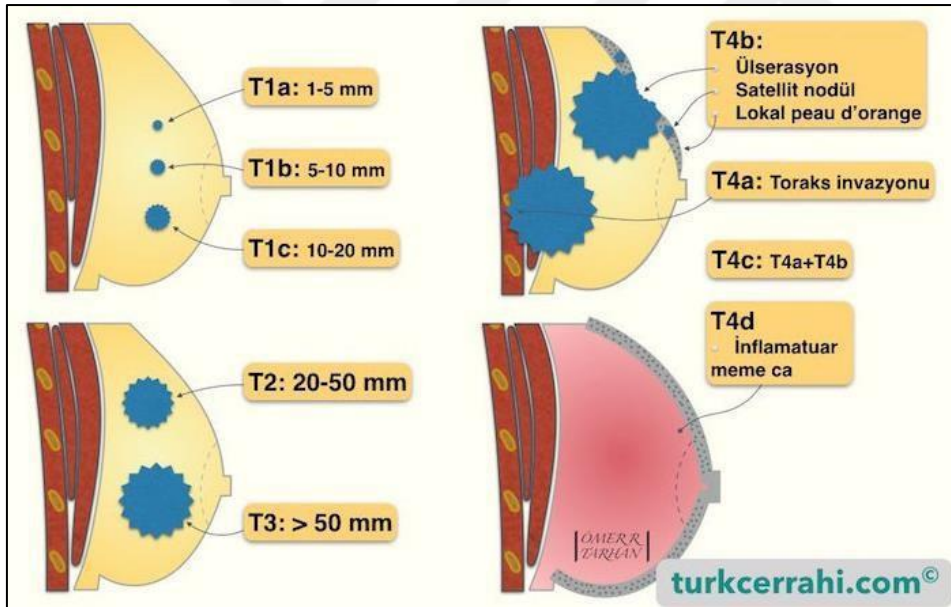
2.9.1. Meme Kanseri Evreleme

Meme kanseri tanısı konulmuş hastalarda hastalığın prognozunu, yaygınlığını belirlemek ve tedavi protokolü geliştirmek için evreleme sistemleri oluşturulmuştur (98). Günümüzde en yaygın kullanılan kanser evreleme sistemi Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği [Union for International Cancer Control (UICC)] ve Amerikan Kanser Komitesi [American Joint Committee on Cancer (AJCC)] tarafından belirlenmiş olan Tümör-Nod-Metastaz (TNM) sistemidir (Tablo 2.9.). Bu sistemde klinik evreleme cTNM, patolojik evreleme pTNM olarak yapılmaktadır (99):

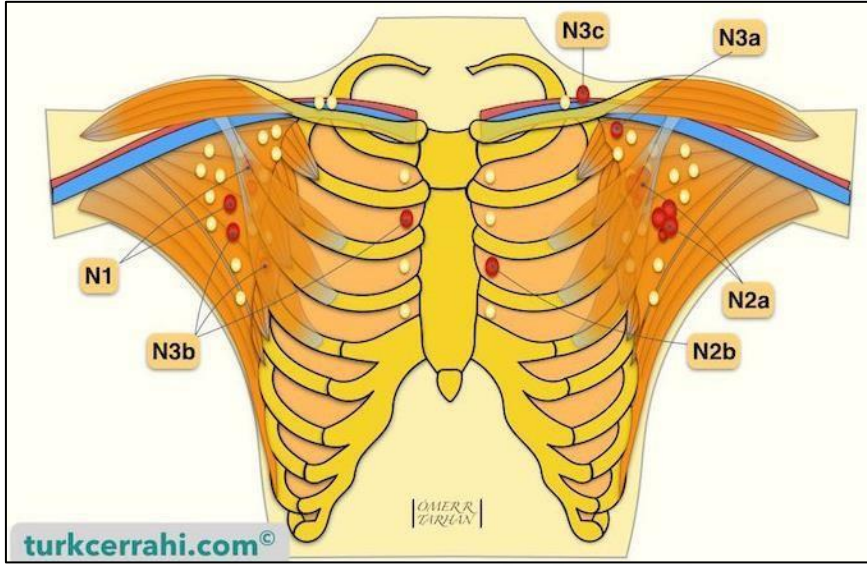
T: Primer tümör boyutu (Şekil 2.8.)

N: Bölgesel lenf nodu tutulumunun varlığı/yokluğu ve derecesi (Şekil 2.9.)

M: Uzak organ metastazı varlığı/yokluğu



Şekil 2.8. Meme kanserinde primer tümör boyutu (T) evrelendirmesi (100).



Şekil 2.9. Meme kanseri bölgesel lenf nodu tutulumu (N) evrelendirmesi (100).

Tablo 2.9. Meme kanseri TNM evrelendirmesi (99).

EVRE	T	N	M
Evre 0	Tis (in situ karsinom)	N0	M0
Evre 1A	T1	N0	M0
Evre 1B	T0	N1 mi	M0
	T1	N1 mi	M0
Evre 2A	T0	N1	M0
	T1	N1	M0
	T2	N0	M0
Evre 2B	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
Evre 3A	T0	N2	M0
	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1	M0
	T3	N2	M0
Evre 3B	T4	N0	M0
	T4	N1	M0
	T4	N2	M0
Evre 3C	Herhangi bir T	N3	M0
Evre 4	Herhangi bir T	Herhangi bir N	M1

2.9.2. Meme Kanseri Klinik Belirti ve Bulguları

Meme kanserinde klinik olarak ağrı, memede ele gelen kitle, memenin şekil ve boyutunda farklılıklar, meme başında akıntı ve çekilme, memede kaşıntı, meme derisinde ülser, eritem ve ödem, bölgesel lenf nodlarında büyüme, cilt değişiklikleri (portakal kabuğu görünümü) gibi bulgular yer almaktadır (101).

2.9.3. Meme Kanseri Prognoz

Meme kanserinde prognoz, hastalar arasında farklılıklar göstermektedir. Meme kanserinin davranış ve ilerleyiş şeklini saptamak ve risk derecesini belirleyebilmek için çeşitli prognostik faktörler incelenmektedir (102):

- Tümör evresi (prognozda en önemli etkidir, evre ne kadar ileri ise prognoz da o kadar kötüleşmektedir)
- Tümör derecesi (grade; tümörün diferansiyasyonunu gösterir)
- Bölgesel lenf nodu tutulumu
- Hormon reseptörleri
- Tümör proliferasyon hızı
- Moleküler prognostik faktörler
- Histolojik tümör tipi

Bazı araştırmalarda erken evrede saptanan ve tedavi edilen meme kanseri hastalarında 5 yıllık sağ kalım %87'nin üzerinde, 10 yıllık hastalıksız sağkalım %70-80 ve 10 yıl içerisinde meme kanserine bağlı mortalite %7-10 olarak belirtilmiştir (103).

2.10. Meme Kanseri Tanı

Meme kanserinde tanı koyarken klinik, radyolojik ve patolojik değerlendirmelere başvurulmaktadır. Radyolojik olarak, mamografi, ultrasonografi, mantetik rezonans görüntüleme (MRG) ve pozitron emisyon tomografisinden (PET) yararlanılmaktadır (104). Kanser tedavisine yönelik kararlar, genellikle ameliyat veya biyopsi ile elde edilen tümör dokusunun histopatolojik sonuçlarına göre verilmektedir (105). Serum tümör belirteçleri de tanıya yardımcı olarak ve tedavi takibinde kullanılmaktadır (14).

2.10.1. Serum Tümör Belirteçleri

Tümör belirteçleri; kanda, idrarda veya vücut dokularında bulunan, bir veya daha fazla kanser türünün varlığıyla yükselebilen, bir tümör tarafından ya da vücudun tümöre karşı ürettiği biyobelirteçtir (106). Tümör belirteçleri kanser hastalarının serumunda sağlıklı

insanlara kıyasla daha yüksek seviyelerde bulunmaktadır. Tümör belirteçleri, kanser tanısı koymak, prognozu belirlemek, uygulanan tedavilerin etkinliğinin takibini yapmak ve nüksleri ve metastazları belirlemek için faydalıdır (14).

Meme kanserinde kullanılan tümör belirteçleri şunlardır (107):

- Karsinoembriyonik antijen (CEA)
- Meme kanseri-ilişkili antijen 15-3 (CA 15-3), (yüksek molekül ağırlıklı glikoprotein ailesi ve ürünleri)
- Meme kanseri-ilişkili antijen 27.29 (CA 27.29)
- Müsinoz karsinoma antijeni (MCA)
- Meme kanseri müsin antijeni (BCM)
- Doku polipeptit antijeni (TPA)

CEA ve CA15-3 meme kanserinde en sık kullanılan iki tümör belirteçidir. Erken ve ilerlemiş evre tümörün değerlendirilmesinde, sistemik tedaviye yanıt olarak ya da direncin belirlenmesinde ve metastazın tespitinde kullanılmaktadır. CEA tüm epitelyal kanserlerde artış gösterebilmektedir. Bununla birlikte CA 15-3 öncelikli olarak meme kanserinde yükselmekle beraber over, akciğer, prostat ve bazı iyi huylu tümörlerde, over rahatsızlıklarında ve hepatit gibi durumlarda da yükselebilmektedir (15).

2.10.1.1. Karsinoembriyonik Antijen (CEA)

Karsinoembriyonik antijen (CEA) ilk olarak 1965 yılında Gold ve Freeman tarafından izole edilmiş ve embriyonik dokuda da bulunması sebebiyle “ karsinoembriyonik antijen ” olarak tanımlanmıştır (108). CEA immünoglobulin süper familyasından yaklaşık 180 000 dalton molekül ağırlığında (yüksek molekül ağırlıklı) bir glikoproteindir. Hücre membranına karboksi uç kısmındaki hidrofobik alan ile bağlanır ve immünite, hücre adezyonu ve apoptozisinde görev alır. Heterofilik ve homofilik adezyon özelliğinden dolayı, metastazlarda rol oynadığı bilinmektedir (109).

CEA temel olarak kolorektal kanserlerde tedavi boyunca hastalığın klinik seyrini incelemek için kullanılmaktadır. CEA kolorektal kanserlerde tedavi öncesi metastaz gelişimini, tedavi sonrası ise rekürrensi göstermektedir. CEA'nın organ spesifitesi yoktur, öncelikli olarak kolorektal kanserler (%70 oranında) olmak üzere; meme (%40), akciğer (%45), over (%25), gastrik (%50) ve pankreatik (%55) kanserlerinde de konsantrasyonu yükselebilmektedir. Meme kanserinde kemik ve akciğer metastazı gelişimini izlemek için CEA önemli bir göstergedir (110).

CEA, konsantrasyon değerleri radyoimmunoassay yöntemi ile saptanmaktadır ve normal değişim aralığı 0 ile 3.0 nanogram/mL'dir. CEA seviyesinin yükselmesi malign hastalıklar haricinde çeşitli benign durumlarda da gözlenebilir. CEA sigara kullanımı, bronşit, amfizem, gastrik ülser, kolit, kolon ve rektumun polipleri, divertikülit, Crohn hastalığı, böbrek hastalıkları, benign prostat hipertrofisi, pankreatit, alkolik karaciğer hastalıkları, hepatit ve siroz gibi inflamatuvar durumlarda da yükselebilmektedir. Benign koşullardaki CEA seviyesindeki artış geçici olarak ve nadiren 10 nanogram/mL'nin üzerine çıkmaktadır. Bir çalışmada bilinen bir tümörü olmayan hastalar incelenmiş ve hastaların yüksek CEA seviyelerinin dağılımı %13' ağır sigara kullanan, %15-20'si pankreatit veya kolon/rektum polipleri olan ve %10-50'si inflamatuvar barsak hastalığı bulunan olarak gözlenmiştir (111, 112).

CEA'nın yarılanma ömrü yaklaşık olarak 7 gündür. Cerrahi tedavi sonrası CEA düzeylerinin 4-6 hafta içerisinde normale düşmesi beklenir, serum CEA seviyelerinin düşmemesi rezidüel doku ya da metastazı göstermektedir. Cerrahi tedavi sonrası CEA seviyelerinin yavaş bir şekilde artışı lokal rekürrensini tipik bulgusudur, artış hızlı bir şekilde gözleniyorsa başta karaciğer olmak üzere metastaz varlığını göstermektedir (113, 114).

2.10.1.2. Kanseri Antijeni 15-3 (CA 15-3)

Kanseri Antijeni 15-3 (CA15-3), müsin glikoprotein ailesinden olan MUC-1 yapısındadır. MUC-1, MUC-1 geni tarafından ekprese edilen yüksek molekül ağırlıklı bir glikoproteindir (115).

CA15-3'n normal referans değeri 30 U/ml'nin altındadır ve yükseldiği durumlarda maligniteler görülmektedir. CA 15-3, ncelikli olarak meme kanserinde yükselmekle beraber birçok başka malignite ve benign (eşitli inflamatuvar hastalıklar gibi) hastalıklarda da artış gösterebilmektedir, bunlar Tablo 2.10.'da gösterilmiştir (116, 117).

Tablo 2.10. CA 15-3'ün meme kanseri haricinde yükseldiği benign ve malign durumlar (116, 117).

Benign Durumlar	Malign Durumlar
Kronik hepatit	Over kanseri
Siroz	Karaciğer kanseri
Sarkoidoz	Küçük hücreli akciğer kanseri
Tüberküloz	Küçük hücre dışı akciğer kanseri
Sistemik lupus eritematozus	Kolon kanseri
Pelvik inflamatuvar hastalık	Endometriyum kanseri
Bening meme hastalıkları	Pankreas kanseri
Endometriyozis	
Gebelik ve laktasyon	

CA 15-3'ün en yaygın kullanım alanı metastaz yapan meme kanseri hastalarının tedavisinin takip sürecidir. Serum CA15-3 seviyeleriyle kanser evresinin artışı doğru orantılı olabilmektedir. Metastaz sayısının artışı ile de CA 15-3 konsantrasyonunun yüksekliği arasında doğru orantı vardır. Bu sonuçlara bakılarak CA 15-3'ün değişen değerleri ile metastatik kanserin tedaviye cevabı arasında ilişki bulunmaktadır (118).

Metastatik meme kanserinde CA 15-3 değerlerinde özellikle kemik metastazlarında %60-91 oranında bir artış gözlenmiştir. Serum CA 15-3 seviyelerinin tümör çapı ile tümörün tedaviye cevabı arasında çok iyi bir bağlantı bulunmaktadır ve progresyon/ gerileme takibinde de oldukça kullanışlıdır. Bu sonuçlara dayanarak CA 15-3 cerrahi ve kemoterapi tedavisi sonrasında ve hastalığın rekürrensine takibinde mükemmel bir belirteçtir (119).

2.11. Meme Kanseri Tedavi

Meme kanseri tanısı konulmuş hastalarda tedavi planlaması yaparken, kanserin evresi, tümörün boyutu/yerleşimi, metastaz varlığı ve hastanın fiziksel sağlığı gibi faktörler değerlendirilmektedir. Tedavi seçenekleri arasında cerrahi tedavi, radyoterapi, kemoterapi, immünoterapi ve hormonoterapi yer almaktadır (11).

2.11.1. Cerrahi Tedavi

Meme kanserinin cerrahi tedavisinde; meme koruyucu cerrahi, basit mastektomi, standart radikal mastektomi gibi cerrahi yöntemler yer almaktadır ve en sık kullanılan yöntem modifiye radikal mastektomidir. Kanser evresine göre yapılacak olan cerrahi yöntem, değişiklik gösterebilir. Örneğin, erken evre meme kanserinin tedavisi cerrahi rezeksiyondur (120, 121).

2.11.2. Radyoterapi

Radyoterapi, yüksek enerjili X-ışınlarının kullanıldığı tedavi yöntemidir. Dışarıdan ya da tümörün içerisine radyoaktif madde yerleştirilerek uygulanabilmektedir. Radyoterapi tedavisine karar verirken, tümörün çapı ve lenf nodu tutulumu göz önünde bulundurulmaktadır. Radyoterapi, cerrahi tedavi öncesi tümörün boyutunu küçültmek ve cerrahi tedavi sonrası kalan kanser hücrelerini yok etmek için uygulanabilmektedir (122, 123).

2.11.3. Kemoterapi

Kemoterapi, mikrometastazları ortadan kaldırarak nüks riskinin azaltılması amacıyla oral ya da intravenöz yolla uygulanan ilaç tedavisi yöntemidir. Kemoterapi sayesinde, meme kanserinde nüks ve mortalite görülme sıklığında %20-38 oranında bir azalma bildirilmiştir (124).

2.11.4. İmmunoterapi

İmmunoterapi, kanser hastalığına karşı bağışıklık sisteminin birtakım ajanlarla güçlendirilmesinin hedeflendiği tedavi yöntemidir. Meme kanseri hastalarına uygulanan immünoterapide, bir monoklonal antikor olan ve HER-2 proteinini (Human Epidermal Growth Factor-2, İnsan Epidermal Büyüme Faktörü Reseptörü-2) hedefleyen, trastuzumab kullanılabilmektedir (125).

2.11.5. Antihormonal Tedavi

Antihormonal tedavi, meme kanserinin büyümesini, yayılmasını ve rekürrensini önlemek amacı ile yapılmaktadır (126). Antihormonal tedavi meme kanseri rekürrensini azaltıp, sağ kalım oranını artırmaktadır ve etkilenmemiş memeyi korumaktadır (127). Östrojen, progesteron ve androjenler, hormon duyarlı tümörleri büyüme faktörüne benzer şekilde stimüle etmektedir. Bu hormonların üretimi ve etkinlikleri engellendiğinde, tümör

büyümesi durdurulabilmektedir. İlave olarak uyaran ortadan kalktığı için, tümör boyutu küçülebilmektedir (128).

Östrojen, meme kanseri tedavisi için önemli bir moleküldür ve östrojen fonksiyonunu düzenleyen faktörlerin bilinmesi, meme kanseri gelişim mekanizmasını anlamak için oldukça önemlidir (129). Tüm meme kanserleri içerisinde, yaklaşık %60-75 oranında östrojen reseptör (+) [ER (+); estrogen (+)] ve/veya progesteron reseptör (+)'dir [PR (+)]. Meme kanseri hastalarında görülen, hormon reseptör (+) [ER (+) ve/veya PG (+)] oranı yaşla birlikte artmaktadır (130). Meme kanserinin antihormonal tedavisinde; östrojen hormonunun üretiminin azaltılması (aromataz inhibitörü ilaçları) ya da fonksiyonunun bloklanması (antiöstrojen ajanlarla) amaçlanmaktadır (131).

Östrojenin üretim yeri, premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda farklıdır. Premenopozal dönemde, östrojenin üretim yeri overler iken postmenopozal dönemde periferik dokulardaki yağ ve kas dokusundadır (132). Antihormonal tedavide, en çok kullanılan iki ilaç türü: antiöstrojen ilaçlar ve aromataz inhibitörleridir. Premenopozal dönemde daha çok antiöstrojen ilaçlar kullanılırken, postmenopozal dönemde aromataz inhibitörleri ve antiöstrojen ilaçlar kullanılabilmektedir (133).

2.11.5.1. Antiöstrojen Tedavi

Antiöstrojen ilaçlar içinde en sık kullanılan Tamoksifen'dir. Tamoksifen, sitozoldeki östrojen reseptörüne bağlanıp östrojenin meme dokusuna girişini önleyerek antiöstrojenik etki göstermektedir. Hormon duyarlı meme kanserinde, cerrahi tedaviyi takiben adjuvan tedavi olarak ya da ileri evre meme kanserinde palyatif amaçlı olarak kullanılabilmektedir (134).

Tamoksifen, bir selektif östrojen reseptör düzenleyicidir [selective estrogen receptor modulator (SERM)] ve bazı organ ve sistemlere östrojenik bazılarına ise antiöstrojenik etki göstermektedir. Meme kanserinin tüm evrelerinde antihormonal tedavide kullanılan sentetik nonsteroid yapıda bir antiöstrojen ajandır (135).

Tamoksifen, östrojen reseptöründe kompetitif antagonizma ile etki göstererek meme kanseri hücrelerinin büyümesini engellemektedir. Premenopozal ve postmenopozal dönemdeki meme kanseri hastalarında kullanılabilmekte ve premenopozal dönemdeki hastalarda 5 yıl süre ile verilebilmektedir. Tamoksifen, tek seçenek olarak kullanıldığı durumlarda, sağkalım üzerinde fayda sağlamaktadır (136).

Tamoksifenin etki mekanizmaları şu şekildedir (137):

1. Meme kanseri hücrelerine lokal antitümör etkisi: Tamoksifen, meme kanseri hücrelerindeki östrojen reseptörüne bağlanıp, östrojenin uyardığı hücrelerin replikasyonunu bloklayarak, reseptöre bağlı kaldığı süre boyunca bu hücrelerde DNA replikasyonu meydana gelmesini engellemektedir. Sonuç olarak, kanser hücreleri ölmeye başlayarak tümör boyutu küçülmektedir.

2. Periferik antitümör etkisi: Tamoksifen, östrojenin düzenlediği proteazların üretimini azaltarak, lokal büyüme faktörlerinin üretimini inhibe etmekte ve mikrometastazları ve mikrometastazların damarlanma etkisini azaltmaktadır.

3. Fizyolojik etkileri: Tamoksifen, meme dokusuna antiöstrojenik etki gösterirken postmenopozal dönemdeki kadınlarda kemik ve kan lipid seviyelerinde östrojenik etkileri vardır.

2.11.5.2. Aromataz İnhibitörleri

Aromataz enzimi, östrojen biyosentezi için gereklidir. Premenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen kaynağı overler iken, postmenopozal dönemdeki kadınlarda overler fonksiyonda değildir. Postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojen üretimi ise yağ ve kas gibi periferik dokulardadır ve dolaşımdaki östrojen seviyeleri oldukça azdır. Ekstragonadal östrojen sentezinin ana kaynağı yağ dokusudur ve burada androjenlerin östrojenlere dönüşümünü aromataz enzimi sağlamaktadır (138).

Aromataz enzimi, östrojen üretiminde androjenlerin (androstenedion ve testosteron) sırasıyla östron (E1) ve östradiol'e (E2) dönüşümünde hız kısıtlayıcı basamağı katalize eden sitokrom p-450 hemoprotein yapısında mikrozomal bir enzimdir. Kadın meme dokusu, aromataz ekspresyonu için önemli bir bölgedir ve sağlıklı postmenopozal bir kadında memedeki östrojen seviyesi serumdakinin 4-6 katıdır. Meme dokusunda aromataz ekspresyonu, tümör olan kadranda tümör olmayan kadrana göre daha fazla saptanmıştır bu sebeple aromataz inhibisyonu meme kanseri tedavisi için önemli bir yöntemdir (139–141).

Aromataz inhibitörleri (AI) premenopozal dönemdeki kadınlarda over hiperstimülasyonuna yol açtıkları için kullanılmamaktadırlar (141).

Östrojen, kemik dokuda osteoblast, osteoklast ve osteositlerle etkileşim halindedir ve genel olarak etkisi kemik yapımını artırıp yıkımını azaltmak şeklindedir. Östrojen eksikliği, osteosit apoptozuna neden olmakta ve osteoklastların yaşam süresi uzamaktadır (142).

Aİ'nin, kemik metabolizması üzerinde oldukça önemli etkileri vardır. Aİ'nin kemik mineral densitesinde ciddi ölçüde azalmalara sebep olduğu gösterilmiştir. Aromataz inhibisyonu ile serum östradiol seviyelerinin azalmasının, kemik kaybı ve kemik fraktürlerinde önemli ölçüde artışa yol açtığı bilinmektedir. Ayrıca Aİ, kemik turnoverini artırarak kırık riskini artırmaktadır. Meme kanseri hastalarına Aİ reçete edilirken osteoporoz, osteopeni gibi kemik mineral densitesini etkileyen durumlar göz önünde bulundurulmaktadır (143).

Aİ sınıflandırması Tablo 2.11'de gösterilmektedir (144):

Tablo 2.11. Aromataz inhibitörlerinin sınıflandırılması (144).

JENERASYON	NONSTEROİDAL AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (Reversible)	STEROİDAL AROMATAZ İNHİBİTÖRLERİ (İrreversible)
1. Kuşak	Aminoglutimid	
2. Kuşak	Rogletimid Fadrozol	Formestan
3. Kuşak	Anastrozol Letrozol Vorozol	Eksemestan

Aİ ilaçlarından en çok kullanılanlar; letrozol, anastrozol ve eksemestandır.

Anastrozol: Seçiciliği yüksek olan güçlü bir Aİ'dir. Östrojen reseptörü pozitif postmenopozal dönemdeki hastalarda, Tamoksifene göre etkinliği daha yüksek ve tolere edilebilirliği daha iyi bulunmuştur (145).

Letrozol: Postmenopozal dönemdeki kadınlarda, hormon reseptörü pozitif olan metastatik ileri evre meme kanseri hastalarında birincil basamak tedavide Tamoksifene kıyasla klinik fayda ve progresyona kadar geçen süre açısından daha üstün bulunmuştur (146).

Eksemestan: İleri evre meme kanserinde ikincil seçenek olarak kullanılmaktadır (147).

AI'lerinden 3. Kuşak ilaçların (letrozol, anastrozol, eksemestan) avantajları şunlardır (144):

- Aromataz enzimini etkili bir şekilde engellemektedir.
- Oral kullanılırlar ve oral kullanım biyoyararlanımları %100'dür.
- İlaçlar ve metabolitleri vücutta birikmemektedir ve vücuttan kısa sürede atılmaktadır.
- Diğer steroidogenez enzimlerinde önemli bir inhibisyon yapmadan yalnızca aromataz enzimi üzerinde spesifik inhibe edici özellikleri vardır.
- Önemli bir kontrendikasyonu yoktur, güvenlidir, ucuzdur.
- Az sayıda ve orta seviyede yan etkisi vardır. Yüksek toleransa sahiptir ve günlük kullanımı senelerce tolere edilebilmektedir.

2.12. Meme Kanseri ve Periodontal Hastalıklar Arasındaki İlişki

Kanser gelişimi ve prognozuna yönelik olarak, tümörün mikro çevresindeki inflamatuvar yanıtın etkilenebileceği düşünülmektedir (73). İnflamatuvar yanıtın elemanları olan lenfositler ve nötrofillerin tümörün ilerlemesi üzerinde önemli bir etken olabileceği giderek daha fazla kabul görmektedir (148–150).

İnflamasyon, kanserin de içerisinde olduğu birçok kronik hastalıkta önemli bir etkidir. Enfeksiyonlara bağlı gelişen inflamasyonların, kanserin önlenabilir en önemli nedenlerinden biri olabileceği düşünülmektedir (6).

Periodontal hastalıklar, dişleri çevreleyen dokularda harabiyete yol açan ve ilerlemesiyle diş kayıplarına sebep olabilen kronik inflamatuvar hastalıklardır. Periodontal hastalıklar, dişler üzerinde bulunan ve çevre dokularda immüno-inflamatuvar yanıtı tetikleyen bir bakteri biyofilmi ile başlamaktadır. Periodontal hastalıkla ilişkili olan bir çok mikroorganizma çeşidi bulunmaktadır (6). Şiddetli periodontal hastalıklar, karsinogenezi de içeren sistemik hastalıkların ilerlemesini etkileyebilecek önemli bir inflamatuvar yük oluşturmaktadır. Periodontal patojenlere bağlı gelişen inflamatuvar mekanizmalar ve periodontal hastalıkların oluşturduğu sistemik inflamatuvar yüke bağlı olarak üretilen kanserojenik bileşiklerin artan seviyelerinin, kanser gelişimine katkıda bulunabileceği düşünülmektedir (8). Genellikle, popülasyonlarda kalıcı ve yaygın enfeksiyonlar, malignitelerle bağlantılı görünmektedir (6).

Meme kanseri, kadınlarda dünya genelinde en sık görülen kanser türü olup, kansere bağlı ölüm nedeni olarak akciğer kanserinden sonra ikinci sırada yer almaktadır (9). Mevcut bilgiler ışığında, meme kanserinin oluşumu ile ilişkili olarak; endojen hormon seviyeleri, immün sistemdeki olumsuzluklar, genetik yatkınlık ve yaşam tarzı alışkanlıkları gibi çeşitli risk faktörlerinin bulunabileceği bildirilmiştir. Kronik enfeksiyöz karakteri ve multifaktoriyel yapısı nedeniyle, periodontal hastalıkların meme kanseri için bir risk faktörü olarak değerlendirilebileceği düşünülmektedir (10).

Meme kanseri tedavilerinin seçimi karmaşıktır ve tümör histolojisi ve derecesi, klinik ve patolojik evre, lenf nodu tutulumu, tümör hormonu reseptör içeriği, tümör HER2 durumu, komorbid durumlar, yaş ve hasta tercihi dahil olmak üzere birçok prognostik ve prediktif faktörler göz önünde bulundurulmaktadır. Meme kanseri tedavilerinin yan etkileri ve komplikasyonlarına bağlı olarak, hastaların ağız sağlığı ve yaşam kalitesi olumsuz etkilenebilmektedir. Meme kanserli hastalarda, kemoterapi ve radyoterapi tedavisi sıklıkla mukozit, ağrı, kserostomi, tat alma değişiklikleri ve diş çürükleri gibi oral komplikasyonlar oluşturmaktadır. Kemoterapinin immün sistemi baskılaması sonucu, fırsatçı bakteri/ mantar enfeksiyonlarının ve viral enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır. Meme kanseri hastalarında, gingivitis ve periodontitis gibi periodontal enfeksiyonlar meme kanserinin ilerleyişine yönelik risk meydana getirmektedir (12). Oral kaynaklı ağrılar ve kserostomi gibi durumlar fonksiyon kayıpları ve dolayısıyla beslenmeyi ciddi şekilde olumsuz etkileyerek hastaların yaşam kalitesini önemli ölçüde azaltabilmektedir (151).

Meme kanseri tedavisinde kullanılan antihormonal ilaçların, ağızda çeşitli etkileri olduğu bildirilmektedir. Antihormonal tedavi alan meme kanseri hastalarının periodontal hastalık geliştirme riskinin daha yüksek olduğu veya mevcut periodontal hastalığı arttırdığı bildirilmiştir (13).

Antihormonal ilaçlardan Tamoksifen, kemik dokusunu etkileyebilmektedir. Kemik mineral yoğunluğundaki (KMY) değişiklikler, kullanılan ilaç grubunun yanı sıra menopoz durumuna bağlıdır. Tamoksifen kullanan meme kanseri hastaları, premenopozal dönemde KMY'sinde azalma için yüksek risk altındadır ancak postmenopozal dönemdeki kadınlarda Tamoksifenin, KMY'yi koruduğu veya biraz arttırdığı gösterilmiştir. Tamoksifenin postmenopozal dönemde kemik koruyucu etkisinin aksine, AI kullanımı KMY'de önemli bir kayıp ile ilişkilendirilmiştir (12). Düşük KMY'nin periodontitis için bir risk faktörü

olarak gösterilmesi, meme kanseri tedavilerinin periodontitis için bir risk faktörü oluşturabileceğini düşündürmektedir (152).

Meme kanseri tedavilerinde antihormonal ilaçların tükürük akış hızını azalttığı belirtilmektedir (13). Meme kanseri tedavileri sonucu oluşan hiposalivasyon, gingivitis ve diş çürüklerini artırabilmekte ayrıca tat duyusunda değişiklikler oluşturabilmektedir. Antiöstrojen tedavi alan kadınların daha yüksek seviyelerde depresyon, kas-iskelet sistemi semptomları ve yorgunluk yaşayabileceği ve bu durumların optimal ağız hijyenini sürdürme becerilerini etkileyebileceği düşünülmektedir (153). Düşük östrojen seviyelerini teşvik edebilen kemoterapi ve antiöstrojen ilaçlar gibi meme kanseri tedavileri, periodontitis için bir risk faktörü olduğu bilinen artmış osteoporoz riskiyle de ilişkilendirilmiştir (12).

Periodontitis ile kanser arasındaki ilişkiye yönelik yapılan NHANES I (National Health and Nutrition Examination Survey) çalışmasında, periodontitis tanısı konulan bireylerde görülen çeşitli kanserler sonucu ölüm riskinin %55 daha yüksek olduğu bildirilmiştir (154). Başka bir NHANES III çalışmasında şiddetli periodontitis ve oral kanserler arasındaki ilişki incelenmiş ve periodontitisin artmış bir risk oluşturduğu gözlenmiştir (155). Bataille ve ark.'nın (13) çalışmasında, adjuvan endokrin tedavi uygulanan meme kanseri hastalarında oral mukozal değişiklikleri incelemiş ve bu hasta grubunda periodontal sağlığın bozulduğunu, tükürük akışının azaldığını, tat bozukluklarının oluştuğunu ve ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesinin düştüğünü bildirmiştir. Chung ve ark.'nın (156) çalışmasında, kronik periodontitis hastalarında meme kanseri riskinin arttığı bildirilmiştir. Söder ve ark. (6) meme kanseri ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişkiyi incelemiş, periodontal hastalıkların ve çürük sebebiyle oluşan diş kayıplarının inflamatuvar bir yük oluştururarak meme kanseri için risk meydana getirdiğini belirtmiştir.

2.13. Hasta Odaklı Değerlendirme Yöntemleri

Ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi, genel sağlık ile ilişkili yaşam kalitesinin önemli bir bileşenidir (157). Bu nedenle hasta odaklı değerlendirme yöntemleri, ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi ve genel sağlık kalitesi gibi kavramlar son zamanlarda ön plana çıkmıştır (158, 159). Ağız ve diş sağlığı ile yaşam kalitesi ilişkisini değerlendirmek için farklı indeksler geliştirilmiştir: genel ağız sağlığı değerlendirme indeksi, günlük performansla oral etki, günlük yaşam üzerine dental etki, dental etki profili, ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesi, görsel analog skalası, ağız sağlığı etki profili (160).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmamıza, 2020-2021 yılları arasında Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal rahatsızlıklar ya da kontrol için başvuran ve onkolojik takip ve tedavileri Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda yürütülen meme kanseri hastası olan 45 birey dahil edildi. Katılımcılar Karadeniz Teknik Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı tarafından Karadeniz Teknik Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na yönlendirildi. Çalışmaya başlamadan önce çalışmanın amacı ve uygulanacak yöntemler çalışmaya dahil olan bireylere anlatıldı. Tüm katılımcılar 'Aydınlatılmış onam formu' nu (EK 1'de belirtilmiştir) okuyarak yazılı onaylarını verdiler. Bu çalışmada kullanılacak olan gereç ve yöntemlere yönelik Karadeniz Teknik Üniversitesi Etik Kurulu'na başvuruldu ve 2020/75 no'lu etik kurul onayı elde edildi.

3.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri ve Hasta Seçimi

Bu çalışmaya dahil edilen hastalar için dahil edilme kriterleri:

- Evre II-III-IV meme kanseri tanısı olan kadın hastalar
- Antihormonal tedavi uygulanması
- 25-70 yaş arası bireyler
- Ağızda en az 15 dişin bulunması (20 yaş dişleri hariç)
- Çalışmaya katılmak için gönüllü olmaları
- Tüm katılımcıların iyi bir kooperasyona sahip olması

Bu kriterlere bağlı olarak çalışmamıza 45 meme kanseri hastası dahil edilmiştir.

Çalışmaya kemoterapi ya da radyoterapi tedavileri en az 3 ay önce tamamlanmış hastalar dahil edildi.

3.2. Çalışmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

Hastaların çalışmaya dahil edilmeme kriterleri:

- Antihormonal tedavi uygulanmayan meme kanseri tanılı hastalar
- Kontrol altında olmayan diyabet hastaları ($HbA1c > 7.2$)
- Periodontal sağlığı etkileyecek ilaçların kullanımı (kalsiyum antagonistleri, anti-konvülsan ilaçlar, immün supresif ajanlar)
- Ağızda 15 'den az sayıda diş sahip olan hastalar (20 yaş dişleri hariç)
- Sjögren sendromu

- Kserostomiye sebebiyet verebilecek ilaçların kullanımı

3.3. Çalışma Gruplarının Belirlenmesi

Bu çalışmaya KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'na periodontal rahatsızlıklar ya da kontrol için başvuran ya da onkolojik takip ve tedavileri KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda yürütülen meme kanseri hastası olan 45 birey dahil edildi. Tüm hastaların medikal ve dental anemnezleri alındı. Çalışmada hastalar kanser evresine göre gruplara ayrıldı, bunlar şu şekildedir:

- Grup 1: Evre II meme kanseri hastalar (n=15)
- Grup 2: Evre III meme kanseri hastalar (n=15)
- Grup 3: Evre IV meme kanseri hastalar (n=15)

Çalışmadaki meme kanseri hastalarının kanser Evresi, Uluslararası Kanser Kontrolü Birliği [Union for International Cancer Control (UICC)] ve Amerikan Kanser Komitesi [American Joint Committee on Cancer (AJCC)] tarafından oluşturulan TNM sınıflaması (161) kullanılarak KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda belirlendi.

3.4. Kaydedilen Demografik ve Davranışsal Ölçütler

Çalışmaya dahil edilen hastaların kaydedilen demografik ve davranışsal parametreleri aşağıdaki gibidir:

- Yaş
- Eğitim durumu (ilköğretim, lise, üniversite, yüksek lisans olacak şekilde belirtildi)
- Gelir düzeyi (asgari ücret altı, asgari ücret, asgari ücretin 2 katı, asgari ücretin 3 katı ya da daha fazlası olmak üzere belirtildi)
- Medeni durum (evli/bekar olacak şekilde tespit edildi)
- Sistemik rahatsızlıklar ve kullanılan ilaçlar (sistemik rahatsızlıklar var/yok olacak şekilde varsa ne olduğunun yazılmasıyla belirtildi)
- Sağlık güvencesi (var/yok şeklinde tespit edildi)
- Bifosfanat kullanımı (var/yok olarak tespit edildi)
- Uygulanan anti hormonal tedavi yöntemi (östrojen reseptör antagonisti/Aİ şeklinde kaydedildi)
- Önceki kemoterapi öyküsü (var/yok olarak tespit edildi)
- Önceki radyoterapi öyküsü (var/yok olarak tespit edildi)

- Sigara kullanımı (şu anda kullanıyor, geçmişte kullandı, hiç kullanmadı olmak üzere belirtildi)
- Alkol kullanımı (var/yok şeklinde tespit edildi)
- Son diş hekimi ziyareti (6 ay içinde, 6 aydan uzun süre önce olmak üzere belirtildi)
- Son diş hekimi ziyaretinin sebebi (kontrol, acil tedavi, planlanmış tedavi olmak üzere tespit edildi)
- Diş fırçalama sıklığı (günde 2 kere, günde 1 kere, birkaç günde 1 kere, hiç diş fırçalamama olmak üzere belirtildi)
- Diş ipi kullanımı sıklığı (her gün, birkaç günde 1 kere, bazen, hiç diş ipi kullanmama olmak üzere tespit edildi)

Demografik ve davranışsal özelliklere yönelik veri formu EK 2’de belirtilmiştir.

3.5. Meme Kanseri ve Uygulanan Tedaviler ile İlgili Kaydedilen Ölçütler

Çalışmaya dahil edilen hastaların meme kanserine ve uygulanan tedavilere yönelik kaydedilen parametreleri (EK 2) şu şekildedir:

- Meme kanseri tanısının konulduğu zamandaki yaşı
- Meme kanseri tanısı ile takip edildiği süre (yıl olarak)
- Uygulanan antihormonal tedavinin süresi (ay olarak)

3.6. Hastaların Periodontal Durumlarının Belirlenmesi

Çalışmaya dahil edilen tüm bireylerin klinik periodontal durumlarını belirlemek amacıyla aşağıdaki periodontal durum ve indeksler değerlendirildi:

- Sondalama Cep Derinliği (SCD)
- Klinik Ataçman Düzeyi (KAD)
- Gingival İndeks (GI)
- Sondlamada Kanama İndeksi (SKI)
- Plak İndeksi (PI)

Ölçümler, William’s Periodontal Sondu (William’s Color-Coded Probe, Hu-Friedy, Chicago, IL) kullanılarak tek bir kişi tarafından (A.T.) yapıldı.

Çalışmaya katılan bireylerin klinik periodontal değerlendirmesinde AAP ve EFP tarafından geliştirilen “2017 periodontal hastalıklar sınıflandırması” kullanıldı.

Bireylerin periodontal verilerini elde etmeye yönelik olarak kullanılan form EK 3’te belirtilmiştir.

3.6.1. Sondalama Cep Derinliği

Sondalama cep derinliği (SCD) ölçümleri, mevcut her dişin mesio-bukkal, mesio-lingual/palatinal, mid-bukkal, disto-bukkal, mid-lingual/palatinal ve disto-lingual olmak üzere 6 bölgesinden yapıldı.

Ölçüm yapılırken sonda herhangi bir kuvvet uygulamadan yalnızca sondun kendi ağırlığınca (25 gr) ve dişin uzun eksenine paralel olacak şekilde uygulanmasına dikkat edildi. SCD belirlenirken, dişeti kenarından cep tabanına kadar olan mesafe ölçüldü ve değerler milimetre (mm) cinsinden belirtildi.

Bireye ait SCD değeri hesaplanırken, ağızda ölçülen her alanın toplamının ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı $\times$ 6) bölünmesiyle hesaplandı.

3.6.2. Klinik Ataşman Düzeyi (KAD)

Klinik Ataşman Düzeyi (KAD) ölçümleri, mevcut her dişin mesio-bukkal, mesio-lingual/palatinal, mid-bukkal, disto-bukkal, mid-lingual/palatinal ve disto-lingual olmak üzere 6 bölgesinden yapıldı.

KAD, sabit bir nokta olan mine-sement sınırı ile cep tabanı arasındaki mesafenin ölçülmesiyle hesaplandı.

Bireye ait KAD değeri hesaplanırken, ağızda ölçülen her alanın toplamının ağızda değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı $\times$ 6) bölünmesiyle hesaplandı.

3.6.3. Gingival İndeks (GI)

Diş etine yönelik inflamasyon varlığını ve şiddetini belirlemek için Löe ve Sillnes'in (62) tanımladığı gingival indeks (GI) kullanıldı. GI skorlaması şu şekilde yapıldı:

0: Sağlıklı diş eti.

1: Hafif inflamasyon, diş etinde hafif ödem ve renk değişikliği. Sondlamada kanama yoktur.

2: Orta derece inflamasyon, kızarıklık ve ödem vardır. Sondlamada kanama vardır.

3: Şiddetli inflamasyon, ileri derece kızarıklık, ödem, ülserasyonlar ve spontan kanama eğilimi bulunmaktadır.

Bireye ait GI ölçümleri, mevcut her dişin meziobukkal, distobukkal, mid-bukkal, mid-lingual/palatinal olmak üzere 4 bölgesinden yapıldı. Her bir bireye ait GI değeri

hesaplanırken ağızda ölçülen her alanın toplamının değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı $\times$ 4) bölünmesiyle belirlendi.

3.6.4. Sondlamada Kanama İndeksi (SKI)

Sondlama ile meydana gelen dişeti kanaması, Ainamo ve Bay (64) tarafından oluşturulan Sondlamada Kanama İndeksi (SKI) ile değerlendirildi.

Pozitif (+): Sondlamada kanama var

Negatif (-): Sondlamada kanama yok

SKI ölçümü yapılırken William's periodontal sondu dişeti oluğu içerisinde yavaşça ve sondun sadece kendi ağırlığınca basınç uygulayarak gezdirildi. Bu işlem sonrasında 10 saniye içerisinde kanama oluyorsa (+), olmuyorsa (-) olarak kaydedildi. Bireye ait SKI, mevcut her dişin meziobukkal, distobukkal, mid-bukkal, mid-lingual/palatinal olmak üzere 4 bölgesinde kanama görülen alanların yüzdesi hesaplanarak yapıldı.

3.6.5. Plak İndeksi (PI)

Dişlerin çevresinde görülen plak birikiminin ölçümleri, Sillnes ve Løe'nin (65) tanımladığı plak indeksi (PI) kullanılarak kaydedildi. PI skorlaması şu şekilde yapıldı:

0: Dental plak yok.

1: Serbest diş eti kenarında ya da dişin komşu bölgesinde bulunan film şeklinde dental plak gözlenmektedir.

2: Diş eti kenarında, komşu diş yüzeyinde ve diş eti cebi içerisinde göz ile görülebilen dental plak bulunmaktadır.

3: Diş eti kenarında, komşu diş yüzeyinde ve diş eti cebi içerisinde oldukça fazla dental plak bulunmaktadır.

Bireye ait PI ölçümleri, mevcut her dişin meziobukkal, distobukkal, mid-bukkal, mid-lingual/palatinal olmak üzere 4 bölgesinden yapıldı. Her bir bireye ait PI değeri hesaplanırken ağızda ölçülen her alanın toplamının değerlendirilen toplam diş yüzeyine (diş sayısı $\times$ 4) bölünmesiyle belirlendi.

3.7. Serum Tümör Belirteçlerinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya dahil edilen meme kanseri hastalarının rutin onkolojik muayene ve tedavileri kapsamında olan serum tümör belirteçlerinin [karsinoembriyonik antijen (CEA) ve kanser antijeni 15-3 (CA 15-3)] değerlendirilmesi, KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda yapıldı.

CEA ve CA 15- 3 seviyeleri immünoassay yöntemlerle analiz edilmektedir.

Hastaların CEA ve CA 15-3 değerlerinin ilk, pik ve son değerleri çalışmaya dahil edildi. İlk değerler meme kanseri tanısının konulduğu zamandaki değerler iken, pik değerler tüm tedavi boyunca en yüksek değerleri işaret eden veriler olup, retrospektif olarak incelendi. Son değerler, klinik periodontal parametreleri takiben ölçülen değerlerdir.

Buna göre;

- CEA ilk: Hastanın ölçülen ilk CEA seviyeleri
- CEA pik: Hastanın ölçülen en yüksek CEA seviyeleri
- CEA son: Hastanın en son ölçülen CEA seviyeleri
- CA 15-3 ilk: Hastanın ölçülen ilk CA 15-3 seviyeleri
- CA 15-3 pik: Hastanın ölçülen en yüksek CA 15-3 seviyeleri
- CA 15-3 son: Hastanın en son ölçülen CA 15-3 seviyeleri olarak kaydedildi.

CEA değerleri için nanogram/mL, CA 15-3 değerleri için U/ml ölçüm birimleri kullanıldı.

3.8. Hasta Odaklı Değerlendirme Yöntemleri

Çalışmaya dahil edilen meme kanseri hastalarının, ağız ve diş eti sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesini saptamak için, Taichman ve ark.'nın (162) çalışmasındaki [Oral Health Related Quality of Life (OHRQoL), Ağız Sağlığıyla İlişkili Yaşam Kalitesi (ASİYK)] anket soruları kullanıldı. Hastalara yönlendirilen anket soruları EK 4'te belirtilmiştir.

Hastalara yöneltilen ASİYK soruları şu şekildedir:

- Dişlerinizin sağlığını nasıl tarif edersiniz (kötü, orta, iyi, çok iyi, mükemmel)
- Diş etlerinizin sağlığını nasıl tarif edersiniz (kötü, orta, iyi, çok iyi, mükemmel)
- Ağız sağlığınız sizin için ne kadar önemlidir (az önemli, orta derecede önemli, çok önemli)
- Sizce ne kadar tükürüğünüz var (çok az, az, orta, iyi, mükemmel miktarda tükürük)

- Diş eti hastalığınızın olabileceğini düşünüyor musunuz (diş eti şişmeleri, diş eti çekilmeleri, enfekte diş etleri veya diş kayıpları; cevaplar evet/hayır olarak kaydedildi)
- Geçtiğimiz ay içinde diş fırçalama sırasında diş etinizde kanama fark ettiniz mi
- Diş etinizde şişlik fark ettiniz mi (geçtiğimiz ay içinde diş etiniz şişmiş görünüyor muydu, evet/hayır olarak kaydedildi)
- Dişlerinizi herhangi bir hasara (çürük, travma vb.) bağlı olmaksızın kendiliğinden kaybettiniz mi (evet/hayır)
- Daha önce diş taşı temizliği yaptırdınız mı (evet/hayır)
- Sizce diş eti çekilmeleriniz var mı (evet/hayır)
- Daha önce bir diş hekimi tarafından dişlerinizin etrafındaki kemikte kayıplar görüldüğü söylendi mi (evet/hayır)
- Son 3 ay içerisinde normal görünmeyen bir diş fark ettiniz mi (evet/hayır)
- Geçen ay içinde diş etinizde bir haftadan fazla süren ağrılı bölgeler oldu mu (evet/hayır)
- Sıcak, soğuk veya tatlıya duyarlı dişleriniz var mı (evet/hayır)

3.9. İstatistiksel İncelemeler

İstatistiksel analizler, bir istatistik veri giriş programı kullanılarak yapıldı. Verilerin normal dağılım analizi, Shapiro Wilk testi ile incelendi ve tüm verilerin normal dağılıma uygun olduğu görüldü. Tanımlayıcı istatistikler, ortanca (minimum, maksimum), ortalama $\pm$ standart sapma ve yüzde olarak belirtildi. Gruplar arasında nitel verilerin farklılıklarının analizi için Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırmada Kruskal Wallis Testi, Mann Whitney U testi ve Bonferroni düzeltmesi kullanıldı. Değişkenlerin birbirleri ile ilişkilerini belirlemede ise Spearman Korelasyon testi kullanıldı. Tüm bu analizlerde, $p < 0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmamıza dahil edilen hastalar 29 - 68 yaş aralığındadır. Yaş ortalaması 49.38 ± 9.03 olarak saptandı. Hastaların yaşları; Evre II grupta 49.13 ± 8.31 , Evre III grupta 47.53 ± 8.70 ve Evre IV grupta 53.47 ± 8.82 olarak gözlemlendi.

4.1.1. Hastaların Gruplara Göre Yaş Dağılımları

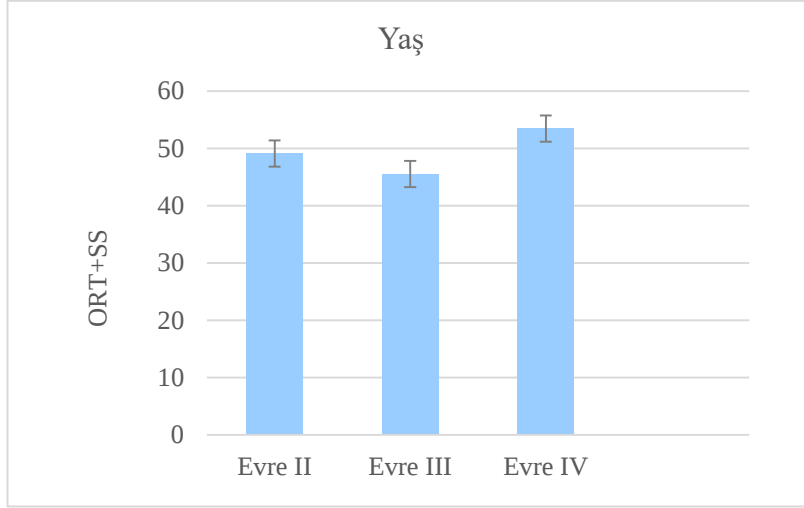
Hastaların yaşlarının ortanca, ortalama (ort), standart sapma(ss), minimum (min) ve maksimum (max) değerleri Tablo 4.1.'de ve Şekil 4.1.'de gösterilmektedir.

Hastaların yaş ortalamalarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.01$).

Tablo 4.1. Hastaların gruplara göre yaş dağılımları

	N	Min-Max	Ortalama $\pm$ Ss	Ortanca
Tüm Hastalar	45	29-68	49.38 ± 9.03	50.00
Evre II	15	36-60	49.13 ± 8.31	50.00
Evre III	15	29-60	45.53 ± 8.70	44.00
Evre IV	15	39-68	53.47 ± 8.82	53.00

Hastaların yaşlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.01$)



Şekil 4.1. Hastaların yaşlarının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların yaşlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.01$)

4.1.2. Demografik Bulguların Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Ayır Ayır İken Grup İçi Dağılımlarının ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi

Demografik bulguların tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.2.'de gösterilmektedir.

4.1.2.1. Demografik Bulguların Tüm Hastalar Bir Arada İken Dağılımları

Hastaların eğitim durumu incelendiğinde; %57.8'si (n=26) ilköğretim, %28.9'u (n=13) lise, %11.1'i (n=5) üniversite, %2.2'si (n=1) yüksek lisans olarak tespit edildi.

Hastaların gelir düzeyi incelendiğinde; %15.6'sı (n=7) asgari ücret altı, %60'ı (n=27) asgari ücret, %17.8'i (n=8) asgari ücretin 2 katı, %6.7'si (n=3) asgari ücretin 3 katı ve fazlası olarak tespit edildi.

Hastaların medeni durumu incelendiğinde; %93.3'ü (n=42) evli ve %6.7'si (n=3) bekdir.

Hastaların sağlık güvencesi incelendiğinde; %91.1'inin (n=4) sağlık güvencesi vardır, %8.9'unun (n=4) sağlık güvencesi yoktur.

Hastaların antihormonal tedavi yöntemi incelendiğinde; %42.2'sinin (n=19) Tamoksifen ve %57.8'inin (n=26) AI kullandığı tespit edildi.

Hastaların kemoterapi geçmişi incelendiğinde; %91.1'inin (n=41) kemoterapi geçmişi vardır, %8.9'unun (n=4) kemoterapi geçmişi yoktur.

Hastaların radyoterapi geçmişi incelendiğinde; %68.9'unun (n=31) radyoterapi geçmişi vardır ve %31.1'i (n=14) radyoterapi geçmişi yoktur.

Hastalar diabetes mellitus tanısı açısından değerlendirildiğinde; %80'inin (n=36) diyabet hastalığı vardır, %20'sinin (n=9) diyabet hastalığı yoktur.

Hastalar sistemik hastalık açısından değerlendirildiğinde; %22.2'sinde (n=10) hipertansiyon ve %4.4'ünde (n=2) tiroid hastalığı saptandı.

Hastaların tamamının (%100) bifosfanat geçmişinin olmadığı saptandı.

Hastalar sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde; %11.1'inin (n=5) şu anda sigara kullandığı, %22.2'sinin (n=10) geçmişte kullandığı ve %66.7'sinin (n=30) hiç sigara kullanmadığı tespit edildi.

4.1.2.2. Demografik Bulguların Evre II, Evre III ve Evre IV Gruplarındaki Dağılımları

Evre II grup değerlendirildiğinde;

Hastaların eğitim durumu incelendiğinde; %46.7'si (n=7) ilköğretim, %40'ının (n=6) lise, %13.3'ü (n=2) üniversite olarak tespit edildi.

Hastaların gelir düzeyi incelendiğinde; %6.7'si (n=1) asgari ücret altı, %53.3'ü (n=8) asgari ücret, %33.3'ü (n=5) asgari ücretin 2 katı, %6.7'si (n=1) asgari ücretin 3 katı ve fazlası olarak tespit edildi.

Hastaların medeni durumu incelendiğinde; %93.3'ü (n=14) evli ve %6.7'si (n=1) bekdir.

Hastaların sağlık güvencesi incelendiğinde; %73.3'ünün (n=11) sağlık güvencesi vardır, %26.7'sinin (n=4) sağlık güvencesi yoktur.

Hastaların antihormonal tedavi yöntemi incelendiğinde; %33.3'ünün (n=5) Tamoksifen ve %66.7'sinin (n=10) Aİ kullandığı saptandı.

Hastaların kemoterapi geçmişi incelendiğinde; %86.7'sinin (n=13) kemoterapi geçmişi vardır ve %13.3'ünün (n=2) kemoterapi geçmişi yoktur.

Hastaların radyoterapi geçmişi incelendiğinde; %60'ının (n=9) radyoterapi geçmişi vardır ve %40'ının (n=6) radyoterapi geçmişi yoktur.

Hastalar diabetes mellitus tanısı açısından değerlendirildiğinde; %20'sinin (n=3) diyabet hastalığı vardır, %80'inin (n=12) diyabet hastalığı yoktur.

Hastalar sistemik hastalık açısından değerlendirildiğinde; %26.7'sinde (n=4) hipertansiyon hastalığı saptandı.

Hastalar sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde; %13.3'ünün (n=2) şu anda sigara kullandığı, %26.7'sinin (n=4) geçmişte kullandığı ve %60'ının (n=9) hiç sigara kullanmadığı saptandı.

Evre III grup değerlendirildiğinde;

Hastaların eğitim durumu incelendiğinde; %53.3'ü (n=8) ilköğretim, %26.7'si (n=4) lise, %13.3'ü (n=2) üniversite, %6.7'si (n=1) yüksek lisans olarak tespit edildi.

Hastaların gelir düzeyi incelendiğinde; %20'si (n=3) asgari ücret altı, %53.3'ü (n=8) asgari ücret, %13.3'ü (n=2) asgari ücretin 2 katı, %13.3'ü (n=2) asgari ücretin 3 katı ve fazlası olarak tespit edildi.

Hastaların medeni durumu incelendiğinde; %100'ü (n=15) evlidir.

Hastaların sağlık güvencesi incelendiğinde; %100'ünün (n=15) sağlık güvencesi vardır.

Hastaların antihormonal tedavi yöntemi incelendiğinde; %60'ının (n=9) Tamoksifen ve %40'ının (n=6) Aİ kullandığı saptandı.

Hastaların kemoterapi geçmişi incelendiğinde; %86.7'sinin (n=13) kemoterapi geçmişi vardır ve %13.3'ünün (n=2) kemoterapi geçmişi yoktur.

Hastaların radyoterapi geçmişi incelendiğinde; %73.3'ünün (n=11) radyoterapi geçmişi vardır ve %26.7'sinin (n=4) radyoterapi geçmişi yoktur.

Hastalar diabetes mellitus tanısı açısından değerlendirildiğinde; %13.3'ünün (n=2) diyabet hastalığı vardır, %86.7'sinin (n=13) diyabet hastalığı yoktur.

Hastalar sistemik hastalık açısından değerlendirildiğinde; %6.7'sinde (n=1) hipertansiyon hastalığı ve %6.7'sinde (n=1) tiroid hastalığı saptandı.

Hastalar sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde; %6.7'sinin (n=1) şu anda sigara kullandığı, %20'sinin (n=3) geçmişte sigara kullandığı ve %73.3'ünün (n=11) hiç sigara kullanmadığı saptandı.

Evre IV grup değerlendirildiğinde;

Hastaların eğitim durumu incelendiğinde; %73.3'ü (n=11) ilköğretim, %20'si (n=3) lise, %6.7'si (n=1) üniversite olarak tespit edildi.

Hastaların gelir düzeyi incelendiğinde; %20'si (n=3) asgari ücret altı, %73.3'ü (n=11) asgari ücret, %6.7'si (n=1) asgari ücretin 2 katı olarak tespit edildi.

Hastaların medeni durumu incelendiğinde; %86.7'si (n=13) evli ve %13.2'ü (n=2) bektardır.

Hastaların sağlık güvencesi incelendiğinde; %100'ünün (n=15) sağlık güvencesi vardır.

Hastaların antihormonal tedavi yöntemi incelendiğinde; %33.3'ünün (n=5) Tamoksifen ve %66.7'sinin (n=10) AI kullandığı saptandı.

Hastaların kemoterapi geçmişi incelendiğinde; %100'ünün (n=15) kemoterapi geçmişi vardır.

Hastaların radyoterapi geçmişi incelendiğinde; %73.3'ünün (n=11) radyoterapi geçmişi vardır ve %26.7'sinin (n=4) radyoterapi geçmişi yoktur.

Hastalar diabetes mellitus tanısı açısından değerlendirildiğinde; %26.7'sinin (n=4) diyabet hastalığı vardır, %73.3'ünün (n=11) diyabet hastalığı yoktur.

Hastalar sistemik hastalık açısından değerlendirildiğinde; %33.3'ünde (n=5) hipertansiyon hastalığı ve %6.7'sinde (n=1) tiroid hastalığı saptandı.

Hastalar sigara kullanımı açısından değerlendirildiğinde; %13.3'ünün (n=2) şu anda sigara kullandığı, %20'sinin (n=3) geçmişte kullandığı ve %66.7'sinin (n=10) hiç sigara kullanmadığı saptandı.

4.1.2.3. Demografik Bulguların Gruplar Arası Karşılaştırması

Demografik bulguların gruplar arası karşılaştırması Tablo 4.2.'de ve Şekil 4.2., Şekil 4.3., Şekil 4.4.'de gösterilmektedir.

Hastaların tedavisinin sağlık güvencesi kapsamında olup olmadığı gruplar arası karşılaştırıldığında; Evre III ve Evre IV'de sağlık güvencesi bulunan hasta sayısı Evre II'ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterirken ($p=0.012$; $p<0.05$), diğer tüm demografik verilerde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). Evre III ve IV meme kanseri hastalarında sağlık güvencesi tüm hastalarda mevcut

iken, Evre II hastalarında %26.7 oranında sağlık güvencesi bulunmamaktadır. Diğer bulgular değerlendirildiğinde, Evre IV'te kemoterapi almayan hasta bulunmaz iken, Evre II ve III'teki iki hastanın kemoterapi almadığı saptandı ($p>0.05$).

Tablo 4.2. Demografik bulguların tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırması

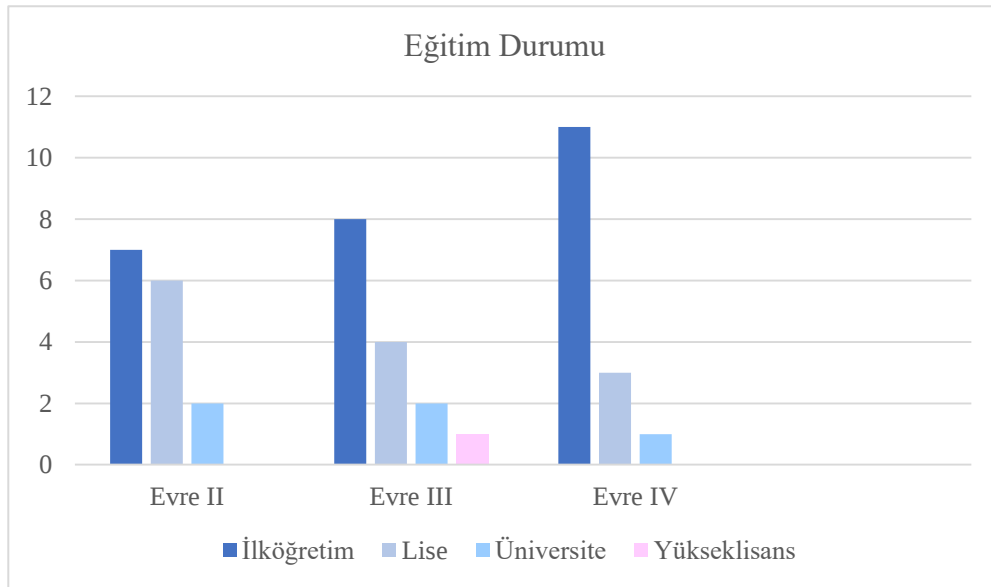
		N (%)				p
		Tüm Hastalar	Evre II	Evre III	Evre IV	
Eğitim Durumu	İlköğretim	26 (57.8)	7 (46.7)	8 (53.3)	11 (73.3)	0.612
	Lise	13 (28.9)	6 (40.0)	4 (26.7)	3 (20.0)	
	Üniversite	5 (11.1)	2 (13.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	
	Yüksek Lisans	1 (2.2)	0 (0.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	
Gelir Düzeyi	Asgari ücret altı	7 (15.6)	1 (6.7)	3 (20.0)	3 (20.0)	0.315
	Asgari ücret	27 (60.0)	8 (53.3)	8 (53.3)	11 (73.3)	
	Asgari ücretin 2 katı	8 (17.8)	5 (33.3)	2 (13.3)	1 (6.7)	
	Asgari ücretin 3 katı ve fazlası	3 (6.7)	1 (6.7)	2 (13.3)	0 (0.0)	
Medeni Durum	Evli	42 (93.3)	14 (93.3)	15 (100.0)	13 (86.7)	0.343
	Bekar	3 (6.7)	1 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	
Sağlık Güvencesi	Yok	4 (8.9)	4 (26.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.012
	Var	41 (91.1)	11(73.3)	15 (100.0) ^a	15 (100.0) ^a	
Diyabetes Mellitus	Yok	36 (80.0)	12 (80.0)	13 (86.7)	11 (73.3)	0.659
	Var	9 (20.0)	3 (20.0)	2 (13.3)	4 (26.7)	
Sistemik Hastalıklar	Hipertansiyon	10 (22.2)	4 (26.7)	1 (6.7)	5 (33.3)	0.364
	Tiroid	2 (4.4)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	
	Yok	33 (73.3)	11 (73.3)	13 (86.7)	9 (60.0)	

^a Evre II ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0.05$)

Tablo 4.2. Devam

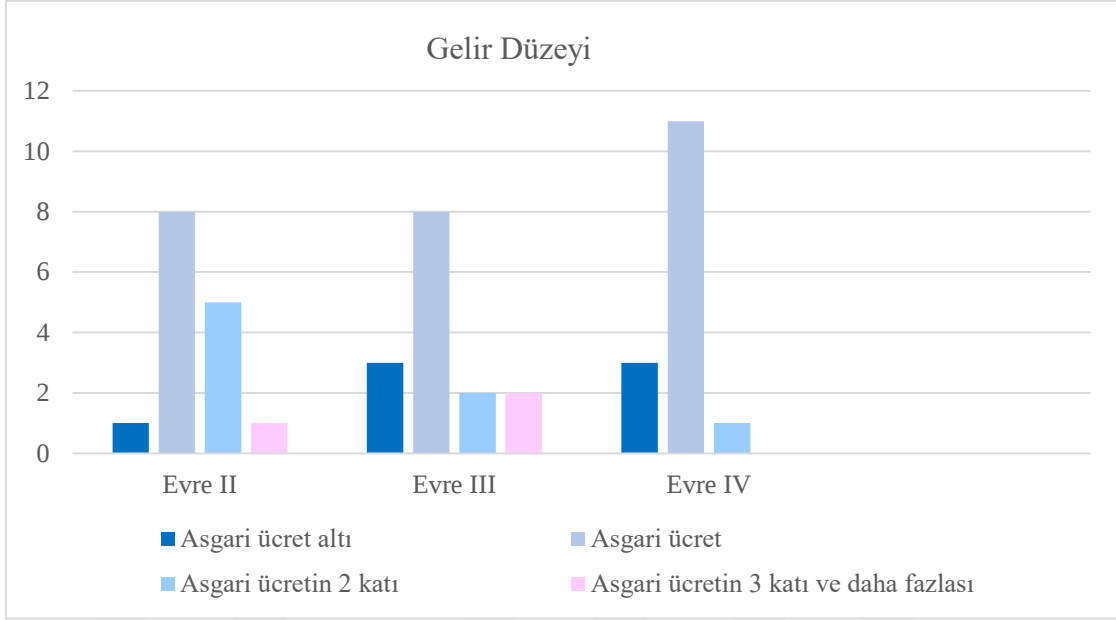
		N (%)				
		Tüm Hastalar	Evre II	Evre III	Evre IV	p
Bifosfanat kullanımı	Yok	45 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	15 (100.0)	
Sigara kullanımı	Şu anda kullanmakta	5 (11.1)	2 (13.3)	1 (6.7)	2 (13.3)	0.938
	Geçmişte kullandı	10 (22.2)	4 (26.7)	3 (20.0)	3 (20.0)	
	Hiç kullanmadı	30 (66.7)	9 (60.0)	11 (73.3)	10 (66.7)	
Kemoterapi geçmişi	Yok	4 (8.9)	2 (13.3)	2 (13.3)	0 (0.0)	0.334
	Var	41 (91.1)	13 (86.7)	13 (86.7)	15 (100.0)	
Radyoterapi geçmişi	Yok	14 (31.1)	6 (40.0)	4 (26.7)	4 (26.7)	0.661
	Var	31 (68.9)	9 (60.0)	11 (73.3)	11 (73.3)	
Anti hormonal tedavi yöntemi	Tamoksifen	19 (42.2)	5 (33.3)	9 (60.0)	5 (33.3)	0.074
	Aromataz İnhibitörü	26 (57.8)	10 (66.7)	6 (40.0)	10 (66.7)	

a Evre II ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p < 0.05$)



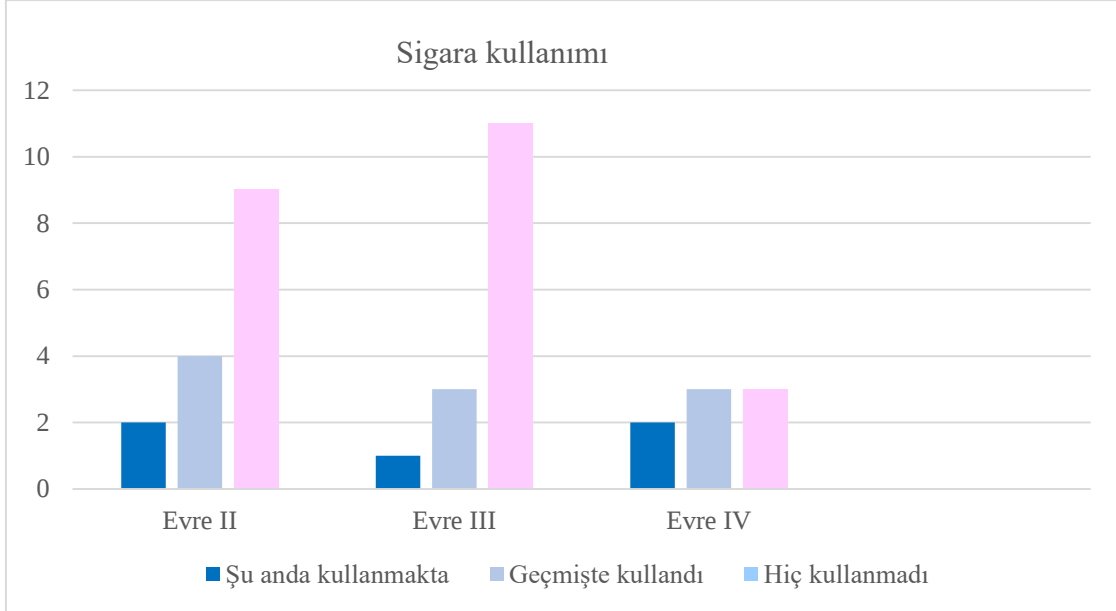
Şekil 4.2. Hastaların eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların eğitim durumlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p > 0.05$)



Şekil 4.3. Hastaların gelir düzeyinin gruplar arası karşılaştırması

Hastaların gelir düzeyinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)



Şekil 4.4. Hastaların sigara kullanımının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların sigara kullanımının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)

4.1.3. Oral Hijyen Alışkanlıkları ve Geçmişteki Diş Tedavilerinin Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Ayrı Ayrı İken Grup İçi Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi

Oral hijyen alışkanlıkları ve geçmişteki diş tedavilerinin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.3.'de gösterilmektedir.

4.1.3.1. Oral Hijyen Alışkanlıkları ve Geçmişteki Diş Tedavilerinin Tüm Hastalar Bir Arada İken Dağılımları

Hastaların son diş hekimi ziyaret zamanı incelendiğinde; %20'sinin (n=9) son 6 ay içerisinde ve %80'inin (n=36) 6 aydan daha uzun bir süre önce diş hekimine başvurduğu saptandı.

Hastaların son diş hekimi ziyaretinin sebebi incelendiğinde; %2.2'si (n=1) kontrol amaçlı, %31.1'i (n=14) acil tedavi ve %66.7'si (n=30) planlanmış tedavi olarak tespit edildi.

Hastaların diş fırçalama sıklığı incelendiğinde; %31.1'inin (n=14) günde 2 kere, %42.2'sinin (n=19) günde 1 kere, %20'sinin (n=9) birkaç günde 1 kere ve %6.7'sinin (n=3) hiç diş fırçalamadığı tespit edildi.

Hastaların diş ipi kullanım incelendiğinde; %2.2'sinin (n=1) her gün, %8.9'unun (n=4) birkaç günde 1 kere, %13.3'ünün (n=6) bazen ve %75.6'sının (n=34) hiç diş ipi kullanmadığı saptandı.

4.1.3.2. Oral Hijyen Alışkanlıkları ve Geçmişteki Diş Tedavilerinin Evre II, Evre III ve Evre IV Gruplarındaki Dağılımları

Evre II grup değerlendirildiğinde;

Hastaların son diş hekimi ziyaretlerinin zamanı incelendiğinde; %20'sinin (n=3) 6 ay içerisinde ve %80'inin (n=12) 6 aydan daha uzun bir süre önce diş hekimine başvurduğu saptandı.

Hastaların son diş hekimi ziyaretinin nedeni incelendiğinde; %6.7'si (n=1) kontrol amaçlı, %40'ı (n=4) acil tedavi ve %53.3'ü (n=8) planlanmış tedavi olarak tespit edildi.

Hastaların diş fırçalama sıklığı incelendiğinde; %33.3'ünün (n=5) günde 2 kere, %26.7'sinin (n=4) günde 1 kere ve %40'ının (n=6) birkaç günde 1 kere diş fırçaladığı tespit edildi.

Hastaların diş ipi kullanımı incelendiğinde; %6.7'sinin (n=1) her gün, %20'sinin (n=3) bazen diş ipi kullandığı ve %73.3'ünün (n=11) hiç diş ipi kullanmadığı saptandı.

Evre III grup değerlendirildiğinde;

Hastaların son diş hekimi ziyaretlerinin zamanı incelendiğinde; %20'sinin (n=3) 6 ay içerisinde ve %80'inin (n=12) 6 aydan daha uzun bir süre önce diş hekimine başvurduğu saptandı.

Hastaların son diş hekimi ziyaretinin nedeni incelendiğinde; %40'ı (n=6) acil tedavi ve %60'ı (n=9) planlanmış tedavi olarak tespit edildi.

Hastaların diş fırçalama sıklığı incelendiğinde; %26.7'sinin (n=4) günde 2 kere, %66.7'sinin (n=10) günde 1 kere ve %6.7'sinin (n=1) hiç diş fırçalamadığı saptandı.

Hastaların diş ipi kullanım incelendiğinde; %13.3'ünün (n=2) birkaç günde 1 kere, %13.3'ünün (n=2) bazen ve %80'inin (n=12) hiç diş ipi kullanmadığı tespit edildi.

Evre IV grup değerlendirildiğinde;

Hastaların son diş hekimi ziyaretlerinin zamanı incelendiğinde; %20'sinin (n=3) 6 ay içerisinde ve %80'inin (n=12) 6 aydan daha uzun bir süre önce diş hekimine başvurduğu saptandı.

Hastaların son diş hekimi ziyaretinin nedeni incelendiğinde; %13.3'ü (n=2) acil tedavi ve %86.7'si (n=13) planlanmış tedavi olarak tespit edildi.

Hastaların diş fırçalama sıklığı incelendiğinde; %33.3'ünün (n=5) günde 2 kere, %33.3'ünün (n=5) günde 1 kere, %20'sinin (n=6) birkaç günde 1 kere ve %13.3'ünün (n=2) hiç diş fırçalamadığı tespit edildi.

Hastaların diş ipi kullanım incelendiğinde; %13.3'ünün (n=2) birkaç günde 1 kere, %13.3'ünün (n=2) bazen ve %73.3'ünün (n=11) hiç diş ipi kullanmadığı saptandı.

4.1.3.3. Oral Hijyen Alışkanlıkları ve Geçmişteki Diş Tedavilerinin Gruplar Arası Karşılaştırması

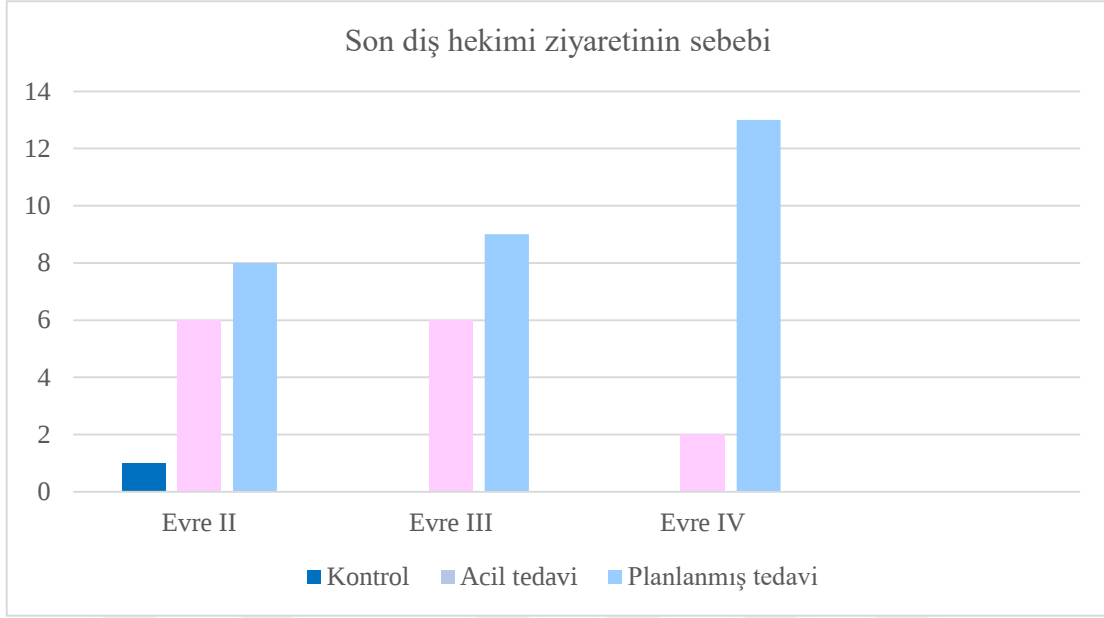
Oral hijyen alışkanlıkları ve geçmişteki diş tedavilerinin gruplar arası istatistiksel karşılaştırması Tablo 4.3.'de ve Şekil 4.5., Şekil 4.6., Şekil 4.7.'de gösterilmektedir.

Oral hijyen alışkanlıkları ve geçmişteki diş tedavileri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.3. Oral hijyen alışkanlıkları ve geçmişteki diş tedavilerinin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırması

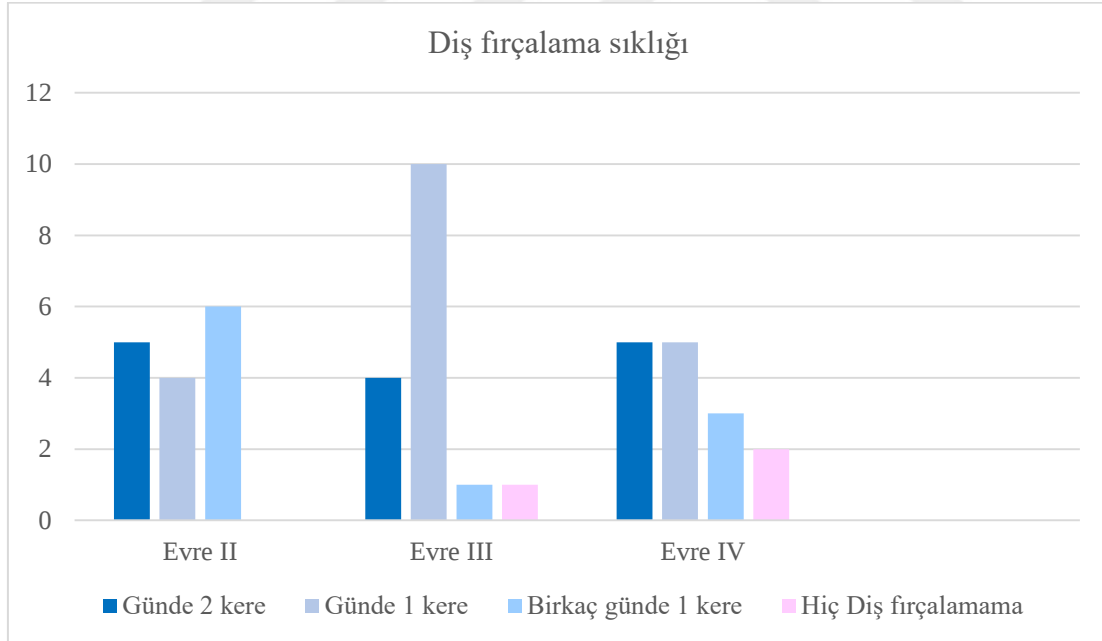
		N (%)				p
		Tüm Hastalar	Evre II	Evre III	Evre IV	
Son diş hekimi ziyaretinin zamanı	6 ay içerisinde	14 (31.1)	3 (20.0)	3 (20.0)	3 (20.0)	1.000
	6 aydan daha uzun süre önce	19 (42.2)	12 (80.0)	12 (80.0)	12 (80.0)	
Son diş hekimi ziyaretinin nedeni	Kontrol	9 (20.0)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.224
	Acil Tedavi	3 (6.7)	6 (40.0)	6 (40.0)	2 (13.3)	
	Planlanmış Tedavi	1 (2.2)	8 (53.3)	9 (60.0)	13 (86.7)	
Diş fırçalama sıklığı	Günde 2 kere	4 (8.9)	5 (33.3)	4 (26.7)	5 (33.3)	0.077
	Günde 1 kere	6 (13.3)	4 (26.7)	10 (66.7)	5 (33.3)	
	Birkaç günde 1 kere	34 (75.6)	6 (40.0)	0 (0.0)	3 (20.0)	
	Hiç diş fırçalamama	9 (20.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	
Diş ipi kullanımı	Her gün	1 (2.2)	1 (6.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	0.536
	Birkaç günde 1 kere	4 (8.9)	0 (0.0)	2 (13.3)	2 (13.3)	
	Bazen	6 (13.3)	3 (20.0)	1 (6.7)	2 (13.3)	
	Hiç diş ipi kullanmama	34 (75.6)	11 (73.3)	12 (80.0)	11 (73.3)	

Oral hijyen alışkanlıkları ve geçmişteki diş tedavilerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)



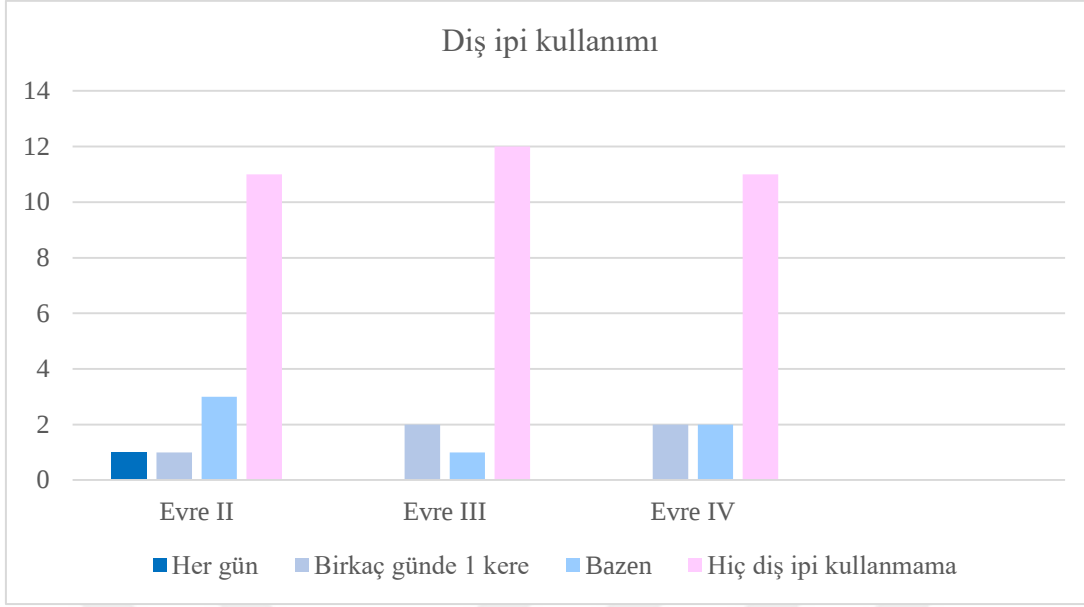
Şekil 4.5. Hastaların son diş hekimi ziyareti sebebinin gruplar arası karşılaştırması

Hastaların son diş hekimi ziyareti sebebinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)



Şekil 4.6. Hastaların diş fırçalama sıklığının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların diş fırçalama sıklığının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)



Şekil 4.7. Hastaların diş ipi kullanımının gruplar arası karşılaştırması

Hastaların diş ipi kullanımının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)

4.2. Klinik Bulgular

4.2.1. Meme Kanserin Teşhis ve Tedavisine Yönelik Klinik Bulgularının Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Ayrı Ayrı İken Grup İçi Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi

Meme kanserinin teşhis ve tedavisine yönelik klinik bulgularının tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.4’de gösterilmektedir.

Tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde, meme kanseri tanı yaşı 44.22 ± 10.30 , meme kanseri takip zamanı 4.40 ± 3.40 (yıl) ve anti hormonal tedavi zamanı 33.20 ± 27.17 (ay) olarak tespit edildi.

Evre II grupta anti hormonal tedavi zamanı Evre III gruba kıyasla önemli derecede yüksek saptandı ($p=0.023$, $p<0.05$). Meme kanserinin teşhis ve tedavisine yönelik klinik bulgularında diğer verilerde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.4. Meme kanserinin teşhis ve tedavisine yönelik klinik bulgularının tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları

	Gruplar	N	Ortalama±ss	Ortanca	Ki-Kare	p
Meme kanseri tanı yaşı	Tüm Hastalar	45	44.22 ± 10.30	44.00	4.87	0.087
	Evre II	15	44.73 ± 1.68	45.00		
	Evre III	15	40.27 ± 3.38	43.00		
	Evre IV	15	47.67 ± 2.45	44.00		
Meme kanseri takip süresi (yıl)	Tüm Hastalar	45	4.40 ± 3.40	3.00	2.23	0.327
	Evre II	15	4.47 ± 0.92	3.00		
	Evre III	15	3.27 ± 0.56	2.00		
	Evre IV	15	5.47 ± 1.03	5.00		
Antihormonal tedavi kullanım süresi (ay)	Tüm Hastalar	45	33.20 ± 27.18	23.00	4.74	0.093
	Evre II	15	42.40 ± 6.76	44.00		
	Evre III	15	23.20 ± 5.94 ^a	10.00		
	Evre IV	15	33.80 ± 7.76	23.00		

a Evre II ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0.05$)

4.2.2. Periodontal Parametrelere İlişkin Bulgular

4.2.2.1. Klinik Periodontal Parametrelerin Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Ayrı Ayrı İken Grup İçi Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi

Hastaların periodontal parametreleri; sondalama cep derinliği (SCD), klinik ataşman düzeyi (KAD) sondalamada kanama indeksi (SKI), gingival indeks (GI), plak indeksi (PI) ve diş sayısı (DS) olarak kaydedilmektedir.

Klinik periodontal parametrelerin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.5.'de ve Şekil 4.8'de gösterilmektedir.

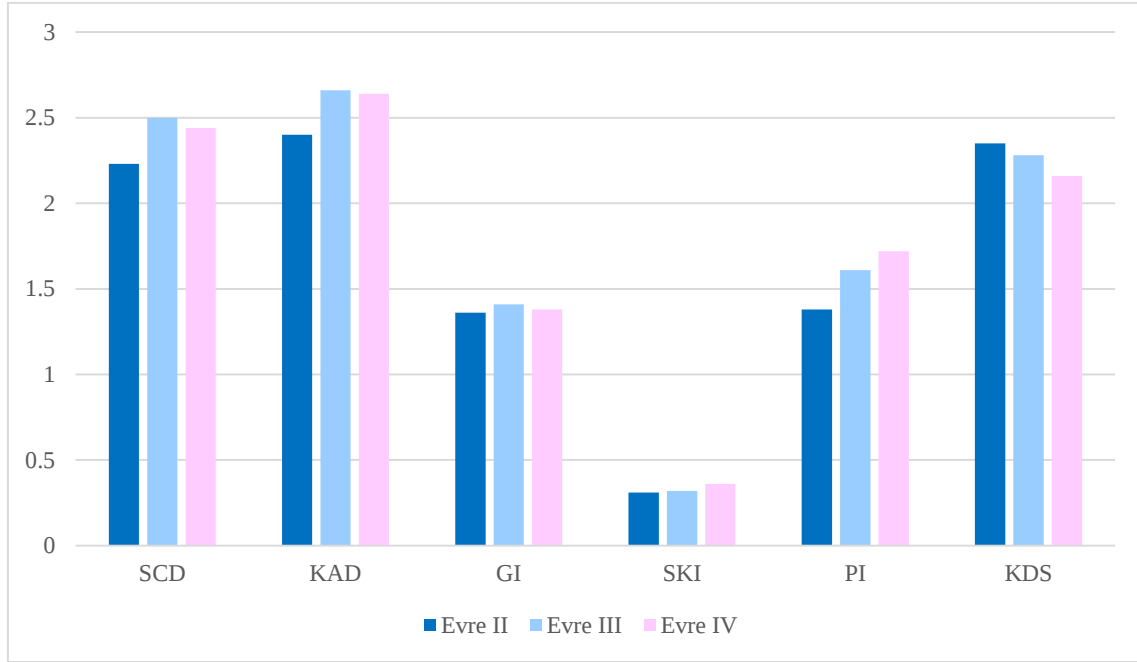
Klinik periodontal parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.5. Klinik periodontal parametrelerin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları

Klinik Parametreler	Gruplar	N	Ortalama±standart sapma	Ortanca	p	Ki-Kare
SCD (mm)	Tüm Hastalar	45	2.39 ± 0.05	2.37	0.291	2.46
	Evre II	15	2.23 ± 0.39	2.35		
	Evre III	15	2.50 ± 0.44	2.38		
	Evre IV	15	2.44 ± 0.31	2.40		
KAD (mm)	Tüm Hastalar	45	2.57 ± 0.05	2.53	0.166	3.59
	Evre II	15	2.40 ± 0.33	2.47		
	Evre III	15	2.66 ± 0.46	2.59		
	Evre IV	15	2.64 ± 0.29	2.63		
GI	Tüm Hastalar	45	1.38 ± 0.05	1.36	0.566	1.13
	Evre II	15	1.36 ± 0.50	1.30		
	Evre III	15	1.41 ± 0.33	1.36		
	Evre IV	15	1.38 ± 0.34	1.45		
SKI	Tüm Hastalar	45	0.33 ± 0.03	0.30	0.622	0.94
	Evre II	15	0.31 ± 0.02	0.29		
	Evre III	15	0.32 ± 0.02	0.30		
	Evre IV	15	0.36 ± 0.02	0.43		
PI	Tüm Hastalar	45	1.57 ± 0.08	1.44	0.316	2.30
	Evre II	15	1.38 ± 0.43	1.32		
	Evre III	15	1.61 ± 0.50	1.44		
	Evre IV	15	1.72 ± 0.64	1.75		
DS	Tüm Hastalar	45	22.66 ± 0.58	24	0.493	1.41
	Evre II	15	23.53 ± 3.77	24.00		
	Evre III	15	22.86 ± 3.58	25.00		
	Evre IV	15	21.60 ± 4.45	23.00		

SCD: Sondalama cep derinliği, **KAD:** Klinik ataşman düzeyi, **SKI:** Sondalamada kanama indeksi, **GI:** gingival indeks, **PI:** Plak indeksi, **DS:** Diş sayısı

Hastaların klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)



Şekil 4.8. Klinik periodontal parametrelerin gruplar arası karşılaştırmaları ($p>0.05$)

Hastaların klinik periodontal parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)

4.2.2.2. Anti hormonal Tedaviye Göre Klinik Periodontal Parametrelerin Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Ayır Ayır İken Grup İçi Dağılımları ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi

Anti hormonal tedaviye göre klinik periodontal parametrelerin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.6.'da gösterilmektedir.

Anti hormonal tedaviye göre DS kıyaslandığında; Tamoksifen kullananlarda DS, Aİ kullananlara göre daha yüksek olarak saptandı ($p<0.05$). Diğer periodontal parametrelerde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.6. Antihormonal tedaviye göre klinik periodontal parametrelerin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırması

			N	Ortalama±Ss	Ortanca	p
SCD	Tüm Hastalar	Tamoksifen	19	2.51 ± 0.36	2.38	0.100
		Aromataz İnhibitörü	26	2.30 ± 0.39	2.32	
	Evre II	Tamoksifen	5	2.34 ± 0.21	2.36	0.513
		Aromataz İnhibitörü	10	2.18 ± 0.46	2.22	
	Evre III	Tamoksifen	9	2.68 ± 0.43	2.41	0.055
		Aromataz İnhibitörü	6	2.23 ± 0.31	2.16	
	Evre IV	Tamoksifen	5	2.40 ± 0.24	2.37	0.859
		Aromataz İnhibitörü	10	2.46 ± 0.34	2.47	
KAD	Tüm Hastalar	Tamoksifen	19	2.63 ± 0.37	2.53	0.558
		Aromataz İnhibitörü	26	2.52 ± 0.39	2.55	
	Evre II	Tamoksifen	5	2.45 ± 0.27	2.47	0.768
		Aromataz İnhibitörü	10	2.38 ± 0.37	2.43	
	Evre III	Tamoksifen	9	2.73 ± 0.47	2.47	0.689
		Aromataz İnhibitörü	6	2.55 ± 0.48	2.60	
	Evre IV	Tamoksifen	5	2.62 ± 0.24	2.57	1.000
		Aromataz İnhibitörü	10	2.65 ± 0.33	2.69	
SKI	Tüm Hastalar	Tamoksifen	19	0.33 ± 0.21	0.30	0.739
		Aromataz İnhibitörü	26	0.33 ± 0.25	0.30	
	Evre II	Tamoksifen	5	0.28 ± 0.26	0.16	1.000
		Aromataz İnhibitörü	10	0.32 ± 0.31	0.30	
	Evre III	Tamoksifen	9	0.30 ± 0.17	0.30	0.955
		Aromataz İnhibitörü	6	0.35 ± 0.21	0.31	
	Evre IV	Tamoksifen	5	0.44 ± 0.24	0.50	0.440
		Aromataz İnhibitörü	10	0.32 ± 0.22	0.34	

SCD: Sondalama cep derinliği, **KAD:** Klinik ataşman düzeyi, **SKI:** Sondalamada kanama indeksi, **GI:** gingival indeks, **PI:** Plak indeksi ve **DS:** Diş sayısı

t Tamoksifen kullananlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$)

Tablo 4.6. Devamı

			N	Ortalama±Ss	Ortanca	p
GI	Tüm Hastalar	Tamoksifen	19	1.42 ± 0,40	1.29	0.927
		Aromataz İnhibitörü	26	1.36 ± 0.39	1.37	
	Evre II	Tamoksifen	5	1.33 ± 0.53	1.09	0.679
		Aromataz İnhibitörü	10	1.37 ± 0.51	1.33	
	Evre III	Tamoksifen	9	1.36 ± 0.37	1.26	0.272
		Aromataz İnhibitörü	6	1.47 ± 0.30	1.44	
	Evre IV	Tamoksifen	5	1.61 ± 0.34	1.63	0.099
		Aromataz İnhibitörü	10	1.27 ± 0.30	1.32	
PI	Tüm Hastalar	Tamoksifen	19	1.67 ± 0.62	1.44	0.435
		Aromataz İnhibitörü	26	1.49 ± 0.46	1.44	
	Evre II	Tamoksifen	5	1.52 ± 0.64	1.19	0.859
		Aromataz İnhibitörü	10	1.31 ± 0.30	1.38	
	Evre III	Tamoksifen	9	1.59 ± 0.58	1.33	0.864
		Aromataz İnhibitörü	6	1.63 ± 0.41	1.64	
	Evre IV	Tamoksifen	5	1.98 ± 0.71	1.82	0.440
		Aromataz İnhibitörü	10	1.58 ± 0.59	1.37	
DS	Tüm Hastalar	Tamoksifen	19	23.84 ± 4.14	25.00	0.028
		Aromataz İnhibitörü	26	21.80 ± 3.64 ^t	22.00	
	Evre II	Tamoksifen	5	26.60 ± 1.67	27.00	0.019
		Aromataz İnhibitörü	10	22.00 ± 3.62 ^t	22.00	
	Evre III	Tamoksifen	9	24.88 ± 2.36	25.00	0.005
		Aromataz İnhibitörü	6	19.83 ± 2.92 ^t	20.50	
	Evre IV	Tamoksifen	5	19.20 ± 4.91	17.00	0.020
		Aromataz İnhibitörü	10	22.80 ± 3.91 ^t	23.00	

SCD: Sondalama cep derinliği, **KAD:** Klinik ataşman düzeyi, **SKI:** Sondalamada kanama indeksi, **GI:** gingival indeks, **PI:** Plak indeksi ve **DS:** Diş sayısı

^t Tamoksifen kullananlar ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı fark vardır ($p<0.05$)

4.2.3. Serum Tümör Belirteçlerine Yönelik Bulgular

4.2.3.1. Serum Tümör Belirteçlerinin Tüm Hastalar Bir Arada ve Gruplar Arası Karşılaştırmalarının Değerlendirilmesi

Hastaların serum tümör belirteçleri, CEA ilk, CEA pik, CEA son, CA 15-3 ilk, CA 15-3 pik ve CA15-3 son olarak kaydedilmektedir.

Hastaların serum tümör belirteçlerinin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.7.'de gösterilmektedir.

Evre II ve Evre III grupları karşılaştırıldığında;

Evre II ve Evre III grupları karşılaştırıldığında, serum tümör belirteçlerine ait değerler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.01$).

Evre III ve Evre IV grupları karşılaştırıldığında;

- CEA ilk değeri, Evre IV'te Evre III'e göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.000$, $p<0.01$).
- CEA pik değeri, Evre IV'te Evre III'e göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.000$, $p<0.01$).
- CEA son değeri Evre IV'te Evre III'e göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.001$, $p<0.01$).
- CA 15-3 ilk değeri, Evre IV'te Evre III'e göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.001$, $p<0.01$).
- CA 15-3 pik değeri, Evre IV'te Evre III'e göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.001$, $p<0.01$).
- CA 15-3 son değeri Evre IV'te Evre III'e göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.001$, $p<0.01$).

Evre II ve Evre IV grupları karşılaştırıldığında;

- CEA ilk değeri Evre IV'te Evre II'ye göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.000$, $p<0.01$).
- CEA pik değeri Evre IV'te Evre II'ye göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.000$, $p<0.01$).
- CEA son değeri Evre IV'te Evre II'ye göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.000$, $p<0.01$).
- CA 15-3 ilk değeri Evre IV'te Evre II'ye göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.001$, $p<0.01$).
- CA 15-3 pik değeri Evre IV'te Evre II'ye göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.000$, $p<0.01$).
- CA 15-3 son değeri Evre IV'te Evre II'ye göre daha yüksek gözlemlendi ($p=0.008$, $p<0.01$).

Tablo 4.7. Hastaların serum tümör belirteçlerinin tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırması

Serum Tümör Belirteçleri	Gruplar	N	Ortalama±ss	Ortanca	Ki-Kare	p
CEA ilk	Tüm Hastalar	45	4.15 ± 10.86	1.30	19.42	0.000
	Evre II	15	1.16 ± 0.09 b	1.11		
	Evre III	15	1.36 ± 0.26 b	0.96		
	Evre IV	15	9.93 ± 4.59	2.87		
CEA pik	Tüm Hastalar	45	6.19± 12.12	1.92	22.36	0.000
	Evre II	15	2.02 ±0 .14 b	1.86		
	Evre III	15	1.87 ± 0.34 b	1.59		
	Evre IV	15	14.98 ± 4.72	5.31		
CEA son	Tüm Hastalar	45	3.88 ± 6.73	1.44	15.19	0.001
	Evre II	15	1.53 ± 0.11 b	1.55		
	Evre III	15	1.38 ± 0.30 b	0.92		
	Evre IV	15	8.72 ± 2.62	3.79		
CA 15-3 ilk	Tüm Hastalar	45	25.57 ± 34.36	15.20	14.22	0.001
	Evre II	15	12.25 ± 1.38 b	11.90		
	Evre III	15	12.09 ± 1.42 b	12.40		
	Evre IV	15	52.38 ± 12.90	29.20		
CA 15-3 pik	Tüm Hastalar	45	47.72 ± 99.04	18.70	15.61	0.000
	Evre II	15	15.70 ± 1.83 b	16.50		
	Evre III	15	14.44 ± 1.85 b	14.30		
	Evre IV	15	113.01 ± 39.89	72.20		
CA 15-3 son	Tüm Hastalar	45	31.75 ± 72.71	14.10	8.40	0.001
	Evre II	15	13.28 ± 1.72 b	13.40		
	Evre III	15	12.67 ± 1.56 b	13.00		
	Evre IV	15	69.30 ± 30.84	19.90		

CEA: Karsino embriyonik antijen, **CA 15-3:** Kanseri antijeni 15-3

b Evre IV ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı farklılık vardır ($p<0.01$)

4.3. Korelasyonlar

4.3.1. Klinik Periodontal Parametreler ile Serum Tümör Belirteçlerinin Korelasyon Verilerinin Değerlendirilmesi

Klinik periodontal parametreler ile serum tümör belirteçlerinin tüm hastalar bir arada iken korelasyonları Tablo 4.8’de gösterilmektedir.

4.3.1.1. Tüm Hastalar Bir Arada İken Korelasyonlar

Tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde; (GI-CA 15-3 pik) ve (GI-CA 15-3 son) değerlerinde pozitif yönde bir korelasyon saptandı (Tablo 4.8.).

Diğer klinik periodontal parametreler ile serum tümör belirteçleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.8. Tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde klinik periodontal parametreler ile serum tümör belirteçlerinin korelasyonları

	r	p
GI-CA 15-3 pik	0.317	0.034
GI-CA 15-3 son	0.355	0.017

GI: Gingival indeks, **CA 15-3:** Kanser antijeni 15-3, **r:** spearman korelasyon katsayısı

4.3.1.2. Evre II, Evre III ve Evre IV Gruplarındaki Korelasyonlar

Evre II, Evre III ve Evre IV grupları kendi içinde değerlendirildiğinde; periodontal parametreler ile serum tümör belirteçleri arasında korelasyon saptanmadı ($p>0.05$).

4.4. Hasta Odaklı Değerlendirme Yöntemlerine İlişkin Bulgular

Hastaların ağız ve diş eti sağlığına dair yaşam kalitesini saptamak için kullanılan ASİYK anketinin soru ve cevaplarının tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları Tablo 4.9.’de gösterilmektedir.

Hastaların ASİYK cevaplarında, gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$).

Tablo 4.9. ASİYK anketinin soru ve cevaplarının tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı iken grup içi dağılımları ve gruplar arası karşılaştırmaları

		N (%)				
		Tüm Hastalar	Evre II	Evre III	Evre IV	p
Dişlerinizin sağlığını nasıl tarif edersiniz?	Kötü	5 (11.1)	2 (13.3)	0 (0.0)	3 (20.0)	0.573
	Orta	11 (24.4)	5 (33.3)	3 (20.0)	3 (20.0)	
	İyi	22 (48.9)	6 (40.0)	9 (60.0)	7 (46.7)	
	Çok iyi	4 (8.9)	2 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	
	Mükemmel	3 (6.7)	0 (0.0)	2 (13.3)	1 (6.7)	
Diş etlerinizin sağlığını nasıl tarif edersiniz?	Kötü	9 (20.0)	4 (26.7)	2 (13.3)	3 (20.0)	0.529
	Orta	12 (26.7)	5 (33.3)	4 (26.7)	3 (20.0)	
	İyi	12 (26.7)	1 (6.7)	5 (33.3)	6 (40.0)	
	Çok iyi	10 (22.2)	5 (33.3)	3 (20.0)	2 (13.3)	
	Mükemmel	2 (4.4)	0 (0.0)	1 (6.7)	1 (6.7)	
Ağız sağlığınız sizin için ne kadar önemlidir?	Az önemli	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	0.381
	Orta derecede önemli	1 (2.2)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (6.7)	
	Çok önemli	43 (95.6)	15 (100.0)	15 (100.0)	13 (86.7)	
Sizce ne kadar tükürüğünüz var?	Az	6 (13.3)	1 (6.7)	1 (6.7)	4 (26.7)	0.417
	Orta	16 (35.6)	4 (26.7)	7 (46.7)	5 (33.3)	
	İyi	19 (42.2)	9 (60.0)	5 (33.3)	5 (33.3)	
	Mükemmel	4 (8.9)	1 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	
Diş eti hastalığınızın olabileceğini düşünüyor musunuz? (diş eti şişmeleri, diş eti çekilmeleri, enfekte diş etleri veya diş kayıpları)	Evet	22 (48.9)	8 (53.3)	10 (66.7)	4 (26.7)	0.083
	Hayır	23 (51.1)	7 (46.7)	5 (33.3)	11 (73.3)	

Hastaların ağız ve diş eti sağlığına yönelik cevaplarının gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)

Tablo 4.9. Devam

		N (%)				
		Tüm Hastalar	Evre II	Evre III	Evre IV	p
Geçtiğimiz ay içinde diş fırçalama sırasında diş etlerinizde kanama fark ettiniz mi?	Evet	30 (66.7)	12 (80.0)	11 (73.3)	7 (46.7)	0.122
	Hayır	15 (33.3)	3 (20.0)	4 (26.7)	8 (53.3)	
Diş etlerinizde şişlik fark ettiniz mi? Geçtiğimiz ay içinde diş etiniz şişmiş görünüyor muydu?	Evet	17 (37.8)	4 (26.7)	9 (60.0)	4 (26.7)	0.094
	Hayır	28 (62.2)	11 (73.3)	6 (40.0)	11 (73.3)	
Dişleriniz herhangi bir hasara bağlı olmaksızın kendiliğinden düştü mü?	Evet	5 (11.1)	0 (0.0)	3 (20.0)	2 (13.3)	0.207
	Hayır	40 (88.9)	15 (100.0)	12 (80.0)	13 (86.7)	
Daha önce diş taşı temizliği yaptırdınız mı?	Evet	25 (55.6)	8 (53.3)	7 (46.7)	10 (66.7)	0.533
	Hayır	20 (44.4)	7 (46.7)	8 (53.3)	5 (33.3)	
Sizce dişeti çekilmeleriniz var mı?	Evet	26 (57.8)	11 (73.3)	8 (53.3)	7 (46.7)	0.306
	Hayır	19 (42.2)	4 (26.7)	7 (46.7)	8 (53.3)	
Daha önce bir diş hekimi tarafından dişlerinizin etrafındaki kemikte kayıplar görüldüğü söylendi mi?	Evet	3 (6.7)	2 (13.3)	1 (6.7)	0 (0.0)	0.343
	Hayır	42 (93.3)	13 (86.7)	14 (93.3)	15 (100.0)	
Son 3 ay içerisinde normal görünmeyen bir diş fark ettiniz mi?	Evet	11 (24.4)	3 (20.0)	5 (33.3)	3 (20.0)	0.618
	Hayır	34 (75.6)	12 (80.0)	10 (66.7)	12 (80.0)	
Geçtiğimiz ay içinde diş etlerinizde bir haftadan fazla süren ağrılı bölgeler oldu mu?	Evet	7 (15.6)	3 (20.0)	4 (26.7)	0 (0.0)	0.111
	Hayır	38 (84.4)	2 (80.0)	11 (73.3)	15 (100.0)	
Sıcak, soğuk veya tatlıya duyarlı dişleriniz var mı?	Evet	24 (53.3)	10 (66.7)	8 (53.3)	6 (40.0)	0.343
	Hayır	21 (46.7)	5 (33.3)	7 (46.7)	9 (60.0)	

Hastaların ağız ve diş eti sağlığına yönelik cevaplarının gruplar arası karşılaştırmalarında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktur ($p>0.05$)

5. TARTIŞMA

Kanser, sağlıklı hücrelerin normal gelişim sürecinin genetik bir kusur nedeniyle ya da kimyasal karsinojenler, fiziksel etkenler, radyasyon gibi faktörler tarafından bozulması sonucu kontrolsüz bir şekilde çoğalması ve komşu hücreleri invaze etmesiyle meydana gelen bir malignite hastalığıdır (83, 84). Kanser tüm dünyada önde gelen ölüm nedenlerinden biridir. Son yıllarda nüfusun ve yaşlılık oranının artışı, kanser riskini artıran yaşam tarzı gibi faktörler sonucu kanser vakaları ve kansere bağlı ölümlerde artış gözlenmektedir (163).

Meme kanseri, dünya genelinde en yaygın ikinci kanser türüdür ve tüm kanserlerin %25'ini oluşturmaktadır. Meme kanseri insidansı, yılda 1.7 milyon yeni vakayla sürekli bir artış göstermektedir (164). Meme kanseri, tüm dünyada kadınlar arasında en sık gözlenen kanser türüdür ve kansere bağlı ölüm nedenleri arasında ikinci sırada yer almaktadır (165). Meme kanserinin oluşum ve ilerleme süreçlerine etki eden bir çok faktör bulunmaktadır, bunları göz önünde bulundurmak meme kanseri tedavisinde oldukça önemlidir (166).

İnflamasyon, enfeksiyon ve doku hasarı gibi zararlı uyaranlara karşı gelişen doğal ve kazanılmış immün sistem cevabıdır. Doku homeostazisine zarar verecek bir uyarana karşı gelişen cevapta; makrofajlar, mast hücreleri, dendritik hücreler gibi doğal immün sistem elemanlarından salınan sitokin, kemokin, MMP gibi mediyatörler görev almaktadır. İmmün sistem kontrolündeki bileşenlerin herhangi bir nedenle zarar görmesi sonucu kronik inflamasyon gelişimi, kanser gelişimini/ilerlemesini destekleyecek patolojik bir mikro ortam oluşturabilmektedir (87).

Kanser ve inflamasyon arasındaki ilişki; ilk defa on dokuzuncu yüzyılda, tümörlerin sıklıkla kronik inflamasyon bölgelerinde oluştuğunun fark edilmesiyle ve tümörlerden alınan biyopsi örneklerinde inflamatuvar hücrelerin saptanmasıyla ortaya konmuştur. Epidemiyolojik çalışmalar, kronik inflamasyonun bireyleri çeşitli kanser türlerine yatkın hale getirdiğini göstermekte ve altta yatan bir enfeksiyonun ve inflamatuvar cevabın kansere bağlı ölümlerin %15-20'si ile ilişkili olduğunu bildirmektedir. Mikrobiyal enfeksiyonlar, otoimmün hastalıklar gibi birçok inflamasyon tetikleyici faktör kanser riskini arttırmaktadır. Kronik inflamatuvar cevaplarda görülen kemokin, sitokin ve prostaglandin gibi mediyatörler tümör dokularında da gözlenmektedir (86).

Meme kanserinde, tümorojenik sinyal yollarına ilave olarak tümör inflamatuvar mikroortamından üretilen başka sinyallerin de kanser gelişimine katkı sağladığı bilinmektedir. Doğal ve kazanılmış immün mekanizmalar tümörögenezise cevap için

oldukça önemlidir. İmmün sistemin ve inflamatuvar faktörlerin tümör hücreleri özellikle meme kanseri hücreleri üzerindeki etkileri günümüzde birçok çalışmaya konu olmuştur (167). İnflamatuvar faktörler; hücre proliferasyonu, hücre farklılaşması, anjiyogenez ve tümör metastazı yoluyla meme kanseri gelişiminde rol oynamaktadır (168).

Periodontal hastalıklar, plakta bulunan mikroorganizmalar ve konak hücreleri arasındaki etkileşime bağlı gelişen ve yoğun inflamatuvar hücre birikimi nedeniyle periodonsiyumda bağ dokusu ve kemik yıkımının meydana geldiği kronik inflamatuvar hastalıklardır. Periodontal hastalıkların kronik ve inflamatuvar karakterde olması ve patojenlere karşı sistemik yanıt geliştirmesi sonucu, sistemik sağlığı etkileyebileceği düşünülmektedir (4). Bu nedenle periodontal hastalıkların kronik inflamatuvar karakterde olmasının, meme kanseri için de bir risk faktörü oluşturabileceği düşünülmektedir (154).

Meme kanseri tedavisine karar vermeye rehberlik edecek, güvenilir prognostik faktörlerin belirlenmesi önemlidir. Tümör boyutu, tümör derecesi, lenf nodu durumu gibi geleneksel patolojik faktörlerin yanı sıra, serum tümör belirteçlerinin incelenmesi de sıklıkla başvuru yöntemlerinden biridir (169). Tümör belirteçleri, serumda, idrarda veya dokularda bulunan, bir veya daha fazla kanser türünün varlığında doku sıvılarında ve dokularda düzeyi artabilen biyolojik göstergelerdir. Bu belirteçler, tümörün kendisi tarafından ya da tümöre karşı cevap olarak vücut tarafından üretilir (106). Kanser tanısı ve tedavi sürecinde sıklıkla başvuru tümör belirteçleri; erken malignitelerin belirlenmesi, evre belirleme, prognoz tayini, tedavi seçimi, hastalığın takibi ve rekürrensleri belirlemede yarar sağlamaktadır (170). Tümör belirteçlerinin seviyelerinin artması genellikle malign hastalıklarda görülmekle birlikte, çeşitli metabolik/hormonal durumlarda ve benign hastalıklarda da belirteç seviyelerinde artış görülmektedir (170–172).

Meme kanseri hastalarında, CEA ve CA 15-3 hastalığın klinik seyrini izlemek için en sık kullanılan serum tümör belirteçleridir. Bu belirteçlerdeki değişikliklerin analiz edilmesi, meme kanseri tedavisinin etkinliğinin ölçülmesinde kılavuz olarak kullanılmaktadır (173, 174).

Bir onkofetal glikoprotein olan CEA sağlıklı mukozal dokularda da bulunmakla birlikte, tümör dokusunda artış gösterdiğinden dolayı bir malignite belirteci olarak kabul edilmektedir. CEA seviyelerinin kolon, meme, mide ve akciğer kanserleri gibi çeşitli kanser türlerinde yükseldiği saptanmıştır. Ayrıca, CEA seviyelerinin kanser haricindeki çeşitli akut ve kronik inflamatuvar durumlarda da yükseldiği görülmüştür (175). Ülseratif kolit,

pankreatit, siroz ve akciğer hastalıkları dahil olmak üzere çeşitli neoplastik olmayan durumlarda yüksek CEA seviyeleri bildirilmiştir (176). Sigara kullanımının, sağlıklı akciğer parankiminde hücresel düzeyde CEA üretiminin artışı indükleyebileceği gösterilmiştir. Bunun yanı sıra sigara kullanan bireylerde, inflamasyon varlığının işareti olan yüksek nötrofil seviyeleri ile yüksek CEA seviyelerinin yakından ilişkili olduğu öne sürülmektedir (175).

CA 15-3, MUC-1 geni tarafından üretilmektedir. MUC1 geni, epitelyal dokuda geniş ölçüde eksprese edilir ve epitel bütünlüğünün korunmasından sorumludur. MUC1 geninin reseptör sayısının, çeşitli inflamatuvar hastalıklarda artan IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ gibi proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak arttığı gösterilmiştir (177, 178). CA 15-3, öncelikle meme kanserinde olmakla birlikte, farklı malign ve inflamatuvar hastalıklarda da artış gösterebilmektedir (116, 117). Diğer taraftan, CA 15-3 seviyeleri iyi huylu meme patolojisi, kronik karaciğer bozuklukları ve immünolojik hastalıklar dahil olmak üzere birçok neoplastik olmayan durumlarda artış meydana getirebilmektedir (179).

Meme kanserinin tedavi yaklaşımında, tümörün biyolojik özellikleri, kanser evresi, tümör boyutu/yerleşimi, metastaz varlığı, hormon reseptör durumu, hastanın yaşı ve fiziksel durumu gibi faktörler göz önünde bulundurulmaktadır (11). Meme kanseri tedavilerinin yan etkileri ve komplikasyonlarına bağlı olarak, hastaların ağız sağlığı olumsuz etkilenebilmektedir. Meme kanserli hastalarda, kemoterapi ve radyoterapi tedavisi sıklıkla mukozit, ağrı, ağız kuruluğu ve tat alma değişiklikleri gibi oral komplikasyonlar oluşturmaktadır. Kemoterapinin immün sistemi baskılaması sonucu, fırsatçı bakteri/ mantar enfeksiyonlarının ve viral enfeksiyonların görülme sıklığı artmaktadır. Meme kanseri hastalarında, gingivitis ve periodontitis ve benzeri periodontal enfeksiyonlar meme kanserinin ilerleyişinde risk oluşturmaktadır (12).

Meme kanserinde tümörün klinik özelliklerine göre lokal ve sistemik uygulanan farklı tedavi yöntemleri bulunmaktadır. Lokal tedaviler arasında; meme koruyucu cerrahi, mastektomi, aksiller lenf nodu disseksiyonu, sentinel lenf nodu biyopsisi gibi cerrahi tedaviler ve radyoterapi sayılabilir. Sistemik tedavilerde ise, kemoterapi, antihormonal tedaviler ve immünoterapiler bulunmaktadır (180).

Meme kanseri tedavi yöntemlerinden biri olan antihormonal tedaviler; kanserin evresine ve tümörün histolojik/moleküler yapısına bağlı olarak, metastaz geliştirme riskini ve rekürrensleri azaltmayı hedefleyen sistemik adjuvan tedavi olarak önerilebilir (181).

Meme kanserinde östrojen/progesteron reseptörlerinin pozitif olması durumunda, mevcut antihormonal tedavi yöntemleri premenopozal ve postmenopozal döneme göre değişmekte ve hastalarda sıklıkla antiöstrojen (Tamoksifen) ve Aİ kullanılmaktadır (Aİ) (151, 182).

Östrojen reseptör antagonisti olan Tamoksifen, hedef dokudaki reseptörlere östrojenin bağlanmasını inhibe ederek antiöstrojenik etki sağlamaktadır. Yapılan bazı çalışmalarda, Tamoksifenin östrojenin etkilerini taklit ettiği, osteoklastları inhibe ederek kemik yıkımı ve turnoverini azalttığı ve bu şekilde kemik oluşumunu uyardığı görülmüştür (183, 184). Ayrıca, meme kanseri kadınlarda uzun süreli Tamoksifen kullanımının kemik metabolizması üzerinde premenopoz dönemde olumsuz ve postmenopoz dönemde ise olumlu etkileri olduğu gösterilmiştir (185). Östrojen üretimini ya da ilgili reseptöre bağlanmasını etkileyen ilaçlar, ağızdaki kemik ya da yumuşak dokuları da etkileyebilmektedir (151).

Antihormonal ilaçlardan olan Aİ, postmenopozal dönemdeki kadınlarda androjeni östrojene dönüştüren aromataz enzimini engelleyerek etkinlik göstermektedir (186). Postmenopoz dönemdeki kadınlarda Aİ kullanımı, kemik turnoverini artırarak yılda ortalama %1-3 kemik kaybına yol açmaktadır. Bu durum Tamoksifen kullanımı sırasında görülen kemik turnoverine kıyasla daha fazladır ve kemik kırıklarının görülme insidansında bir artışa yol açmaktadır (187). Son yıllarda yapılan araştırmalarda, Aİ'lerin östrojen seviyelerini önemli ölçüde azaltmasıyla meme kanseri hastalarının periodontal sağlığını olumsuz etkilediği ayrıca tükürük akışını azaltarak ağız sağlığıyla ilişkili yaşam kalitesini düşürdüğü bildirilmiştir. Uzun süre boyunca Aİ kullanımında, kemik kalitesini ve kemik mineral yoğunluğu olumsuz şekilde etkilenmektedir (162, 188, 189).

Yukarıdaki çalışmaların rehberliğinde, çalışmamızda meme kanseri olan ve antihormonal tedavi gören kadınlarda, periodontal durum incelenmiş, meme kanseri hastalarında kanserin evresine bağlı oluşan sistemik tablonun periodontal dokuları nasıl etkilediği araştırılmıştır. Ayrıca bu çalışmada, sistemik yanıt da oluşturabilen periodontal hastalıkların, meme kanseri tanı ve takibinde başvurulmuş serum tümör belirteci seviyeleri üzerindeki etkileri incelenmiştir. Çalışmamız, son literatür bulgularına göre, antihormonal tedavi uygulanan meme kanseri hastalarında serum CEA ve CA 15-3 seviyeleri ile periodontal durum arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği ilk çalışmadır.

Çalışmamıza dahil olan hastaların demografik bulguları incelendiğinde sağlık güvencesi dışında tüm demografik bulgularda gruplar arası fark olmadığı gözlenmektedir:

Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarının yaşları 29 ile 68 arasındadır. Yaş ortalamalarının dağılımları incelendiğinde, en yüksek yaş ortalaması Evre IV grubundadır. Çalışmamızdaki hastaların yaş ortalamaları; Evre II grubunda 49, Evre III grubunda 47 ve Evre IV grubunda 53 olarak gözlemlendi. Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarının yaşlarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmamakla birlikte, en yüksek yaş grubu Evre IV hastalarındaydı.

Çalışmamızdaki hastaların eğitim durumu incelendiğinde, tüm gruplar içerisinde en fazla ilköğretim, en az üniversite seviyesinde eğitim görmüş hasta gözlenmektedir. Yüksek lisans eğitimi görmüş hastalar sadece Evre III grupta yer almaktadır. Çalışmamızdaki hastaların eğitim durumunun gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı. Hastaların gelir düzeyi incelendiğinde ise, en fazla gözlenen gelir düzeyinin asgari ücret olduğu görülmektedir. Ayrıca tüm gruplarda evli hasta sayısı bekar hasta sayısından daha fazladır. Evre III ve Evre IV gruplarında bekar hasta yoktur.

Çalışmamızdaki meme kanseri hastaların tedavisinin sağlık güvencesi kapsamında olup olmadığı gruplar arası karşılaştırıldığında; Evre III ve Evre IV’de sağlık güvencesi bulunan hasta sayısı Evre II’ye göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir. Evre III ve Evre IV gruplarındaki tüm hastalarda sağlık güvencesi mevcut iken, Evre II grubundaki hastaların %26.7’sinde sağlık güvencesi bulunmamaktadır.

Çalışmamızdaki hastaların antihormonal tedavi yöntemi incelendiğinde, Evre II ve Evre IV gruplarında Aİ kullanan hasta sayısı daha fazlayken, Evre III grubunda Tamoksifen kullanan hasta sayısı daha fazladır. Antihormonal tedavi yöntemleri genellikle hastaların premenopozal ve postmenopozal dönemde olup olmadığına göz önüne alınarak uygulanmaktadır. Premenopozal dönemde, östrojenin üretim yeri overler iken postmenopozal dönemde yağ ve kas dokusunda östrojen üretilmektedir (132). Antihormonal tedavide antiöstrojen ilaçlardan olan Tamoksifen daha çok premenopozal dönemde kullanılırken, postmenopozal dönemde Aİ’lerden olan letrozol, anastrozol ve eksemestan ile Tamoksifen’in de dahil olduğu antiöstrojen ilaçlar kullanılabilir (133). Bulgularımıza göre, Evre III hastaları daha çok premenopozal dönemde olduğu için Tamoksifen kullanıldığı halde, diğer hastalar postmenopozal dönemde olduğu için genelde Aİ kullanılmaktadır. Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarının antihormonal tedavi yönteminin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızdaki hastaların kemoterapi geçmişi incelendiğinde, tüm gruplarda kemoterapi alan hasta sayısı daha fazladır. Evre IV grubundaki hastaların tamamı kemoterapi almışken, Evre II ve Evre III gruplarında 2 hastanın kemoterapi almadığı gözlenmektedir. Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarının kemoterapi geçmişinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmedi. Hastaların radyoterapi geçmişi incelendiğinde, tüm gruplarda radyoterapi alan hasta sayısı almayanlara göre daha fazladır. Radyoterapi alan hasta sayısı en fazla Evre II grubunda gözlenmektedir. Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarının radyoterapi geçmişinin gruplar arası karşılaştırmasında da istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi.

Çalışmamızdaki hastalar diabetes mellitus ve diğer sistemik hastalıklar açısından incelendiğinde, en fazla diyabetes mellitus ve hipertansiyon tanısı olan hasta Evre IV grubundadır. Tüm gruplarda hipertansiyon tanısı olan hasta bulunmaktadır. Hastaların sistemik hastalık tanılarının gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Ayrıca, bifosfanatın avasküler nekroz oluşturma riski kabul edildiğinden bu yana, onkoloji merkezlerinde bifosfanat kullanımı sınırlandırılmıştır. Bu nedenle hastalarının hiçbirinde bifosfanat kullanımı yoktur.

Çalışmamızdaki hastaların sigara kullanımı incelendiğinde, çalışmaya dahil olan 45 hastanın 30'unun hiç sigara kullanmadığı, 10 hastanın sigarayı bıraktığı ve 2'si Evre IV'te olmak üzere 5 kişinin hala sigara kullandığı saptandı. Gruplar arası fark olmamakla birlikte, hala sigara içen hastaların olması düşündürücüdür.

Bulgularımızı bir arada değerlendirdiğimizde, farklı evrelerdeki hastaların yaş dahil olmak üzere genelde benzer demografik bulgulara sahip olduğu gözlenmektedir. Genelde tüm bireyler ilk ve orta eğitim düzeyine, orta düzeyde gelir seviyesine sahip iken, çoğunlukla medeni durumları evli idi. Ayrıca bireylerin ortalama %20'si sistemik hastalığa sahip idi.

Literatürde periodontal hastalık ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi araştıran sınırlı sayıdaki çalışmanın demografik bulguları incelendiğinde genellikle sistemik olarak sağlıklı ve meme kanseri olan hastaların demografik bulgularının karşılaştırıldığı görülmektedir:

Söder ve ark. (6) ve Jia ve ark. (190) periodontal hastalıkların meme kanseri ile olan ilişkisini araştırdığı çalışmalarında; periodontal hastalığı olan meme kanseri hastalarında, periodontal hastalığı olmayan meme kanseri hastalarına oranla daha yüksek yaş ortalaması, daha fazla sigara kullanımı ve daha düşük eğitim seviyeleri saptamıştır. Çalışmasında diğer

demografik veriler açısından gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemiştir. Sfreddo ve ark. (191) benzer çalışma düzeneği kurdukları çalışmada, bireylerin demografik verilerini incelediğinde, meme kanseri olan kadınlar ile sağlıklı kadınlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır.

Taichman ve ark. (152) 2015 yılında yaptıkları NHANES çalışmasında, meme kanseri hastalarının ağız sağlığını ve diş hekimliği hizmetlerinden faydalanma oranlarını incelemiştir. Çalışmasındaki hastaların demografik verilerini incelediğinde, meme kanseri olan kadınlarda sağlıklı kadınlara kıyasla yaş ortalamasını ve osteoporoz riskini daha yüksek saptamıştır. Çalışmasındaki meme kanseri hastalarını sağlıklı kadınlarla kıyasladığında, daha az sayıda kişinin diş hekimliği sağlık güvencesine sahip olduğunu gözlemlemiştir. Çalışmasında diğer demografik veriler bakımından gruplar arasında anlamlı bir fark tespit etmemiştir. Bizim çalışmamızda Evre III ve Evre IV gruplarında, Evre II grubuna kıyasla daha fazla sayıda sağlık güvencesine sahip hasta gözlemlendi.

Taichman ve ark (188) 2015 yılında yaptıkları çalışmada, Aİ kullanan postmenopozal dönemdeki meme kanseri kadınlarda periodontal sağlığı araştırmıştır. Çalışmasındaki meme kanseri hastalarının demografik verilerini sağlıklı kadınlar ile karşılaştırdığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit etmemiştir.

Ustaoglu ve ark. (192) yaptıkları çalışmada, Tamoksifen ve Aİ kullanan meme kanseri hastalarının periodontal sağlığını sistemik olarak sağlıklı kişiler ile kıyasladıklarında, Aİ kullanan meme kanseri hastalarının yaş ortalamasının Tamoksifen kullanan hastalara ve sağlıklı kadınlara oranla daha yüksek olduğunu gözlemlemiştir. Çalışmasında diğer demografik verilerde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptamamıştır.

Periodontal hastalıkların sistemik hastalıklar ile ilişkisi son 20 yıldır daha kapsamlı olarak araştırılmakta, bu çalışmalara paralel olarak kanser hastalarındaki periodontal durum son 20 yıldır sınırlı sayıda çalışmada incelenmektedir. Günümüzde her iki hastalık arasındaki ilişkiyi inceleyen yukarıdaki çalışmalar ile bizim çalışmamızın demografik bulgularını bir arada değerlendirdiğimizde; çalışmamızın diğer çalışmalara göre daha kapsamlı olduğu görülmektedir. Şöyle ki, bu çalışmada farklı evre meme kanseri hastalarındaki periodontal durum detaylı demografik bulgular ile incelenmiş ve farklı evrelerde demografik bulgular arasında fark olmadığı gözlenmiştir. Yukarıdaki diğer çalışmalarda evrelendirme bulunmadığı halde sistemik olarak sağlıklı ve meme kanseri

hastaları arasında demografik bulgulara fark bulunmadığı gözlenirken, biz de çalışmamızda genellikle farklı evreler arasında demografik olarak fark bulunmadığını gözlemledik.

Periodontal hastalığın primer etkeni bakteri plağıdır. Aynı zamanda, kronik inflamatuvar seyir gösteren ve çok sık gözlenen bu hastalık grubundaki klinik periodontal tabloda oral hijyen alışkanlıklarının ve diş hekimi ziyaretlerinin önemli rol oynadığı uzun yıllardır bilinen bir gerçektir. Bu düşünceden hareketle bu çalışmada, hastaların oral hijyen alışkanlıkları ve geçmişteki diş tedavileri tüm hastalar bir arada ve her üç evrede araştırılmıştır:

Çalışmamızda hastaların geçmişteki diş tedavileri incelendiğinde, tüm gruplarda 6 aydan daha uzun zaman önce diş hekimine başvuranların sayısının, 6 ay içerisinde diş hekimine başvuranların sayısına kıyasla daha fazla olduğu, ancak gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı gözlemlendi. Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarının son diş hekimi ziyaretinin nedeni incelendiğinde, tüm gruplarda planlanmış tedavi gören hasta sayısı en fazla, kontrol amaçlı giden hasta sayısı ise en az olarak tespit edildi ancak gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı. Hastaların diş fırçalama sıklığı incelendiğinde ise, en iyi ağız bakımı yapan grup Evre III grubu iken, en yetersiz ağız bakımı yapan grubun Evre IV olduğu gözlemlendi. Bununla birlikte; gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Diğer taraftan, tüm gruplarda diş ipi kullanımının çok yetersiz olduğu ve hastaların bu konuda genel olarak herhangi bir bilgilerinin olmadığı tespit edildi.

Taichman ve ark. (152) çalışmalarında meme kanseri kadınlar ile sağlıklı kadınlar arasında, diş hekimliği hizmetlerinden yararlanma düzeyi ve son diş hekimi ziyaretinin zamanı açısından herhangi bir fark olmadığını belirtmiştir. Bir diğer makalesinde (188), AI kullanan postmenopozal dönemdeki meme kanseri kadınlar ile sağlıklı kadınları kıyasladığında oral hijyen uygulamaları ve diş hekimi tedavileri bakımından bir farklılık saptamadığını bildirmiştir. Jia ve ark. (193), periodontal hastalığa sahip meme kanseri hastalarında periodontal hastalığı olmayan meme kanseri hastalarına oranla önceden geçirilen diş hekimi muayenesi oranlarını daha yüksek gözlemiştir. Ustaoglu ve ark. (192) meme kanseri hastalarının genellikle günde bir kere diş fırçaladığı ve diş ipini hiç kullanmadığı belirtmiştir. Bu çalışmada diş fırçalama ve diş ipi kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır.

Yukarıdaki çalışmaların bulguları ve bizim bulgularımız bir arada değerlendirildiğinde; meme kanseri hastalarının ağız hijyen alışkanlıklarının yetersiz olduğu, ağız hijyeninin nasıl yapıldığı konusunda detaylı bilgilerinin olmadığı ve düzenli diş hekimi ziyareti alışkanlıklarının olmadığı saptanmıştır. Bu hasta grubuna meme kanseri ile ağız ve diş sağlığı arasındaki olası ilişkiler anlatılarak, hastaların daha detaylı ve kapsamlı ağız ve diş sağlığı ile ilgili tedavi sürecine dahil edilmesine ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki hastaların meme kanseri tanı yaşı incelendiğinde, tüm hastaların tanı yaşı ortalaması 44 iken, gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tüm hastalar bir arada iken hastaların ortalama 4 yıldır takip edildiği, en uzun süre takip edilen hastaların Evre IV grubunda olduğu gözlemlendi. Hastaların meme kanseri tanısıyla takip edilme süresinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilmedi. Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarının antihormonal tedavi süresinin tüm hastalar bir arada ortalama 33 ay olduğu, antihormonal tedavinin en uzun süre uygulandığı hastaların Evre II grubunda olduğu gözlemlendi. Ayrıca, meme kanseri hastalarının antihormonal tedavi süresi ortalamasının; Evre II grubunda 42 ay, Evre III grubunda 23 ay ve Evre IV grubunda 34 ay olduğu saptandı. Çalışmamızda Evre II grubunda antihormonal tedavi süresinin Evre III grubuna kıyasla önemli derecede yüksek olduğu görüldü.

Taichman ve ark. (188) çalışmasındaki meme kanseri hastalarının tanı yaşının 59, hastaların meme kanseri tanısıyla takip edildiği sürenin 1 yıl ve Aİ kullanım süresinin 6 ay olarak tespit edildiğini belirtmiştir.

Ustaoglu ve ark. (192) çalışmasında; Tamoksifen kullanan hastaların yaş ortalaması 49 iken Aİ kullanan hastaların yaş ortalaması 60 olarak gözlenmiştir. Hastaların antihormonal tedavi kullanım süreleri; Tamoksifen kullananlarda 38 ay ve Aİ kullananlarda 27 ay olarak tespit edilmiştir.

Literatürde meme kanseri takip süreci açısından periodontal hastalıklar ve meme kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen yukarıdaki çalışmalardan Taichman ve ark. (188) ile Ustaoglu ve ark.'nın (192) çalışmaları ile kıyaslandığında bizim hasta grubumuzun daha genç hastalar olduğu ve daha uzun süre takip edildiği görülmektedir.

Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarının SCD, GI, SKI, PI, DS ve KAD parametrelerinin gruplar arası karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Tüm hastalar bir arada iken; SCD ve KAD değerleri 3 mm'nin üzerinde olan 5 hasta, 1-2 mm arasında olan 3 hasta olduğu gözlenmiştir. Hastaların klinik periodontal

parametrelerinin onkoloji kliniğinde ölçülmesi ve hastaların covid-19 nedeniyle diş hekimliği fakültesine gelmek istememeleri nedeniyle panoramik röntgenleri değerlendirilememiştir. Bununla birlikte, 2017 periodontal hastalık değerlendirme kriterlerine göre, ön tanı olarak hastaların genel olarak başlangıç düzeyinde periodontitis yani Evre I-Evre II ve Derece A-Derece B periodontitisli hastaları olduğu, az sayıda gingivitis ve periodontal sağlıklı hastalar da bulunduğu tespit edilmiştir. Diğer taraftan; hastalarda kötü ağız hijyeni ile birlikte (PI ortalaması tüm hastalar bir arada 1.57), yüksek GI ve SKI değerleri gözlenmiştir. Bu durum yukarıda da belirttiğimiz gibi hastaların kötü ağız hijyen alışkanlıklarının periodontal dokulara yansımaları ile ilişkili olabilir. Aynı zamanda tüm hastalar ve gruplar ayrı değerlendirildiğinde mevcut DS'nin 20'nin üzerinde olması, periodontal hastalık nedeniyle diş kayıplarının şimdilik gözlenmediğinin bir kanıtıdır.

Azeez ve ark. (194) yaptıkları çalışmada; yeni tanı konmuş ve herhangi bir tedaviye başlanmamış olan meme kanseri hastalarının ağız sağlığı düzeylerini araştırmıştır. Meme kanseri olan kadın hastaları çalışma grubu olarak, sağlıklı kadınları ise kontrol grubu olarak belirlemiştir. Çalışmadan elde edilen verilere göre diş taşı indeksi, KAK, GI ve PI değerlerinin çalışma grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Buna göre çalışma grubunda gingival inflamasyonun ve KAK'nın daha yüksek oluşunun, bu gruptaki hastaların plak/diş taşı indeksinin daha yüksek ve oral hijyen uygulamalarının daha az olmasından kaynaklanıyor olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışma grubunda gingival inflamasyonun yüksek olmasının, meme kanseri hastalarında östrojen ve progesteron seviyelerinin artışı ile ilgili olabileceği belirtilmiştir. Çalışma grubundaki hastaların çürük oranlarının, kontrol grubundaki hastalara göre daha yüksek olduğu saptanmıştır. Tükürük akış hızı, çalışma grubundaki hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük saptanmıştır. Bu verilere göre çalışma grubundaki çürük oranlarının daha yüksek olmasının, bu gruptaki tükürük akış hızının daha düşük olmasından kaynaklanıyor olabileceği sonucuna varılmıştır. Çalışma grubundaki hastaların tükürüklerinde incelenen fosfor, bakır ve toplam protein konsantrasyonlarının daha yüksek olduğu saptanmıştır. Çalışma grubundaki hastaların tükürüklerinde incelenen kalsiyum ve çinko değerlerinin kontrol grubuna kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı bir fark ile daha düşük olduğu gözlemlenmiştir ve çinkonun diş mineralizasyonundaki rolü dolayısıyla bu gruptaki çürük oranlarının yüksek olduğu belirtilmiştir.

Amodio ve ark. (195) yapmış oldukları çalışmada, meme kanseri tedavisi görmüş postmenopozal dönemdeki kadınların ağız sağlığı düzeylerini araştırmıştır. Çalışmada 48 meme kanseri geçirmiş kadın ve 48 sağlıklı kadın karşılaştırılmıştır ve periodontal hastalık prevalansı meme kanseri geçirmiş kadınlarda %98, sağlıklı kadınlarda %87 olarak saptanmıştır. Ayrıca ağızda bulunan ortalama DS'nı meme kanseri geçirmiş hastalarda 16, sağlıklı kadınlarda 22 olarak tespit edilmiştir. Diş eti kanaması olan bölgelerin yüzdesi meme kanseri geçirmiş hastalarda %16.05, sağlıklı kadınlarda %0 olarak saptanmıştır. Çalışmadaki meme kanseri geçirmiş hastaların, periodontal hastalık şiddetinin yaş artışıyla doğru orantılı olduğu bildirilmiştir.

Söder ve ark. (6) yaptıkları çalışmada, randomize olarak seçilmiş, yaşları 30 ile 40 arasında değişen 3 273 kadının periodontal durumunu incelemiştir. Bu çalışmada, daha önce diş hekimi muayenesi olan 1 676 kişi A grubu, daha önce diş hekimi muayenesi olmayan 1 597 kişi B grubu olarak sınıflandırılmıştır. Çalışmadaki katılımcılar arasında meme kanseri olanların sayısı A grubunda 26, B grubunda 15'dir. Çalışmadaki tüm bireyler incelendiğinde, meme kanseri insidansı, periodontal hastalığı olan ve / veya en az bir azı dişi eksik olan bireylerde %1.75, periodontal hastalığı olan ama eksik azı dişi olmayan bireylerde %0 olarak gözlenmiştir. Çalışmada eksik azı dişleriyle birlikte bulunan periodontal hastalıkların meme kanseri ile ilişkili olabileceği sonucuna varılmıştır. Diş çürüklerine bağlı oluşan diş eksikliklerinin, ağızda uzun süreli dental enfeksiyonların mevcut olmasına yol açacağı belirtilmiştir. Bu veriler periodontal hastalıklar ile diş kayıplarının inflamatuvar bir yük oluşturarak meme kanseri ile ilişkili olabileceğini göstermiştir. Yaşla birlikte periodontal hastalıklara maruziyetin artmasının da orta yaşlı ve yaşlı insanlarda meme kanseri insidansının artışına katkıda bulunabileceği belirtilmiştir.

Sfreddo ve ark. (191) yaptıkları bir çalışmada meme kanseri hastalarının periodontal durumunu incelemiştir. Bu çalışmada meme kanseri kadınlar ile sağlıklı kadınlar kıyaslandığında, meme kanseri hastalarında KAK'nın ve PI'nın belirgin şekilde daha yüksek olduğu gözlenmiştir. Çalışmada periodontitis teşhisi konan kadınlarda, periodontitis olmayan kadınlara göre iki ila üç kat daha yüksek meme kanseri insidansı saptanmıştır. Buna göre inflamasyonla ilişkisi uzun süredir bilinen kanser hastalığının periodontitiste görülen inflamatuvar yükten etkilenebileceği bildirilmiştir.

Jia ve ark. (193) tarafından yapılan bir başka çalışmada, meme kanseri ile periodontal hastalıklar arasındaki ilişki araştırılmıştır. Bu çalışmada daha önceden meme kanseri teşhisi

konulmamış ancak kız kardeşinde meme kanseri geçmişi olan yaşları 35 ile 74 arasında değişen 49 968 kadının uzun dönem takip sonuçları incelenmiştir. Çalışmadaki meme kanseri hastaları, invaziv meme kanseri ve duktal karsinoma in situ olarak gruplandırılmıştır. Çalışmadaki bireylerin yaklaşık %22'sinin başlangıçta periodontal hastalığı bulunmaktadır. Bu çalışmada 2 607'si invaziv meme kanseri, 732'si duktal karsinoma in situ olmak üzere toplamda 3 339 bireyde meme kanseri gözlenmiştir. Tüm kanser hastaları değerlendirildiğinde periodontal hastalıklarla bir ilişki saptanmamıştır. Bununla birlikte, periodontal hastalığı olanlarda istatistiksel olarak anlamlı olmayan artmış invazif meme kanseri riski ve azalmış duktal karsinoma in situ riski tespit edilmiştir. Sonuç olarak bu çalışmada periodontal hastalık ile meme kanseri arasında net bir ilişki saptanmamıştır.

Vargas-Villafuerte ve ark. (196) yaptıkları bir çalışmada kemoterapi almakta olan meme kanseri hastalarında cerrahi olmayan periodontal tedavinin sonuçlarını araştırmıştır. Bu çalışmada sistemik olarak sağlıklı olan ve meme kanseri olan periodontitis hastalarında periodontal tedavi sonrası 45., 90. ve 180. günlerde yapılan kontrollerde, başlangıça göre SCD, PI ve GI değerlerinde belirgin bir azalma saptanmıştır. Meme kanseri olan periodontitisli hasta grubunda sağlıklı periodontitis grubuna oranla, 180. gün kontrolünde daha fazla rezidüel periodontal cep gözlenmiştir. Tedavi sonrasında periodontal parametrelerdeki iyileşmelerin sağlıklı periodontitis grubunda meme kanseri periodontitis grubuna kıyasla daha fazla olduğu tespit edilmiştir. Meme kanseri hastalarında SCD ve KAD'de daha az kazanç gözlenmiştir. Bu durumun nedeninin, yara iyileşmesindeki azalmalar ve meme kanseri hastalarında kemoterapi sonrası görülen mide bulantısı ve kusma gibi bazı yan etkilerin ağız hijyeninin mekanik prosedürlerinin gerçekleştirilmesini engellediği olarak belirtilmiştir. Sağlıklı periodontitis grubunda CRP seviyelerinde 45. ve 180. günlerde gerileme gözlenirken meme kanseri olan periodontitis hastalarında CRP seviyelerinde gerileme gözlenmemiştir.

Yukarıdaki çalışmaların bulguları ve bizim bulgularımızı bir arada değerlendirdiğimizde, genel olarak meme kanseri hastalarında kötü ağız hijyeni ile orantılı olacak şekilde periodontal yıkımın, gingival inflamasyonun ve diş eti kanamalarının mevcut olduğu görülmektedir. Diş eti kanamalarının ve inflamasyonun varlığı, periodontal hastalığın aktif dönemde olduğunu ve kötü ağız hijyeni ile birlikte yıkımın devam edeceğini göstermektedir. Gingival inflamasyon aynı zamanda antihormonal tedaviler ile de ilişkili olabilir. Ancak tüm araştırmacıların fikir birliği yaptığı konu, bu hasta grubunda yüksek plak düzeyleri ile birlikte gingival inflamasyonların varlığıdır.

Çalışmamızda meme kanseri hastalarına uygulanan 2 farklı antihormonal tedavinin klinik periodontal parametreler üzerindeki etkileri incelendiğinde; Tamoksifen ve Aİ kullanımına göre SCD, KAD, SKI, GI ve PI parametrelerinde tüm hastalar bir arada iken ve tüm gruplarda ayrı ayrı karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmez iken, ağızda bulunan DS'nin Tamoksifen kullananlarda Aİ kullananlara kıyasla daha yüksek olduğu saptanmıştır. Her iki antihormonal tedavi yöntemi de östrojen seviyesini azaltmak amacı ile kullanılmaktadır. Tamoksifen, bir selektif östrojen reseptör düzenleyicidir ve bazı organ ve sistemlere östrojenik bazılarına ise antiöstrojenik etki göstermektedir. Meme kanserinin tüm evrelerinde antihormonal tedavide kullanılan sentetik nonsteroid yapıda bir antiöstrojen ajandır (135). Aromataz enzimi, östrojen üretiminde androjenlerin (androstenedion ve testosteron) sırasıyla östron (E1) ve östradiol'e (E2) dönüşümünde hız kısıtlayıcı basamağı katalize eden sitokrom p-450 hemoprotein yapısında mikrozomal bir enzimdir. Tamoksifen, premenopozal ve postmenopozal dönemdeki kadınlarda, Aİ'ler ise postmenopozal dönemdeki kadınlardaki meme kanserinin tedavisinde kullanılmaktadır. Hastaların çoğunluğu postmenopozal dönemde olduğu için 26 hastada Aİ kullanılırken, 19 hastada Tamoksifen kullanılmıştır. Her iki tedavi yöntemi periodontal parametrelerde istatistiksel olarak önemli fark göstermemesine rağmen; hastalarda bir arada değerlendirildiğinde Tamoksifen kullanan grupta SKI dışındaki diğer parametrelerin daha yüksek olduğu gözlemlendi. Bazı araştırmacılar Tamoksifen tedavisi alan kadınların daha yüksek düzeyde depresyon ve yorgunluk ile kas-iskelet sistemi semptomları yaşayabileceğini bunun sonucunda optimal ağız hijyeni sağlamanın azalacağını belirtmiştir (153, 197). Bulgularımızda da PI değerleri Tamoksifen grubunda daha yüksek çıkmıştır, artan PI diğer klinik periodontal parametreleri etkilemiş olabilir. Diğer taraftan, Aİ kullanan hastalarda östrojen seviyesinin düşmesinin alveolar kemik metabolizması ve periodontal dokular üzerinde risk oluşturması nedeniyle, diş kayıplarında artış gözlenebilir (198, 199). Bulgularımızda Aİ kullanan hastalarda diş kaybının daha fazla olması, yukarıdaki araştırmacıların Aİ'ye bağlı diş kaybı ve periodontal yıkım oluşabileceği hipotezini destekler niteliktedir.

Ustaoglu ve ark. (192) meme kanserinde kullanılan Tamoksifen ve Aİ ilaçlarının periodontal durum üzerindeki etkisini araştırdıklarında, DS'nin bizim çalışmamızı destekleyecek şekilde Aİ kullanan hastalarda Tamoksifen kullananlara göre daha az olduğunu gözlemişlerdir. Bu çalışmada uzun süreli Aİ kullanımından sonra kemik kaybının artmış olabileceği belirtilmiştir. Aİ kullanan hastalarda KAK daha fazla saptanmıştır bu

durumun nedeni olarak ise Aİ kullanan hasta grubunun yaş ortalamasının daha fazla olması olarak gösterilmiştir. Gruplar arasında SCD, GI ve PI açısından istatistiksel bir farklılık saptanmamıştır bu durumun katılımcıların oral hijyen alışkanlıklarının benzer olmasından kaynaklandığı belirtilmiştir. Aİ kullanan grupta PI, bu ilacı 2 yıldan az süreyle kullananlarda daha uzun süreli kullananlara kıyasla daha düşük olarak tespit edilmiştir. Periodontal durumun, Tamoksifen ilacı kullanımı ile etkilenmediği ancak Aİ kullanımı ile daha fazla diş kaybı ve KAK gözlemlendiği sonucuna varılmıştır.

Taichman ve ark. (188) Aİ kullanan postmenopozal meme kanseri hastaların periodontal durumlarını incelediklerinde, Aİ kullanan hastaları sağlıklı kadınlarla kıyasladığında SCD’de bir farklılık görmezken KAK, SKI ve diş taşında artış tespit etmiştir. Aİ kullananlarda KAK’ndaki artış görülmesinin sebebini postmenopozal dönemdeki kadınlarda östrojenin azalmasının, alveoler kemik kaybı ve KAK oluşturmamasından kaynaklandığını belirtmiştir. Oral mikrofloradaki olası değişikliklerin periodontal durumu etkileyebileceğini ileri sürmüştür. Bu çalışmada SCD’nde değişiklik gözlenmezken KAK oluşunun nedeni olarak, tükürükte araştırdıkları osteokalsin seviyesindeki farklılığın Aİ kullanan grupta yara iyileşme fazını değiştirebileceği gösterilmiştir.

Ichimaru ve ark. (200) tarafından yapılan bir çalışmada, antiöstrojen ilaçlardan biri olan Raloksifeninin, postmenopozal dönemdeki osteoporozlu hastalarda alveolar kemik kütlesini arttırdığını bildirmiş ve bunun periodontise bağlı alveolar kemik kaybının önlenmesi açısından yararlı bir yaklaşım olabileceği sonucuna varmıştır. Bu durum bizim çalışmamızdaki Tamoksifen kullanan bireylerin daha fazla diş sayısına sahip olmasını destekler niteliktedir.

Eagle ve ark. (189) gerçekleştirdikleri bir çalışmada, Aİ kullanan meme kanseri hastalarında periodontal durumu değerlendirmiştir. Aİ kullanıcılarında, KAK, SCD ve dental plak düzeyi postmenopozal dönemdeki sağlıklı gruba göre daha yüksek bulunmuştur. Aİ kullananlarda KAK ve SCD’nin daha fazla gözlenmesine karşın, gruplar arasında KAK ve SCD arasındaki farkın az olduğu bildirilmiştir. Bu durumun hastaların diş hekimliği tedavilerinden yüksek oranda faydalanmasının yansıması olarak görüldüğü belirtilmiştir. Ayrıca Aİ kullanan grupta alveolar kemik kaybı daha fazla gözlenmiş ve çalışma boyunca Aİ grubundaki hastalardan kalsiyum kullananlarda, kalsiyum kullanmayanlara göre daha az alveolar kemik kaybı yaşandığını bildirilmiştir.

Din ve ark. ile Yaşar ve ark.'nın (201, 202) yaptıkları çalışmalarda Aİ'lerin osteoporoz, osteopeni ve kırıklara neden olduğu gösterilmektedir. Goller Bulut ve ark. da (203–205) Aİ kullanan hastaların mandibular kortikal kemik kalınlıklarının ve trabeküler kemik yoğunluğunun sağlıklı bireylere göre daha düşük olduğunu bildirmiştir.

Bu çalışmalardan farklı olarak hormon replasman tedavisi kullanımını inceleyen Pizzo ve Evio (206, 207) çalışmalarında hormon replasman tedavisi gören postmenopozal dönemdeki kadınlarda hormon replasman tedavisi görmeyen kadınlara kıyasla KAK veya SCD ölçümlerinde önemli bir fark bulmamıştır.

Yukarıdaki çalışmaların bulguları ve bizim bulgularımızı beraber değerlendirdiğimizde; Tamoksifen ve Aİ kullanımının sonuçlarının farklı olduğu, genellikle Aİ'nin klinik periodontal parametreler ve alveolar kemik kaybı üzerinde olumsuz etkileri olduğu görülmektedir. Aİ'nin olası olumsuzlukları genelde hastaların postmenopozal dönemde olmalarının yanı sıra, kemik kaybına neden olmaları ile ilişkilendirilmiştir. Bununla birlikte her iki tedavinin periodontal dokulara etkisinin literatürde tek bir çalışmada kıyaslandığı görülmektedir. Ustaoglu ve ark. (192) her iki tedavi yöntemini karşılaştırdığında, Aİ grubunda daha az DS, ve her iki tedavi grubunda benzer SCD, GI, PI değerlerini gösteren bulguları bizim çalışmamız ile kısmen uyumluluk göstermektedir.

Meme kanseri hastalarında, hastalığın prognozunu tayin etmek ve klinikte nasıl seyir gösterdiğini izlemek için en sık kullanılan biyokimyasal parametreler, CEA ve CA 15-3 olarak bilinen serum tümör belirteçleridir. Bu belirteçlerdeki değişikliklerin analiz edilmesi, meme kanseri tedavisinin etkinliğinin ölçülmesinde kılavuz olarak kullanılmaktadır (173, 174).

Çalışmamızda serum CEA ve CA 15-3 seviyeleri hasta kliniğe ilk başvurduğunda “ilk”, en yüksek değere ulaştığında “pik” ve çalışmamıza dahil olduğunda “son” değer olarak kayda geçirilmiştir. CEA ve CA 15-3 ilk, pik ve son değerlerinin hepsi Evre IV hastalarda, Evre II ve Evre III hastalara kıyasla önemli derecede yüksek saptanırken, Evre II ve Evre III arasında istatistiksel olarak önemli bir fark gözlenmedi. CEA ve CA 15-3 seviyeleri metastazlarda daha belirgin bir artış göstermektedir (208). Bu çalışmada da metastatik grup olan Evre IV grubunda diğer gruplara göre fark saptanmıştır.

Literatürde meme kanseri olanlarda ve/veya sistemik olarak sağlıklı bireylerdeki periodontal hastalık tablosunda CEA ve CA 15-3 seviyelerinin tükürükte nasıl değiştiğini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmaların temel amacı; bu tümör

belirteçlerinin seviyelerinin tükürükte ölçülmesi ile kanserin periodontal tabloya nasıl yansıdığını incelemek, aynı zamanda tümörde artan bu belirteçlerin tükürükteki seviyelerini serum seviyeleri ile karşılaştırılarak tanısal anlamda yeni bakış açıları geliştirmektedir.

Lopez-Jornet ve ark. (209) tarafından meme kanserinde tükürük biyobelirteçlerinin tanısal önemini değerlendirmek amacıyla yapılan bir çalışmada, 91 meme kanseri hasta ile 60 sağlıklı hastanın tükürüğündeki biyobelirteçler kıyaslanmıştır. Hastalar, periodontal hastalık açısından düşük, orta ve yüksek derece riskli olarak gruplandırılmıştır. Katılımcıların tükürüğünde incelenen 36 biyobelirteçten, CEA ve CA 15-3 seviyelerinde bir değişiklik gözlemlenmezken CA 125 ve solubl Fas değerlerinde gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Ankete dayalı risk değerlendirmelerinde ise periodontal hastalık gelişimiyle biyobelirteçler arasında bir ilişkili bulunamamıştır.

Golubovic ve ark. (210) yaptıkları çalışmada; sağlıklı bireylerin ve periodontal hastalığı olan bireylerin tükürük ve serum örneklerinde CEA konsantrasyonunu incelemiştir. Elde ettikleri sonuçlar, periodontal hastalığı olanların tükürük CEA seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir artış olduğunu göstermiştir. Aynı zamanda, tükürük CEA seviyeleri periodontal olarak sağlıklı bireylerde en düşük ve nekrotizan ülseratif periodontal hastalığı olan bireylerde en yüksek değerde tespit edilmiştir. Bu verilere göre, tükürük CEA seviyeleri periodonsiyum değişikliklerinin potansiyel bir belirteci olarak önerilmiştir.

Streckfus ve ark. yaptıkları (211) çalışmada; meme kanseri kadınlarda tükürükte CA 15-3, c-erbB-2, epidermal büyüme faktörü reseptörü, katepsin-D ve p53'ün seviyelerini araştırmıştır. Araştırmacılar çalışmalarında meme kanseri olan, iyi huylu meme lezyonu olan ve tamamen sağlıklı kadınlar arasında karşılaştırma yapmıştır. Üç grubun tükürüğünde de c-erbB-2, CA15-3 ve tümör baskılayıcı onkogen proteini 53 (p53) tespit edilmiştir. Bununla birlikte, meme kanseri hastalarında, sağlıklı kontrol hastalarına ve iyi huylu meme lezyonu olan hastalara kıyasla tükürük c-erbB-2 ve CA 15-3 seviyelerinde önemli ölçüde artış saptanmıştır. Kontrol hastalarında ise, meme kanserli ve iyi huylu meme lezyonu olan kadınlara kıyasla p53 seviyelerini daha yüksek gözlemlenmiştir. Tükürükte, katepsin-D ve epidermal büyüme faktörü reseptörü tespit etmelerine rağmen, bunların gruplar arasında net bir farklılık göstermediği belirtilmiştir. Çalışmada, periodontal hastalık varlığının belirteç seviyelerinde bir etki oluşturmadığı bildirilmiştir.

Huynh-Torlakovic ve ark. (212) yaptıkları çalışmada; diş etinde CEA ile ilişkili hücrel adezyon moleküllerinin (CEACAM) dağılımını incelemiştir. Çalışmada

periodontitis bölgelerinde diş etinden alınan biyopsiler üzerinde gerçekleştirilen kantitatif PCR testlerinde, CEACAM-1, -5, -6 ve -7 için mRNA kodlaması saptanmıştır. Aynı zamanda, bu çalışmada insan oral epitel hücrelerinin keratinositlerinde LPS, TNF- α , IL-1 β ve IFN- γ gibi proinflatuar mediyatörlerin, CEACAM-1 ve CEACAM-6 mRNA'larının ekspresyonunu arttırdığı belirtilmiştir.

Yukarıdaki güncel araştırmaların bulguları genel olarak değerlendirildiğinde; periodontal durum ile tükürük tümör belirteçleri arasında net bir ilişki bulunmaz iken, tükürük CEA seviyeleri periodontal hastalıkların potansiyel belirteci olarak kabul edilmiş ya da periodontal hastalığın tümör belirteç seviyelerinde bir etki oluşturmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalardan elde edilen sonuçların çelişkili olduğu ve daha ileri çalışmalara ihtiyaç duyulduğu görülmektedir.

Çalışmamızda farklı evre meme kanseri hastalarında CEA ve CA 15-3 ilk, pik ve son değerleri ile periodontal durum arasındaki ilişki değerlendirilmiştir. Gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde, serum tümör belirteçlerinin son değerleri ile periodontal parametreler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır. Bununla birlikte; tüm bireyler bir arada iken periodontal inflamasyon derecesini gösteren önemli bir parametre olan GI ile CA 15-3 son değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.

Gingival inflamasyon, dişetinde inflamatuvar olayların gelişimiyle meydana gelmektedir (65). Periodontal hastalıklara bağlı meydana gelen inflamatuvar yanıtta bölgede yoğun olarak TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-7, IL-11, IFN- γ gibi vasküler proinflatuar ve antiinflamatuvar sitokinler bulunmaktadır (48, 49). Diğer taraftan, CA 15-3, epiteliyal hücreler tarafından da açığa çıkarılan MUC1 geni tarafından üretilmektedir. İnflamasyon varlığında açığa çıkan IL-1 β , IL-6, TNF- α ve IFN- γ gibi çeşitli proinflatuar sitokinler MUC1 geninin ekspresyonunu arttırmakta ve buna bağlı olarak CA 15-3 düzeyi yükselmektedir (177, 178). Çalışmamızda bulduğumuz GI ile CA 15-3 son arasındaki pozitif korelasyon, gingivitise bağlı görülen inflamasyonun CA 15-3 değerlerinde bir artış oluşturabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda olduğu gibi, serum tümör belirteçleri ve inflamatuvar hastalıklar arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda, tümör belirteçlerinin inflamasyon varlığında arttığı gösterilmiştir:

Şeber ve ark. (213) yaptıkları çalışmada; inflamatuvar bir hastalık olan romatoid artrit ile serum tümör belirteçleri arasındaki ilişkiyi incelediklerinde, serum CEA ve CA 15- 3 seviyelerinde artış gözlemişlerdir. Araştırmacılar, serum tümör belirteçlerinin kanser üreten hücrelerin yanı sıra mevcut bir inflamasyonla da ilişkilendirilebileceğini belirtmiş ve inflamatuvar bir durum olan romatoid artrit varlığında serum tümör belirteçlerinin arttığını saptamışlardır. Szekanecz ve ark. (214) tarafından yapılan benzer bir çalışmada, bazı tümör ilişkili antijenlerin inflamatuvar hücrelerde görülebileceği düşüncesiyle romatoid artrit hastalarında serum tümör belirteçleri araştırılmıştır. Çalışmada, romatoid artrit hastalarında CA 15-3 seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı seviyelerde artış ve serum CEA ile romatoid faktör seviyeleri arasında korelasyon gözlenmiştir. Bu sonuçların, sinovyal inflamasyonda görev alan interselüler adezyon molekülleri ile serum tümör belirteçlerinin aynı moleküler aileden gelmelerinden kaynaklanabileceği savunulmuştur. Turgutalp ve ark. (215) diyabetik ve primer glomeruler hastalık gibi non-diyabetik proteinüri hastalarında serum kanser belirteç seviyelerini araştırdıklarında, diyabet ve primer glomeruler hastalıkta CA 15-3 seviyelerinde artış tespit etmişlerdir.

Bir diğer serum tümör belirteci olan CEA, bakterilerin tanınmasında görev alan hücre adezyon moleküllerine sahip olmasından dolayı, oral epitelin yapısının/işlevinin korunmasında ve oral epitel ile ilgili patolojik süreçlerde rol oynayabilmektedir (210). Oral epitel dokusu mikrobiyal antijenlere karşı, çok katlı epitel hücreler ve hücreler arası bağlantılardan oluşan fiziksel bir bariyer oluşturmaktadır. Ayrıca epitel dokusu, bu antijenlere karşı konak immüno-inflamatuvar cevabının verilmesinde görev almaktadır. Mikrobiyal uyarı sonrasında epitel bariyerin yıkılması sonucu, ataşman ve kemik kaybı ile karakterize periodontal hastalıklar meydana gelmektedir (216). Dolayısıyla epitel bütünlüğün bozulması ile karakterize olan periodontal yıkım sonrası CEA düzeyinin artması beklenebilir.

Literatürde meme kanseri hastalarında klinik periodontal parametreler ile tükürük tümör belirteçleri arasındaki ilişkiyi inceleyen tek bir çalışma bulunmaktadır. Azeez ve ark. (194) yaptıkları çalışmada, meme kanserli kadınlarda tükürük CA15-3 seviyeleri ile ağız sağlığı arasındaki ilişkileri araştırmıştır. Çalışmalarında yeni tanı konmuş ve henüz herhangi bir tedaviye başlamamış olan meme kanseri kadınların tükürüğünde CA15-3 konsantrasyonları sağlıklı kadınlara kıyasla oldukça yüksek bulunurken, CA15-3 ile çürük, GI ve KAK arasındaki korelasyonlar zayıf ve istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur.

Yukarıdaki çalışmaların bulguları bir arada değerlendirildiğinde; genel olarak inflamasyona bağlı tümör belirteçlerinin seviyelerinin arttığı ve inflamasyon ile tümör belirteçleri arasında ilişki bulunduğu görülmektedir. Periodontal hastalıkta GI ile CA15-3 arasında pozitif yönde ilişki olduğunu gösteren bulgularımız, yukarıdaki çalışmalar ile uyumluluk göstermektedir. Ancak, hastaların kanser tedavisi almadan önceki periodontal durumları hakkında net bir bilgimiz olmadığı için, periodontal inflamasyonun tümör belirteçlerine olan etkisi konusunda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır. Bununla birlikte; periodontal durum tayini ile aynı anda serum tümör belirteçleri incelendiği ve son değerler olarak kaydedildiği için elde ettiğimiz bulgular geçerliliğini korumakta ve o andaki bulguları açık biçimde ortaya koymaktadır.

Literatürde meme kanserinde hasta odaklı değerlendirme yöntemlerini inceleyen sınırlı sayıda çalışma bulunurken, son yıllarda hasta odaklı ağız sağlığı sorularını (self-report oral health questions) içeren çalışmalar da artmaya başlamıştır (217). Taichman ve ark.'ı (162) 2016 yılında yaptıkları çalışmada hasta odaklı ağız sağlığı sorularını modifiye ederek, meme kanseri hastalarında ağız sağlığı ile ilişkili yaşam kalitesi [Oral Health Related Quality of Life (OHRQoL), Ağız Sağlığıyla İlişkili Yaşam Kalitesi (ASİYK)] anketi geliştirmişlerdir. Çalışmanın ağız sağlığı, periodontal sağlık, tükürük akış hızı ve OHRQoL bulgularının, Aİ kullanan meme kanseri grubunda sağlıklı gruba göre daha kötü olduğu olduğu gözlenmiştir. Ayrıca çalışmanın uzun dönem sonuçları başlangıç OHRQoL sonuçlarından daha iyi çıkmıştır. Bu sonuçlar hastaların ağız ve diş bakımı konusunda zaman içinde daha bilinçli ve dikkatli davrandıklarını göstermektedir. Çalışmada, Aİ kullananlarda azalmış tükürük miktarının geçirilmiş kemoterapi tedavilerinin uzun dönem etkilerinden kaynaklandığı düşünülmüştür.

Taichman ve ark. (152) yaptığı bir başka anket çalışmasında, meme kanseri hastaları ile sağlıklı hastalar arasında OHRQoL sonuçlarının bir farklılık göstermediğini bildirmiştir. Ağız sağlığı algısında sağlıklı ve kanserli hastalarda fark olmaması nedeninin; kanser teşhisi konan bir popülasyonda diğer sağlık sorunlarının ön plana çıkarak, ağız sağlığı sorunlarının önemsenmemesi ile ilişkili olduğu düşünülmüştür. Ayrıca, çalışmada meme kanseri hastaları ile sağlıklı hastalar arasında periodontal sağlık ve diş tedavilerinden faydalanma açısından da bir farklılık saptanmamıştır.

Çalışmamızda, farklı evre meme kanseri hastalarında Taichman ve ark.'nın (162) kullandıkları ASİYK anketi kullanılmıştır. Ancak Taichman ve ark. (152, 162)

çalışmalarında meme kanseri hastaları ve sağlıklı bireyleri karşılaştırmıştır. Bu çalışmada ise farklı evrelerdeki meme kanseri hastaları incelendiği için, ASİYK bulgularımız sadece meme kanserindeki ASİYK'ni incelemeye yöneliktir. Çalışmamızda, anket sorularına verilen cevaplarda, sadece 3 hasta dişlerinin mükemmel sağlıkta olduğunu ifade ederken diş eti sağlığını 2 hasta mükemmel olarak tanımlamıştır. Hastaların neredeyse tamamı ağız sağlığının çok önemli olduğunu düşünmektedir. Ağız kuruluğu açısından hastalar genel olarak sorun yaşamadığını söylerken, 6 hasta tükürük miktarının az olduğunu belirtmiştir ve bu hastaların 4'ü Evre IV grubundadır. Hastaların yaklaşık yüzde 50'si diş eti hastalığı olabileceğini düşünmektedir. Diş eti kanaması şikayeti olan hasta sayısı 30 iken, Evre IV hastaların yüzde 50'si dişeti kanaması olduğunu belirtmiştir. Geçmiş diş muayenelerinde dişlerinin etrafındaki kemik dokuda kayıplar olduğu söylenmiş olan hasta sayısı 3 iken, dişlerinin herhangi bir hasar görülmezsizin diş eti problemi sonucu kaybettiğini söyleyen hasta sayısı 5'dir. Hastaların 7'si diş etlerinde ağrılı bölgeler olduğunu 24'ü dişlerinde hassasiyet problemi yaşadığını bildirmiştir.

ASİYK bulgularımız tüm hastalar bir arada ve gruplar ayrı ayrı değerlendirildiğinde; hastaların ağız ve diş eti sağlığının farkındalığı ve önemi konusunda genel olarak bilgi sahibi olduğu, ancak buna rağmen diş ve diş eti sağlığına gereken önemi vermediği gözlenmiştir. Özellikle diş eti kanaması, diş eti çekilmeleri ve şişlik şikayetleri olduğu halde, periodontal tedavinin en önemli fazı olan başlangıç periodontal tedavi kapsamındaki diş taşı temizliğini tüm hayatları boyunca hastaların sadece yarısının yaptırmış olması düşündürücüdür. Demografik bulgular ve ASİYK anketi birlikte değerlendirildiğinde, sosyokültürel seviye ile ASİYK anketi arasında tutarlılık olduğu, hastalardaki diş ve diş eti sağlığının ancak bilgi düzeyinde olduğu görülmektedir. Diğer taraftan, 2 hasta dışında tüm hastaların sağlık güvencesi olduğu ve Türkiye Cumhuriyeti'nin sağlık hizmetlerinin diş ve diş eti tedavilerini kapsadığı göz önüne alındığında, diş tedavisi hizmeti alma imkanları olduğu halde hastaların gerekli hassasiyeti göstermedikleri düşünülmektedir. Bunun temel nedeni; meme kanseri hastalarının diş ve diş eti tanı ve tedavisi konusunda bilgi düzeylerinin eksikliği ve diş hekimleri ve periodontoloji uzmanlarına yönlendirilmeleri konusundaki aksaklıklar ile ilişkili olabilir. Ayrıca, bir diğer önemli bulgu, ASİYK açısından gruplar arasında fark olmaması ve özellikle metastatik evre olan Evre IV'te de diğer evrelerdekine benzer ASİYK olmasıdır. Yani hastalık ilerledikçe ASİYK değişmemiştir. Demografik, davranışsal ve klinik karakteristiklerin gruplar arasında benzer olmasının, ASİYK'nın farklı evrelerde aynı olmasında etkili olabileceğini düşünmekteyiz.

Sonuç olarak, bu çalışmada kadınlarda en sık gözlenen kanser türü olan ve inflamasyon ile ilişkili olduğu düşünülen meme kanserinin ve kullanılan antihormonal tedavilerin, kronik inflamatuvar seyir gösteren periodontal hastalıklar ile olan ilişkisi incelenmiştir. Çalışmamızdan elde ettiğimiz veriler; demografik ve davranışsal karakteristiklerin ve meme kanseri teşhis ve tedavisine yönelik klinik bulguların farklı evrelerde benzer olduğunu göstermektedir. Hastaların klinik periodontal tablosu incelendiğinde, genellikle tüm evrelerde başlangıç ve orta düzeyde periodontitis bulgusu olduğu ve gingival inflamasyonun serum tümör belirteçleri ile ilişkili olduğu saptanmıştır. Diğer taraftan, ASİYK anket sonuçlarımız, dünyada kadın ölümlerinde çok büyük orana sahip meme kanserinde önemli bir risk faktörü olabileceğini düşündüğümüz periodontal problemler konusunda hastaların gerekli hassasiyeti göstermediğini açıkça ortaya koymaktadır. Bu hasta grubuna meme kanseri ile ağız ve diş sağlığı arasındaki olası ilişkiler anlatılarak, hastaların daha detaylı ve kapsamlı ağız ve diş sağlığı ile ilgili tedavi sürecine dahil edilmesine ihtiyaç vardır. Meme kanseri tanı ve tedavisini özveri ile sürdüren onkologların ve yardımcı personelin rehberliğinde, diş hekimleri ve periodontologların multidisipliner iş birliği içinde bulunmasının meme kanserinin prognozu ve yaşam kalitesinin arttırılmasında yararlı olacağını düşünmekteyiz.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

Meme kanseri tanısı ile takip edilen ve antihormonal tedavi uygulanan kadınlarda klinik periodontal durum ve serum tümör belirteçleri arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği, aynı zamanda hastaların ağız ve diş sağlığına yönelik farkındalıklarının incelendiği çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hastaların tüm demografik ve davranışsal karakteristikleri değerlendirildiğinde (sağlık güvencesi hariç) gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.
2. Oral hijyen alışkanlıkları ve geçmişteki diş tedavileri değerlendirildiğinde, gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir farklılık gözlenmemiştir. Ancak meme kanseri hastalarının ağız hijyen alışkanlıklarının yetersiz olduğu, ağız hijyeninin nasıl yapıldığı konusunda detaylı bilgilerinin olmadığı ve düzenli diş hekimi ziyareti alışkanlıklarının olmadığı saptanmıştır.
3. Evre II grubunda antihormonal tedavi zamanı Evre III gruba kıyasla yüksek saptanmıştır. Meme kanserinin teşhis ve tedavisine yönelik klinik bulgulara diğer verilerde gruplar arasında istatistiksel olarak önemli farklılık gözlenmemiştir.
4. Klinik periodontal parametrelere yönelik gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki meme kanseri hastalarının genel olarak başlangıç düzeyinde periodontitis yani Evre I-Evre II ve Derece A-Derece B periodontitisli hastalar olduğu, az sayıda gingivitis ve periodontal sağlıklı hastalar da bulunduğu tespit edilmiştir.
5. Antihormonal tedavi yöntemine göre periodontal veriler kıyaslandığında, KAD, SCD, SKI, GI, PI arasında anlamlı bir farklılık gözlenmezken DS Tamoksifen kullanan hastalarda daha yüksek gözlenmiştir.
6. CEA ve CA 15-3 ilk, pik ve son değerlerinin hepsi Evre IV hastalarda, Evre II ve Evre III hastalara kıyasla önemli derecede yüksek saptanmıştır.
7. Evre II, Evre III ve Evre IV grupları ayrı ayrı değerlendirildiğinde periodontal parametreler ile serum tümör belirteçleri arasındaki korelasyonlarda istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir.
8. Tüm hastalar bir arada değerlendirildiğinde GI ile CA 15-3 son ve CA 15-3 pik değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif yönde bir ilişki saptanmıştır.
9. Hastaların ağız sağlığına yönelik farkındalığını ve yaşam kalitesini değerlendirdiğimiz ASİYK anket sorularına verilen cevaplarda gruplar arasında

istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık gözlenmemiştir. Bu hasta grubuna meme kanseri ile ağız ve diş sağlığı arasındaki olası ilişkiler anlatılarak, hastaların daha detaylı ve kapsamlı ağız ve diş sağlığı ile ilgili tedavi sürecine dahil edilmesine ihtiyaç vardır.

10. Meme kanseri ve periodontal durum arasındaki ilişkilerin değerlendirildiği çalışmaların kısıtlı olduğu bu alanda daha ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Bansal M, Rastogi S VN (2013). Influence of periodontal disease on systemic disease: inversion of a paradigm: a review. *Journal of Medicine and Life* 6: 126–130.
2. Johnson NW, GM (2006). Oral health and general health. *Adv Dent Res* 19: 118–121.
3. Sorenson LK, Havemose-Poulsen A, Sonder SU, Bendtzen K and HP (2008). Blood cell gene expression profiling in subjects with aggressive periodontitis and chronic arthritis. *J Periodontol* 79: 477–485.
4. Erciyas Kamile, Üstün Kemal, Pehlivan Yavuz (2009). Ankilozan Spondilit ve Periodontal Sağlık: Bir Pilot Çalışma. *Atatürk Üniv Dis Hek Fak Derg* 19: 151–155.
5. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A (2018). Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 68: 394–424.
6. Söder B, Yakob M, Meurman JH, Andersson LC, Klinge B, Söder PÖ (2011). Periodontal disease may associate with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 127: 497–502.
7. Corbella S, Veronesi P, Galimberti V, Weinstein R, Fabbro M Del, Francetti L (2018). Is periodontitis a risk indicator for cancer? A meta-analysis. *PLoS ONE* 13: 1–15.
8. Soory M (2010). Oxidative stress induced mechanisms in the progression of periodontal diseases and cancer: A common approach to redox Homeostasis? *Cancers* 2: 670–692.
9. Koçak S, Çelik L, Özbaş S, Dizbay Sak S, Tükün A YB (2011). Meme kanserlerinde risk faktörleri, riskin değerlendirilmesi ve prevansiyon: İstanbul 2010 Konsensus Raporu. *The Journal of Breast Health* 7: 47–67.
10. Jun Shao, Lan Wu, Wei-Dong Leng, Cheng Fang, You-Jia Zhu, Ying-Hui Jin X-TZ (2018). Periodontal Disease and Breast Cancer: A Meta-Analysis of 1,73,162 Participants. *Frontiers in Oncology* 8.
11. Moo TA, Sanford R, Dang C MM (2018). Overview of Breast Cancer Therapy. *PET Clin* 13: 339–354.
12. Taichman LS, Gomez G, Inglehart MR (2015). Oral Health-Related Complications of Breast Cancer Treatment: Assessing Dental Hygienists' Knowledge and

Professional Practice. *Journal of dental hygiene* : JDH 89: 22–37.

13. Castellan Caroline de Bataille Marie, Massabeau Carole, Jouve Eva, Lacaze Jean-Louis, Sibaud Vincent VE (2020). Oral mucosal changes induced by adjuvant endocrine therapies in breast cancer patients: clinical aspects and proposal for management. *Supportive Care in Cancer*. Available at: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05797-z>.
14. Chan DW SM (2002). Tumor markers: Introduction and general principles. In: Diamandis EP, Fritsche HA, Lilja H, et al., editors. Tumor markers Physiology, pathobiology, technology and clinical applications. *Washington DC: AACCC Press* p: 9–17.
15. Arslan Ç. Kanserde Tanı: Patoloji ve Laboratuvar. İçinde: Mandel NM, Selçukbiricik F (editorler). *Onkoloji El Kitabı*. 1. Basım. Çukurova Nobel Kitapevi (2015). pp 32–41.
16. Loesche WJ GN (2001). Periodontal disease as a specific, albeit chronic, infection: Diagnosis and treatment. *Clinical Microbiology Reviews* 14: 727–752.
17. Bartold PM, Walsh LJ NA (2000). Molecular and cell biology of the gingiva. *Periodontology 2000* 24: 28–55.
18. Schroeder HE, Listgarten MA (1997). The gingival tissues: the architecture of periodontal protection. *Periodontology 2000* 13: 91–120.
19. Lindhe J, Lang NP KT (2008). Clinical Periodontology and Implant Dentistry, Volume 1. Blackwell Munsgaard, a Blackwell Publishing Company (Fifth Edition). doi:10.1097/id.0b013e3181a0d4bf.
20. Kinane DF, SP, PN P (2017). Periodontal diseases. *Nature Reviews Disease Primers* 3: 1–14.
21. Sahingur SE C (2004). Analysis of host responses and risk for disease progression. *Periodontology 2000* 34: 57–83.
22. Wolf Herbert F, Rateitschak Edith M, Rateitschak Klaus H HTM (2004). Color Atlas of Dental Medicine Periodontology.
23. Armitage GC (1999). Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of periodontology* 4: 1–6.

24. Caton GJ, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman K, L. Mealey B, Papapanou PN, Sanz M, S. Tonetti M (2018). A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions – Introduction and key changes from the 1999 classification. *Journal of Clinical Periodontology* 45: S1–S8.
25. Chapple ILC, Mealey BL, Van Dyke TE, Bartold PM, Dommisch H, Eickholz P, Geisinger ML, Genco RJ, Glogauer M, Goldstein M, *et al.* (2018). Periodontal health and gingival diseases and conditions on an intact and a reduced periodontium: Consensus report of workgroup 1 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of periodontology* 89: S74–S84.
26. Kornman KS, Papapanou PN (2020). Clinical application of the new classification of periodontal diseases: Ground rules, clarifications and “gray zones.” *Journal of periodontology* 91: 352–360.
27. Trombelli L, Farina R, Silva CO, Tatakis DN (2018). Plaque-induced gingivitis: Case definition and diagnostic considerations. *Journal of Periodontology* 89: S46–S73.
28. Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig TF, Garcia R, Giannobile W V., Graziani F *et al.* (2018). Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *Journal of Clinical Periodontology* 45: 162–170.
29. Tonetti MS, Greenwell H, Kornman KS (2018). Staging and grading of periodontitis: Framework and proposal of a new classification and case definition. *Journal of periodontology* 89: S159–S172.
30. Marsh P (2003). Are dental diseases examples of ecological catastrophes? 149: 279–294.
31. Oppermann RV, Haas AN, Rosing CK SC (2015). Epidemiology of periodontal diseases in adults from Latin America. *Periodontol 2000* 67: 13–33.
32. Kirst ME, Li EC, Alfant B *et al.* (2015). Dysbiosis and alterations in predicted functions of the subgingival microbiome in chronic periodontitis. *Appl Environ Microbiol* 81: 783–793.
33. Contreras A, Moreno SM, Jaramillo A *et al.* (2015). Periodontal microbiology in

- Latin America. *Periodontol 2000* 67: 58–86.
34. Kinane DF, Lappin DF (2002). Immune processes in periodontal disease: a review. *Ann Periodontol* 7: 62–71.
 35. Gemmell E MR SG (1997). Cytokines and prostaglandins in immune homeostasis and tissue destruction in periodontal disease. *Periodontol 2000* 14: 112–143.
 36. Darveau RP, Tanner A, PR (1997). The microbial challenge in periodontitis. *Periodontol 2000* 14: 12–32.
 37. Kornman, K.S., Page R.C. and MST (1997). The host response to the microbial challenge in periodontitis: assembling the players. *Periodontol 2000* 14: 33–53.
 38. Taylor JJ, Preshow P (2016). Gingival crevicular fluid and saliva. *Periodontol 2000* 70: 7–10.
 39. Lanier L (1991). Cells of the Immune Response: Lymphocytes&Mononuclear Phagocytes In Stites DP, TerrAI (eds.)Basic and Clinical Immunology.a Lange medical Book.
 40. Brodie D (1991). Inflammatory cells: Structure&Function. In: StitesDP, Terr AI (eds). Basic and Clinical Immunology.a Lange medical book.
 41. Wasserman S (1991). Mediators of Inflammation. In: Stites DP, Terr AI (eds). Basic and Clinical Immunology. a Lange medical book 141–153.
 42. Frank M (1991). Complement& Kinin. In: StitesDP, Terr AI (eds). Basic and clinical Immunology.a Lange medical book.
 43. Cochran DL (2008). Inflammation and bone loss in periodontal disease. *J Periodontol* 79: 1569–76.
 44. Armitage G. (1996). Periodontal diseases: diagnosis. *Ann Periodontol* 1: 37–215.
 45. Kornman K (2008). Mapping the pathogenesis of periodontitis: a new look. *J Periodontol* 79: 1560–1568.
 46. Haffajee AD, Dibart S, Kent RL SS (1995). Factors associated with different responses to periodontal therapy. *J Clin Periodontol* 22: 628–636.
 47. Ara T, Kurata K, Hirai K, UT et al (2009). Human gingival fibroblasts are critical in sustaining inflammation in periodontal disease. *J Periodontal Res* 44: 21–7.

48. Kawai T, Eisen-Lev R, Seki M EJ et al. (2000). Requirement of B7 Costimulation for Th1-Mediated Inflammatory Bone Resorption in Experimental Periodontal Disease. *J Immunol* 164: 2102–9.
49. Lappin DF, MacLeod CP, Kerr A MT& KD (2001). Anti-inflammatory cytokine IL-10 and T cell cytokine profile in periodontitis granulation tissue. *Clin Exp Immunol* 123: 294–300.
50. Shizuo A, Satoshi U, OT (2006). Pathogen recognition and innate immunity. *Cell* 124: 783–801.
51. Osamu T, Shizou A (2010). Pattern Recognition receptors and inflammation. *Cell* 140: 805–820.
52. Write J, CB (2009). A new view of innate immunity for the twenty-first century. In: Henderson B Curtis MA, RM Seymour, Donos N, editors. Periodontal Medicine and system biology. *Oxford: Wiley-Blackwell* 247–262.
53. Takeda K, Koisho T, SA (2003). Toll-like receptors. *Annu Rev Immunol* 21: 335–376.
54. Takeda K, SA (2004). Microbial recognition by toll-like receptors. *Journal of dermatological science* 34: 73–82.
55. Jin MS, Lee JO (2008). Structures of the toll-like receptor family and its ligand complexes. *Immunity* 29: 182–91.
56. Takeda K, SA (2001). TLR signaling pathways. *Genes Cells* 6: 733–742.
57. Faure E, Thomas L, H Xy, A M edvedev, O Equils MA (2001). Bacterial lipopolysaccharide and IFN-gamma induce Toll-like receptor 2 and Toll-likr receptor 4 expressions in human endothelial cells: role of NF- kappa B activation. *J Immunol* 166: 2018–2024.
58. Taubman MA, Kawai T, Watanabe H EJSD (1997). Cytokinelendothelial regulation of T lymphocyte transmigration produces anergy: a protective mechanism in periodontal disease. *Immunol CeU Biol* 75: 1–15.
59. Page RC, Offenbacher S, Schroeder HE, Seymour GJ KK (1997). Advances in the pathogenesis of periodontitis: summary of developments, clinical implications and future directions. *Periodontol 2000* 14: 216–48.

60. Carranza FA, Camargo PM TH (2012). Bone loss and Patterns of Bone Destruction. In. Newman MG, Takei H, Klovkevold PR, Carranza FA. Carranza's Clinical Periodontology. ed. 11, China; Elsevier Saunders, p.140-150.
61. Tunalı B. Periodontoloji ve Oral İmplantolojide Klinik Parametre ve İndeksler. İstanbul As Matbaacılık ve Tic. A.Ş. 1994 (n.d.).
62. Loe H, Silness J (1963). Periodontal disease in pregnancy I-prevalence and severity. *Acta Odontol Scand* 21: 533–551.
63. Lobene RR, Weatherford T, Ross NM, Lamm RA ML (1986). A modified gingival indeks for use in clinical trials. *Clin Prev Dent* 8: 3–6.
64. Ainamo J BI (1975). Problems and proposals for recording gingivitis and plaque. *Int Dent J* 25: 229–235.
65. Silness J, Loe H (1964). Periodontal disease in pregnancy II-correlation between oral hygiene and periodontal condition. *Acta Odontol Scand* 22: 121–135.
66. Ainamo J, Brmes D, Beagriye G, Cutress T, Martin J S-II (1992). Development of the World Health Organization (WHO) Community Periodontal Index of Treatment Needs (CPITN). *Int Dent J* 32: 281–291.
67. Gift HC AK (1995). Oral health, health, and health-related quality of life. *Med Care* 33: NS57–77.
68. Hunter W (1900). Oral sepsis as a cause of disease. *Br Med J* 1: 215–216.
69. Billings F (1912). Chronic focal infections and their etiologic relations to arthritis and nephritis. *Arch Intern Med* 9: 484–498.
70. Williams RC (1990). Periodontal disease. *N Engl J Med* 322: 373–382.
71. Chapple IL MJ (2007). The role of reactive oxygen and antioxidant species in periodontal tissue destruction. *Periodontology* 2000 43: 160–232.
72. Han YW WX (2013). Mobile microbiome: oral bacteria in extra-oral infections and inflammation. *J Dent Res* 92: 485–491.
73. Hanahan D WR (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 144: 646–674.
74. Pizzo G, Guiglia R, Lo Russo L CG (2010). Dentistry and internal medicine: from the focal infection theory to the periodontal medicine concept. *Eur J Intern Med* 21: 496–

502.

75. Linden GJ, Lyons A SF (2013). Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Periodontol* 84: 8–19.
76. Ridker P, Cushman M, Stampfer M, Tracy R HC (1997). Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 336: 973–979.
77. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP HC (1998). Plasma concentration of C-reactive protein and risk of developing peripheral vascular disease. *Circulation* 97: 425–428.
78. Wittebole X, Coyle SM, Kumar A, Goshima M, Lowry SF CS (2005). Expression of tumour necrosis factor receptor and Toll-like receptor 2 and 4 on peripheral blood leucocytes of human volunteers after endotoxin challenge: a comparison of flow cytometric light scatter and immunofluorescence gating. *Clin Exp Immunol* 141: 99–106.
79. Mealey, B.L., Oates TW (2006). Diabetes Mellitus and Periodontal Diseases. *J Periodontol* 77: 1289–1303.
80. Genco, R.J., Grossi, S.G., Ho, A., Nishimura, F., Murayama Y (2005). A Proposed Model Linking Inflammation to Obesity, Diabetes, and Periodontal Infection. *J Periodontol* 76: 2075–2084.
81. Verma S (2004). C-reactive protein incites atherosclerosis. *Can J Cardio l (Suppl B)* 20: 29–31.
82. Wellen KE HG (2003). Obesity induced inflammatory changes in adipose tissue. *J Clin Invest* 112: 1785–1788.
83. Ringer DP SL (2001). Principles of Cancer Biology. İn:Lenhard RE, Osteen RT,Gansler T;eds. Clinical Oncology Atlanta. *American Cancer Society* 21–35.
84. İçli F, AH (2005). Onkolojiye Giriş. İn:iliçin G,Biberoğlu K, Süleymanlar G ve ark.;eds.İç Hastalıkları. Güneş Kitapevi pp 2007–2014.
85. Sandallı C, Işık K. DNA Replikasyonu ve Telomerlerin Muhafazası. İçinde: Temel Moleküler Biyoloji, Beldüz AO (çeviri editörü). Fundamental Moleküler Biology, Allison LA. 2. Basım, Ankara, Palme Yayın, Dağıtım, Pazarlama, İç ve Dış Ticaret

- Ltd. Şti (2014). pp 117–158.
86. Mantovani A, Allavena P, Sica A BF (2008). Cancer-related inflammation. *Nature* 454: 436–44.
 87. Hussain SP, HC (2007). Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer* 121: 2373–80.
 88. Binder Gallimidi A, Fischman S, Revach B, Bulvik R, Maliutina A, Rubinstein AM et al (2015). Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget* 6: 22613–23.
 89. Nakhjiri SF, Park Y, Yilmaz O, Chung WO, Watanabe K, El-Sabaeny A et al (2001). Inhibition of epithelial cell apoptosis by *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Lett* 200: 145–9.
 90. Grivennikov SI, KM (2010). Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev* 20: 65–71.
 91. Tezal M, Sullivan MA. Chronic periodontitis and the risk of oral cancer. In: Nielsen FL, editor. Progress in oral cancer research. New York: Nova Science Publishers (2008). p 91.
 92. Wang F, Li YC, Liu LP, Zhang HM TS (2016). Circulating Tumor Cells and Tumor Stem Cells Detection in the Peripheral Blood Mononuclear Cells of Breast Cancer. *J Clin Lab Anal*. doi:10.1002/jcla.21911.
 93. Christian O, Li-Jeen M, Raja S et al (2011). Double-strand breaks and the concept of short- and long-term epigenetic memory. *Chromosoma* 120: 129–49.
 94. Sakofaras GH, Lazaris A, Glinatsis MH et al (1994). Oncogenes and cancer. The genetic basis of cancer. *Latriki* 65.
 95. Beatrice Uziely, Hagit Turm, MyriamMaoz, Irit Cohen, BellaMaly and RB-S (2011). PAR Genes:Molecular Probes to Pathological Assessment in Breast Cancer Progression. *Pathology Research International Volume* 6. doi:10.4061/2011/178265.
 96. Burstein HJ, Polyak K, Wong J, Lester SC KC (2004). Ductal carcinoma in situ of the breast. *N Engl J Med* 350: 1430–1441.
 97. Yi-Sheng Sun, Zhao Zhao, Zhang-Nv Yang, Fang Xu, Hang-Jing Lu, Zhi-Yong Zhu,

- Wen Shi, Jianmin Jiang, Ping-Ping Yao H-PZ (2017). Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. *International Journal of Biological Sciences* 13: 1387–1397.
98. Soyder A. İnvaziv Meme Kanseri. İçinde: Aydın S, Akça T (editörler). Tüm Yönleriyle Meme Kanseri, 1. Basım. Adana, Adana Nobel Kitapevi Yayın Dağıtım ve Pazarlama Ltd. Şti (2011). pp 261–269.
 99. Greene FL, Balch CM, Fleming ID, Fritz A, Haller DG, Morrow M, Page DL. AJCC cancer staging handbook: TNM classification of malignant tumors, 6th ed. New York, Springer (2002). pp 221–240.
 100. No Title (n.d.). Available at: <http://www.turkcerrahi.com/makaleler/meme/meme-kanseri/tnm-evrelemesi/>. [Accessed: 23 January 2021].
 101. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, ve diğerleri (editörler). Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu Meme Hastalıkları. Güneş Tıp Kitapevleri (2012). pp 33–38.
 102. Esteva FJ, Sahin AA, Cristofanilli M, Arun B HG (2002). Molecular prognostic factors for breast cancer metastasis and survival. *Semin Radiat Oncol* 12: 319–328.
 103. Bozdoğan A, Özçınar B, Gürdal S. Ö, Müslümanoğlu M, İğci A, Keçer M Ö V (2010). Evre 1 Meme Kanseri Hastalarında Mortaliteyi Etkileyen Faktörler. *J Breast Health* 6.
 104. Hamed Jafari Seyed SZ (2017). Breast Cancer Diagnosis: Imaging Techniques and Biochemical Markers. *Journal of Cellular Physiology*. doi:10.1002/jcp.26379.
 105. Eigeliene N, Saarenheimo J, Jekunen A (2019). Potential of Liquid Biopsies for Breast Cancer Screening, Diagnosis, and Response to Treatment. *Oncology (Switzerland)* 96: 115–124.
 106. Kilpatrick ES, LM (2009). Appropriate requesting of serum tumour markers. *BMJ* 339: b3111.
 107. Yasasever V. Tümör Belirteçleri. İçinde: Meme Kanserinin Biyolojik Özellikleri. İçinde: Topuz E, Aydın A, Dinçer M (editörler). Meme Kanseri, 1. Basım, İstanbul, Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti (2003). pp 160–181.
 108. Gold P, FS (1965). Demonstration of tumor specific antigens in human colonic carcinomata by immunological tolerance and absorption techniques. *J Exp Med* 121: 439–62.

109. Hammarstrom S (1999). The carcinoembryonic antigen (CEA) family: structures, suggested functions and expression in normal and malignant tissues. *Semin Cancer Biol* 9: 67–81.
110. Burtis C, Ashwood E, Bruns D. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics (2013).
111. Fletcher RH (1986). Carcinoembryonic antigen. *Ann Intern Med* 104: 66–73.
112. Johnson PJ (2001). The role of serum alpha-fetoprotein estimation in the diagnosis and management of hepatocellular carcinoma. *Clin Liver Dis* 5: 145–159.
113. Glynne-Jones, R., Wyrwicz, L., Tiret, E., Brown, G., Rödel, C., Cervantes, A., Arnold D (2017). Rectal cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Annals of Oncology* 28: 22–40.
114. Fazeli MS, KM (2015). Rectal cancer : a review. *Med J Islam Repub Iran* 29: 171–193.
115. Petra Mari, Petar Ozreti, Sonja Levanat, Slavko Ore KA, Beketi-Orescovic (2011). Tumor Markers in Breast Cancer – Evaluation of their Clinical Usefulness. *Coll Antropol* 35: 241–247.
116. Colomer R, Ruibal A, Genollá J, Rubio D, Del Campo JM, Bodi R et al (1989). Circulating CA 15-3 levels in the postsurgical follow-up of breast cancer patients and in non-malignant diseases. *Breast Cancer Res Treat* 13: 123–33.
117. Tascı C, Ozkaya S, Ozkara B, Tozkoparan E, Ozkan M, Karadurmus N et al (2012). The utility of tumor markers CA 125, CA 15-3, and CA 19-9 in assessing the response to therapy in pulmonary and pleural tuberculosis. *Onco Targets Ther* 5: 385–90.
118. Nader R, Horwarth AR, Wittwer CT, Adeli K, Ceriotti F, et al. Reference information for the clinical laboratory. In: Nader R, Horwarth AR, Wittwer CT, editors. Tietz textbook of clinical chemistry and molecular diagnostics. 6th Ed. St. Louis (MO): Elsevier (2018). p 1778.
119. Antony W. Burch, Nicole A. Massol, Alex A. Pappas. Tümör markers in Clinical Chemistry. Principles, procedures, correlations. Michael L. Bishop Janet L. Duben, Engel Kirk Edward P. Fody, Eds. Lippincott Williams and Wilkins, Philadelphia, USA, 4th edd (2000). pp 522–36.

120. Fisher B, Anderson S, Redmond CK, Wolmark N, Wickerham DL CW (1995). Reanalysis and results after 12 years of follow-up in a randomized clinical trial comparing total mastectomy with lumpectomy with or without irradiation in the treatment of Breast cancer. *N Engl J Med* 333: 1456–61.
121. Veronesi U. Conservation surgery and irradiation in stages 1 and 2 disease. European experience. In: Bland KI, Copeland EM (Eds.) *The Breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases*. 2nd ed. Philadelphia: W.B. Saunders (1998). pp.1191-6.
122. Şebel NB (2006). İnvazif Meme Kanserinin Tedavisinde Radyoterapinin Rolü, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri Meme Kanseri Sempozyum Dizisi No:54 115 – 120.
123. Yüce SS., Gültekin M, YF (2018). Meme Kanseri Radyoterapisinde Standartlar, Gelişmeler ve Tartışmalı Konular, Türkiye Klinikleri. *J Med Oncol-Special Topics* 11: 31–40.
124. Burton R BR (2013). The Global Challenge of Reducing Breast Cancer Mortality. *The Oncologist* 18: 1200–1202.
125. Yalçın Ş, SE (2015). Kanserde Bireyselleştirilmiş Tedavilere Genel Bakış. *Nuclear Medicine Seminars / Nükleer Tıp Seminerleri* 2: 128–35.
126. Turna H (2006). Erken evre meme kanserinde adjuvan kemoterapi ve hormonal tedavi. İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Sürekli Tıp Eğitimi Etkinlikleri, Sempozyum Dizisi No: 54 105–109.
127. McCready T (2003). Management of Patients with Breast Cancer. *Primary Health Care* 14: 41–49.
128. Kreienberg R, Jonat W, Volm T, Möbus V, Alt D, et al. Management of mamma carcinomas 3th ed. Berlin, Springer (2006). pp 216–231.
129. Osborne, C. K., Yochmowitz, M. G., Knight, W. A. MW (1980). The value of estrogen and progesterone receptors in the treatment of breast cancer. *Cancer* 46: 2884–8.
130. Elias AD, Bowles D KPLF (2011). Adjuvan systemic Therapy In: Early Diagnosis and Treatment of Cancer: Breast Cancer. *Expert Consult Series Philadelphia* 291–

306.

131. Harinhand-Herdt S, Zelnak A OR. Endocrine Therapy for Breast Cancer. The Breast; Comprehensive Management of Benign and Malignant Disease. In: 4th ed Saunders-Elsevier; Philadelphia (2009). pp 1263–85.
132. Tireli M, Güçlü C, YA (2003). Aromataz İnhibitörleri. *SSK Tepecik Hast Derg* 13: 1–6.
133. Cinieri S, Orlando L, Fedele P et al (2007). Adjuvant strategies in breast cancer: new perspectives, questions and reflections at the end of 2007 St Gailen International Expert Conference. *Ann Oncol* 18: 63–5.
134. Goldhirsch A, Wood WC, Gelber RD et al (2003). Meeting highlights: updated international expert consensus on the primary therapy of early breast cancer. *J Clin Oncol* 21: 3357–65.
135. Jordan VC (1988). The development of tamoxifen for breast cancer therapy: A tribute to the late Arthur Walpole. *Breast Cancer Res Treat* 11: 197–209.
136. Davies C, Godwin J, Gray R et al (2011). Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: patient-level meta-analysis of randomised trial. *Lancet* 378: 771–84.
137. Jordan VC (1999). Tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer. *PRR Inc New York* 257–264.
138. Campos M S (2004). Aromatase Inhibitors for Breast Cancer in Women. *The Oncologist* 9: 126–136.
139. Hemsell DL, Grodin JM, Brenner PK MDP (1974). Plasma precursors of estrogen. Correlation of the extent of conversion of plasma androstenedione to estrone with age. *J Clin Endocrinol Metab* 38: 476–479.
140. Symezak J, MileWicz A TJ e al (1998). Concentration of sex steroids in adipose tissue after menopause. *Steroids* 63: 319–321.
141. Goss PE, YO (2001). An overview of aromatase inhibitors in the treatment of metastatic breast cancer. *Current Oncology* 8: 1–9.
142. Josse RG (2007). Roles for estrogen in bone loss and arthralgia during aromatase inhibitor treatment. *Curr Opin Oncol* 19: 1–8.

143. Bunred NJ (2009). Aromatase inhibitors and bone health. *Curr Opin Obstet Gynecol* 21: 60–67.
144. Mitwally MF, CR (2004). Aromatase inhibitors in ovulation induction. *Semin in Reprod Med* 22: 61–78.
145. Furr B.J.A, Aromatase inhibitors, 2end ed (2008). pp 50–121.
146. Mouridsen H, Gershanovich M, Sun Y et al (2001). Superior efficacy of letrozole versus tamoxifen as first-line therapy for postmenopausal women with advanced breast cancer: Results of a phase III study of the international letrozole breast cancer group. *J Clin Oncol* 19: 2596–2606.
147. Zilembo N, Noberasco C, Bajetta E et al (1995). Endocrinological and clinical evaluation of exemestane, a new steroidal aromatase inhibitor. *Br J Cancer* 72: 1007–1012.
148. DeNardo DG CL (2007). Inflammation and breast cancer. Balancing immune response: crosstalk between adaptive and innate immune cells during breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 9: 212.
149. Gregory AD, HA (2011). Tumor-associated neutrophils: new targets for cancer therapy. *Cancer Res* 71: 2411–6.
150. Lal I, Dittus K HC (2013). Platelets, coagulation and fibrinolysis in breast cancer progression. *Breast Cancer Res* 15: 207.
151. Taichman LS, Havens AM, Van Poznak CH (2013). Potential implications of adjuvant endocrine therapy for the oral health of postmenopausal women with breast cancer. *Breast Cancer Research and Treatment* 137: 23–32.
152. Taichman L. Susan, M.S., M.P.H., Jennifer J. Griggs, M.D., MPH, Marita R. Inglehart PH (2015). Periodontal Health, Perceived Oral Health and Dental Care Utilization of Breast Cancer Survivors. *J Public Health Dent* 75: 148–156.
153. Taichman L. Susan, RDH, MS, MPH, Catherine H. Van Poznak , MD ; Marita R. Inglehart PH (2018). Oral health-related concerns, behavior, and communication with health care providers of patients with breast cancer: impact of different treatments. *Spec Care Dentist* 38: 36–45.
154. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C WN (2003). An exploration of the

- periodontitis-cancer association. *Ann Epidemiol* 13: 312–6.
155. Tezal M, Grossi SG GR (2005). Is periodontitis associated with oral neoplasms? *J Periodontol* 76: 406–10.
 156. Chung SD, TsaiMC, Huang CC, Kao LT CC (2016). A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer. *A Int J Clin Oncol* 21: 219–23.
 157. John MT, Hujoel P, Miglioretti DL, LeResche L, Koepsell TD MW (2004). Dimensions of oral-health-related quality of life. *J Dent Res* 83: 956–960.
 158. Slade GD (2012). Oral health-related quality of life is important for patients, but what about populations? *Community Dent Oral Epidemiol* 40: 39–43.
 159. Carr A, Wolfaardt J GN (2011). Capturing patient benefits of treatment. *Int J Oral Maxillofac Implants* 26: 85–92.
 160. Beşiroğlu E, LM (2018). Impact of Oral Health on Quality of Life on and Current Examination Methods of Those Effects. *Journal of International Dental Sciences* 2: 81–89.
 161. Cserni G, Chmielik E, Cserni B, Tot T (2018). The new TNM-based staging of breast cancer. *Virchows Archiv* 472: 697–703.
 162. Taichman L. Susan , R.D.H., M.S., M.P.H., Ph.D., C Van Poznak, M.D., Marita R. Inglehart D phil. habil (2016). Self-reported Oral Health and Quality of Life of Postmenopausal Breast Cancer Survivors on Aromatase Inhibitors and Women without Cancer Diagnoses: A Longitudinal Analysis. *Support Care Cancer* 24: 4815–4824.
 163. Lindsey A. Torre, Rebecca L. Siegel, Elizabeth M.Ward AJ (2015). Global Cancer Incidence and Mortality Rates and Trends—An Update. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* 25: 16–27.
 164. Ghoncheh M, Pournamdar Z, Salehiniya H (2016). Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. *Asian Pac J Cancer Prev* 17: 43–46.
 165. Patnaik, J. L., Byers, T., DiGuseppi, C., Dabelea, D., & Denberg TD (2011). Cardiovascular disease competes with breast cancer as the leading cause of death for older females diagnosed with breast cancer: A retrospective cohort study. *Breast*

Cancer Research 13: R64.

166. Shah, R., Rosso, K., & Nathanson SD (2014). Pathogenesis, prevention, diagnosis and treatment of breast cancer. *World Journal of Clinical Oncology* 5: 283–298.
167. Ben-Baruch A (2003). Host microenvironment in breast cancer development: Inflammatory cells, cytokines and chemokines in breast cancer progression: Reciprocal tumor-microenvironment interactions. *Breast Cancer Research* 5: 31–36.
168. Allen, M. D., Jones LJ (2015). The role of inflammation in progression of breast cancer: Friend or foe? (Review). *International Journal of Oncology* 47: 797–805.
169. Yingbo Shao, Xianfu Sun, Yaning He, Chaojun Liu, HL (2015). Elevated Levels of Serum Tumor Markers CEA and CA15-3 Are Prognostic Parameters for Different Molecular Subtypes of Breast Cancer. *PLOS ONE* 10: 1–11.
170. Duffy MJ (2004). Evidence for the clinical use of tumour markers. *Ann Clin Biochem* 41: 370–77.
171. McGinley P KE (2003). Tumour markers: their use and misuse by clinicians. *Ann Clin Biochem* 40: 643–47.
172. Tumour marker prescriptions for cancer screening in the Hellenic primary care (2007). *European Journal of Cancer Care* 16: 86–89.
173. Stearns V., Yamauchi H. HDF (1998). No Title. *Breast Cancer Res Tr* 52: 239—259.
174. Cheung K. L., Graves C. R. L. RJFR (2000). No Title. *Cancer Treat Rev* 26: 91-102.
175. Kashiwabara K, Nakamura H, Kiguchi T, Yagyu H KKM (1997). Carcinoembryonic antigen and neutrophils in healthy smokers. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 35: 154–9.
176. Goldstein MJ ME (2005). Carcinoembryonic antigen in the staging and follow-up of patients with colorectal cancer. *Cancer Invest* 23: 338–351.
177. Li X, Wang L, Nunes DP, Troxler RF OG (2003). Pro-inflammatory cytokines up-regulate MUC1 gene expression in oral epithelial cells. *J Dent Res [Internet]* 82: 883–7.
178. Celeste S, Santaniello A, Caronni M, Franchi J, Severino A SR (2013). Carbohydrate antigen 15.3 as a serum biomarker of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Eur J Intern Med* 24: 671–6.

179. Gion M, Mione R, Leon AE, Lüftner D, Molina R, Possinger K RJ (2001). CA 27.29: a valuable marker for breast cancer management. A confirmatory multicentric study on 603 cases. *Eur J Cancer* 37: 355–363.
180. Akyolcu N. Memenin Cerrahi Hastalıkları ve Bakım, Cerrahi Hemşireliği II Edi. Akyolcu N, Kanan N, Aksoy G. İstanbul Nobel Tıp Kitapevi (2018). pp 327–376.
181. Bedard PL CF (2011). Can some patients avoid adjuvant chemotherapy for early-stage breast cancer? *Nat Rev Clin Oncol* 8: 272–279.
182. Waks AG, WE (2019). Breast cancer treatment: a review. *JAMA* 321: 288–300.
183. Zidan J, Keidar Z, Basher W IO (2004). Effects of tamoxifen on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women with early-stage breast cancer. *Med Oncol* 21: 117–121.
184. Stewart PJ, SP (1986). Effects of the antiestrogens tamoxifen and clomiphene on bone resorption in vitro. *Endocrinology* 118: 125–131.
185. Vehmanen L, Saarto T, Elomaa I, Mäkelä P, Välimäki M BC (2001). Long-term impact of chemotherapy-induced ovarian failure on bone mineral density (BMD) in premenopausal breast cancer patients. The effect of adjuvant clodronate treatment. *Eur J Cancer* 37: 2373–2378.
186. Lin C, Clark R, Tu P, Bosworth HB ZL (2017). Breast cancer oral anti-cancer medication adherence: a systematic review of psychosocial motivators and barriers. *Breast Cancer Res Treat* 165: 247–260.
187. Reid DM, Doughty J ER (2008). Guidance for the management of breast cancer treatment-induced bone loss: a consensus position statement from a UK Expert Group. *Cancer Treat Rev* 34: S3-18.
188. Taichman LS, Inglehart MR, Giannobile W V., Braun T, Kolenic G, Van Poznak C (2015). Periodontal Health in Women With Early-Stage Postmenopausal Breast Cancer Newly on Aromatase Inhibitors: A Pilot Study. *Journal of Periodontology* 86: 906–916.
189. Eagle I, Benavides E ER (2016). Periodontal health in breast cancer patients on aromatase inhibitors versus postmenopausal controls: a longitudinal analysis. *J Clin Periodontol* 43: 659–667.

190. Mengmeng Jia, Zeni Wu, Emily Vogtmann, Katie M. O'Brien, Clarice R. Weinberg DPS, Gierach GL (2020). The association between periodontal disease and breast cancer in a prospective cohort study. *American Association for Cancer Research*. doi:10.1158/1940-6207.CAPR-20-0018.
191. Sfreddo CS, Maier J, De David SC, Susin C, Moreira CHC (2017). Periodontitis and breast cancer: A case-control study. *Community Dentistry and Oral Epidemiology* 45: 545–551.
192. Ustaoglu G, Bulut DG, Üyetürk Ü, UÖ (2020). Evaluation of periodontal health in breast cancer patients undergoing tamoxifen or aromatase inhibitors drugs therapy: A cross-sectional study. *Spec Care Dentist* 1–8. doi:10.1111/scd.12538.
193. Jia M, Wu Z, Vogtmann E, O'Brien KM, Weinberg CR, Sandler DP, Gierach GL (2020). The Association Between Periodontal Disease and Breast Cancer in a Prospective Cohort Study. *Cancer Prevention Research* 13: 1007–1016.
194. Azeez BAB, Mohammed AT (2015). Salivary Tumor Marker CA15 - 3 and Selected Elements in Relation to Oral Health Status among a Group of Breast Cancer Women. *Journal of Baghdad College of Dentistry* 27: 124–129.
195. Amódio J, Bazan Palioto D, Angotti Carrara HH, Guimaraes Tiezzi D, De Andrade JM, Dos Candido Reis FJ (2014). Oral health after breast cancer treatment in postmenopausal women. *Clinics* 69: 706–708.
196. Vargas-Villafuerte KR, Dantas FT, Messoria MR, Novaes AB, Grisi MF, Taba M, Souza SL, Candido dos Reis FJ, Carrara HHA, Palioto DB (2016). Preliminary Results of Non-Surgical Periodontal Treatment in Patients With Breast Cancer Undergoing Chemotherapy. *Journal of Periodontology* 87: 1268–1277.
197. Sahin S, Karatas F, Sever AR AK (2016). Current management of aromatase inhibitor-induced arthralgia. *J Buon* 21: 17–20.
198. Ramesh A, Mahajan K, Thomas B, Shenoy N BR (2011). Alveolar bone mass in pre- and postmenopausal women with serum calcium as a marker: a comparative study. *Indian J Dent Res* 22: 878.
199. Vishwanath SB, Kumar V, Kumar S, Shashikumar P, Shashikumar Y PP (2011). Correlation of periodontal status and bone mineral density in postmenopausal women: a digital radiographic and quantitative ultrasound study. *Indian J Dent Res* 22: 270–

276.

200. Ichimaru R, Tominari T, Yoshinouchi S, Matsumoto C, Watanabe K, Hirata M, Numabe Y, Murphy G, Nagase H, Miyaura C, *et al.* (2018). Raloxifene reduces the risk of local alveolar bone destruction in a mouse model of periodontitis combined with systemic postmenopausal osteoporosis. *Archives of Oral Biology* 85: 98–103.
201. Din OS, Dodwell D, Wakefield RJ CR (2010). Aromatase inhibitor-induced arthralgia in early breast cancer: what do we know and how can we find out more. *Breast Cancer Res Treat* 120: 525–538.
202. Yasar Bilge NS, KC (2014). Does aromatase inhibitors cause Sjogren's syndrome and polyneuropathy. *World J Oncol* 5: 181–182.
203. Catalano A, Morabito N AR (2017). Bone health assessment by quantitative ultrasound and dual-energy x-ray absorptiometry in postmenopausal women with breast cancer receiving aromatase inhibitors. *Menopause* 24: 85–91.
204. Hong AR, Kim JH LK (2017). Long-term effect of aromatase inhibitors on bone microarchitecture and macroarchitecture in non-osteoporotic postmenopausal women with breast cancer. *Osteoporos Int* 28: 1413–1422.
205. Goller Bulut D, Bayrak S, Uyeturk U, AH (2018). Mandibular indexes and fractal properties on the panoramic radiographs of the patients using aromatase inhibitors. *Br J Radiol* 91.
206. Pizzo G, Guiglia R LM (2011). Effect of hormone replacement therapy (HRT) on periodontal status of postmenopausal women. *Med Sci Monit* 17: PH23–PH27.
207. Evio S, Tarkkila L ST (2006). Effects of alendronate and hormone replacement therapy, alone and in combination, on saliva, periodontal conditions and gingival crevicular fluid matrix metalloproteinase-8 levels in women with osteoporosis. *Oral Dis* 12: 187–193.
208. Eroğlu Nüket, Kaya Gönül ÇÇ (2002). Meme Kanserinde CA 15-3 ve CEA Ölçümlerinin Klinik Yararlılığı. *Türk Biyokimya Dergisi* 27: 158–164.
209. López-Jornet P, Aznar C, Ceron J, Asta T (2021). Salivary biomarkers in breast cancer: a cross-sectional study. *Supportive Care in Cancer* 29: 889–896.
210. Golubović S, Janković L, Movsesijan A, Bojić Ž, Janković M (2003). Salivary

- carcinoembryonic antigen as an inflammatory marker. *Jugoslovenska Medicinska Biohemija* 22: 207–211.
211. Streckfus Charles, Bigler Lenora, Tucci Michelle TJT (2000). A Preliminary Study of CA15-3, c-erbB-2, Epidermal Growth Factor Receptor, Cathepsin-D, and p53 in Saliva Among Women with Breast Carcinoma. *Cancer Investigation* 18: 101–109.
 212. Huynh-Torlakovic H, Bjerkan L, Schenck K, Blix IJS (2012). Distribution of carcinoembryonic antigen-related cellular adhesion molecules in human gingiva. *European Journal of Oral Sciences* 120: 395–401.
 213. Şeber S, Solmaz D, Yetişyiğit T (2016). Serum Tumor Marker Levels in Rheumatoid Arthritis. *Acta Oncologica Turcica* 49: 237–242.
 214. Szekanecz Eva, Sandor Zsuzsa A-SP (2007). Increased Production of the Soluble Tumor-Associated Antigens CA19-9, CA125, and CA15-3 in Rheumatoid Arthritis Potential Adhesion Molecules in Synovial Inflammation? *Ann NY Acad Sci* 1408: 359–371.
 215. Turgutalp K, Ozhan O, Helvacý Ý, Ata A, Arican A, Boztepe B, Kiykim A (2013). Serum levels of cancer biomarkers in diabetic and non-diabetic proteinuric patients: A preliminary study. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 51: 889–895.
 216. Wang SS, Tang YL, Pang X, Zheng M, Tang YJ, Liang XH (2019). The maintenance of an oral epithelial barrier. *Life Sciences* 227: 129–136.
 217. Eke PI, Dye BA, Wei L, Slade GD, Thornton-Evans GO, Beck JD, Taylor GW, Borgnakke WS, Page RC, Genco RJ (2013). Self-reported measures for surveillance of periodontitis. *Journal of Dental Research* 92: 1041–1047.

8. EKLER

8.1. EK 1. Bilgilendirilmiş Hasta Onam Formu

BİLGİLENDİRİLMİŞ HASTA ONAM FORMU

LÜTFEN DİKKATLİCE OKUYUNUZ !!!

Bu çalışmaya katılmak üzere davet edilmiş bulunmaktasınız. Bu çalışmada yer almayı kabul etmeden önce çalışmanın ne amaçla yapılmak istendiğini anlamanız ve kararınızı bu bilgilendirme sonrası özgürce vermeniz gerekmektedir. Size özel hazırlanmış bu bilgilendirmeyi lütfen dikkatlice okuyunuz, sorularınıza açık yanıtlar isteyiniz.

Periodontal hastalıklarda etkili olduğu ve gelecekte mevcut tedavi protokollerini değiştirebileceği ya da yeni destek tedaviler geliştirilebileceği düşünülen, bir takım biyolojik unsurların inceleneceği bir araştırma çalışmasına davet edilmiş bulunmaktasınız.

ÇALIŞMANIN AMACI NEDİR?

Periodontitis, dişleri destekleyen bağ dokusu ve alveolar kemiğinin kaybına neden olan kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Meme kanseri tüm dünyada kadınlarda en sık görülen kanser tipi olup, diğer tedavi yaklaşımlarının yanı sıra farklı antihormonal ilaçlar ile tedavi edilebilmektedir. Uygulanan antihormonal tedaviler, östrojen reseptör antagonistleri ve aromataz inhibitörleridir. Meme kanseri hastalarında, antihormonal tedavide kullanılan ilaçların klinik periodontal parametreler üzerinde yaptığı değişikliklere yönelik çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Sistemik yanıt da oluşturabilen periodontal hastalıkların meme kanseri olan ve farklı tedavi yaklaşımları uygulanan hastaların genel sağlık durumları üzerinde ne tür etki oluşturabildiğine ve meme kanserinin tanısında kullanılan serum tümör belirteçleri ile periodontal durum arasındaki ilişkilere dair sınırlı sayıda veri bulunmaktadır. Bu nedenle, bu çalışmada meme kanseri tedavisi gören hastalardaki periodontal durum belirlenecek, kansere yönelik uygulanacak tedavileri aksatmayacak şekilde periodontal tedavi protokolü oluşturularak ağız ve dişeti sağlığı geri kazandırılacak/muhafaza edilecektir.

KATILMA KOŞULLARI NEDİR?

Çalışmaya Meme kanseri tanısı konan kadın hastalar dahil edilecektir. Meme kanseri hastaları KTÜ Tıp Fakültesi Onkoloji Bilim Dalı'nda evre II-III-IV meme kanseri tanısı ile

takip edilen ve antihormonal tedavi ve/veya kemoterapi/radyoterapi uygulanan kadın hastalardan oluşturulacaktır.

NASIL BİR UYGULAMA YAPILACAKTIR?

Bu çalışmada meme kanserine yönelik kullanılan antihormonal ilaçların periodontal sağlık ile olan ilişkileri ve periodontal parametreler ile serum tümör belirteçleri arasındaki ilişkileri değerlendirilecektir.

Hastaların rutin klinik periodontal muayeneleri yapılacak ve klinik periodontal parametreler ölçülecektir. Periodontal klinik parametreler yani; sondalama cep derinliği, klinik ataçman düzeyi, gingival indeks, sondlamada kanama indeksi, plak indeksi, periodontal hastalığın şiddetini belirlemek amacı ile kullanılacaktır.

Hastaların serum tümör belirteçleri retrospektif tarama testleri ile belirlenecek ve KTÜ Tıp Fakültesi Tıbbi Onkoloji Bilim Dalı'nda değerlendirmeleri yapılacaktır. Periodontal parametreler ve serum tümör belirteçlerinin ilişkileri istatistiksel olarak değerlendirilecektir.

Gerekli ölçümler tamamlandıktan sonra, hastaların rutin faz 1 periodontal tedavileri (diş taşı temizliği ve oral hijyen eğitimi) tamamlanacaktır.

SORUMLULUKLARIM NEDİR?

Araştırma ile ilgili olarak; doktorunuzun aldığı sözlü anamnez sırasında net ve doğru bilgiler vermeniz gerekmektedir. Kullandığınız ilaçlar ve mevcut sağlık durumunuzla ilgili olarak araştırmacıyı mutlaka bilgilendirmeniz gerekmektedir. Bu koşullara uymadığınız durumlarda araştırmacı sizi uygulama dışı bırakabilme yetkisine sahiptir.

KATILIMCI SAYISI NEDİR?

Araştırmada yer alacak gönüllülerin sayısı 45'dir. Bu gönüllüler meme kanseri evre II,III,IV olmak üzere 15 hasta olacak şekilde 3 gruba ayrılacaktır.

KATILIMIM NE KADAR SÜRECEKTİR?

Bu araştırmada yer almanız için öngörülen süre; klinik parametreleri kapsayacak şekilde 1 seans olacaktır. Periodontal muayeneniz yapıldıktan sonra, gerekli ölçümler yapılacaktır. Sonrasında gerekli periodontal tedavileriniz tamamlanacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI YARAR NEDİR?

Bu çalışmada, toplumda sık görülen periodontal hastalık ile kadınlarda en sık görülen kanser tipi olan meme kanseri arasındaki ilişki incelenerek; kansere yönelik uygulanan tedavilerin periodontal sağlığa olan etkisi ya da tam tersi araştırılacak ve periodontal sağlığa yönelik mevcut tedavi protokollerinin geliştirilmesi ya da yeni destek tedaviler geliştirilmesinde faydalı olabilecektir.

Bireysel olarak bu araştırmaya katılmanız size uygulanacak mevcut tedavilerde bir farklılığa sebep olmayacak ve fayda sağlamayacaktır.

ÇALIŞMAYA KATILMA İLE BEKLENEN OLASI RİSKLER NEDİR?

Size bu araştırma için herhangi bir ilaç uygulaması ya da tedavi protokolü uygulanmayacaktır.

Yapılacak klinik muayene ve ölçümlerinin ve laboratuvar taramalarının size bir zararı söz konusu değildir.

ARAŞTIRMA SÜRECİNDE BİRLİKTE KULLANILMASININ SAKINCALI OLDUĞU BİLİNER İLAÇLAR/BESİNLER NELERDİR?

Çalışma sürecinde kullanılması sakıncalı olan herhangi bir ilaç bulunmamaktadır.

HANGİ KOŞULLARDA ARAŞTIRMA DIŞI BIRAKILABİLİRİM?

Alınan anamnez sırasında çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olmadığınız takdirde, çalışmadan çıkarılacaksınız.

DİĞER TEDAVİLER NELERDİR?

Size çalışma için herhangi bir tedavi uygulanmayacaktır. Ancak klinik muayene ve ölçümlerin, laboratuvar taramalarının tamamlanmasının ardından, periodontal hastalık teşhisinize uygun olarak ihtiyacınız olan tedavi protokolleri bölümümüzdeki araştırmacı hekiminiz veya diğer hekimlerimiz tarafından tamamlanacaktır.

HERHANGİ BİR ZARARLANMA DURUMUNDA YÜKÜMLÜLÜK/SORUMLULUK KİMDEDİR VE NE YAPILACAKTIR?

Araştırmaya bağlı bir zarar söz konusu olduğunda, bu durumun tedavisi sorumlu araştırmacı tarafından yapılacak, ortaya çıkan masraflar Ayşin Tunç tarafından karşılanacaktır.

Araştırma konusuyla ilgili ve siz gönüllünün araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler elde edildiği takdirde, siz gönüllü veya yasal temsilciniz zamanında bilgilendirilecektir.

ARAŞTIRMA SÜRESİNCE ÇIKABİLECEK SORUNLAR İÇİN KİMİ ARAMALIYIM?

Uygulama sonrası, gebe olduğunuzu veya başka bir sistemik sağlık probleminiz olduğunu öğrenmeniz durumunda Sorumlu Araştırmacıyı bilgilendirmek için, araştırma hakkında ek bilgiler almak için ya da çalışma ile ilgili herhangi bir sorun, istenmeyen etki ya da diğer rahatsızlıklarınız için 0377 123 45 67 no lu telefonda Dt. Ayşin TUNÇ' a başvurabilirsiniz.

ÇALIŞMA KAPSAMINDAKİ GİDERLER KARŞILANACAK MIDIR?

Yapılacak her tür tetkik, fizik muayene ve diğer araştırma masrafları size veya güvencesi altında bulunduğunuz resmi ya da özel hiçbir kurum veya kuruluşa ödetilmeyecektir.

ÇALIŞMAYI DESTEKLEYEN KURUM VAR MIDIR?

Çalışmayı destekleyen bir kurum yoktur.

ÇALIŞMAYA KATILMAM NEDENİYLE HERHANGİ BİR ÖDEME YAPILACAK MIDIR?

Bu araştırmada yer almanız nedeniyle size hiçbir ödeme yapılmayacaktır.

ARAŞTIRMAYA KATILMAYI KABUL ETMEMEM VEYA ARAŞTIRMADAN AYRILMAM DURUMUNDA NE YAPMAM GEREKİR?

Bu araştırmada yer almak tamamen sizin isteğinize bağlıdır. Araştırmada yer almayı reddedebilirsiniz ya da herhangi bir aşamada araştırmadan ayrılabilirsiniz; reddetme veya vazgeçme durumunda bile sonraki bakımınız garanti altına alınacaktır. Araştırmacı, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun olmadığınız takdirde isteğiniz dışında ancak bilginiz dahilinde sizi araştırmadan çıkarabilir. Bu durumda, yine de sonraki ihtiyacınız olan tedavi protokollerinin uygulanması garanti altına alınacaktır.

Araştırmanın sonuçları bilimsel amaçla kullanılacaktır; çalışmadan çekilmeniz ya da araştırmacı tarafından çıkarılmanız durumunda, sizle ilgili tıbbi veriler de gerekirse bilimsel amaçla kullanılabilir.

KATILMAMA İLİŞKİN BİLGİLER KONUSUNDA GİZLİLİK SAĞLANABİLECEK MİDİR?

Size ait tüm tıbbi ve kimlik bilgileriniz gizli tutulacaktır ve araştırma yayınlsa bile kimlik bilgileriniz verilmeyecektir, ancak araştırmanın izleyicileri, yoklama yapanlar, etik kurullar ve resmi makamlar gerektiğinde tıbbi bilgilerinize ulaşabilir. Siz de istediğinizde kendinize ait tıbbi bilgilere ulaşabilirsiniz.

ALINAN BİYOLOJİK MATERYALLERİM NE AMAÇLA KULLANILACAK VE NERDE İNCELENECEK?

Sizden herhangi bir biyolojik materyal alınmayacaktır.

“Meme Kanseri Tanısıyla Takip Edilen ve Antihormonal Tedavi Uygulanan Kadınlarda Klinik Periodontal Durum ve Serum Tümör Belirteçleri Arasındaki İlişkilerin Değerlendirilmesi” araştırması için alınan biyolojik ölçümlerimin:

- ☐ Sadece yukarıda bahsi geçen araştırmada kullanılmasına izin veriyorum
- ☐ İleride yapılması planlanan tüm araştırmalarda kullanılmasına izin veriyorum
- ☐ Hiçbir koşulda kullanılmasına izin vermiyorum

Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmaya başlanmadan önce gönüllüye verilmesi gereken bilgileri gösteren 5 sayfalık metni okudum ve sözlü olarak dinledim. Aklıma gelen tüm soruları araştırmacıya sordum, yazılı ve sözlü olarak bana yapılan tüm açıklamaları ayrıntılarıyla anlamış bulunmaktayım. Çalışmaya katılmayı isteyip istemediğime karar vermem için bana yeterli zaman tanındı. Bu koşullar altında, bana ait tıbbi bilgilerin gözden geçirilmesi, transfer edilmesi ve işlenmesi konusunda araştırma yürütücüsüne yetki veriyor ve söz konusu araştırmaya ilişkin bana yapılan katılım davetini hiçbir zorlama ve baskı olmaksızın büyük bir gönüllülük içerisinde kabul ediyorum ve istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Bu formu imzalamakla yerel yasaların bana sağladığı hakları kaybetmeyeceğimi biliyorum.

Bu formun imzalı ve tarihli bir kopyası bana verildi.

GÖNÜLLÜNÜN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

VELAYET VEYA VESAYET ALTINDA BULUNANLAR İÇİN VELİ VEYA VASİNİN		İMZASI
ADI & SOYADI		
ADRESİ		
TEL. & FAKS		
TARİH		

ARAŞTIRMA EKİBİ DIŞINDAN YETKİN BİR HEKİM		İMZASI
ADI & SOYADI		
TARİH		

GEREKTİĞİ DURUMLARDA TANIK		İMZASI
ADI & SOYADI		
GÖREVİ		
TARİH		

8.2. EK 2. Hasta Demografik ve Davranışsal Özellikleri Veri Formu

KTÜ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ

PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

“Meme Kanseri Tanısıyla Takip Edilen ve Antihormonal Tedavi Uygulanan Kadınlarda
Klinik Periodontal Durum ve Serum Tümör Belirteçleri Arasındaki İlişkinin
Değerlendirilmesi”

Adlı Tez Çalışması Hasta Veri Toplama Formu

Prof.Dr.Esra BALTACIOĞLU

Arş.Gör.Dt.Ayşin Tunç

Hasta Demografik ve Davranışsal Özellikleri Veri Formu

Tarih:

1. Ad-Soyad:

2. Yaş:

3. Eğitim Durumu:

- ☐ İlköğretim
- ☐ Lise
- ☐ Üniversite
- ☐ Yüksek lisans

4. Gelir Düzeyi:

- ☐ Asgari ücret altı
- ☐ Asgari ücret
- ☐ Asgari ücretin 2 katı
- ☐ Asgari ücret $\geq$ 3 katı

5. Medeni Durum:

- ☐ Evli
- ☐ Bekar

6. Sağlık Güvencesi:

7. Bifosfanat Kullanımı

- ☐ Var
- ☐ Yok

8. Diyabetes Mellitus

- ☐ Var
- ☐ Yok

9. Varsa Eşlik eden Sistemik Rahatsızlıklar ve Kullanılan İlaçlar:

- ☐ Var (Belirtiniz)
- ☐ Yok

10. Sigara kullanımı:

- ☐ Şu anda kullanıyor
- ☐ Geçmişte kullandı
- ☐ Hiç kullanmadı

11. Alkol kullanımı:

- ☐ Var
- ☐ Yok

12. Son Diş Hekimi Ziyareti:

- ☐ 6 ay içinde
- ☐ 6 aydan daha uzun süre önce

13. Son Diş Hekimi ziyaretinin nedeni:

- ☐ Kontrol
- ☐ Acil Tedavi
- ☐ Planlanmış Tedavi

14. Diş Fırçalama Sıklığı:

- ☐ Günde 2 kere
- ☐ Günde 1 kere
- ☐ Birkaç günde 1 kere
- ☐ Hiç diş fırçalamama

15. Diş ipi Kullanımı Sıklığı:

- ☐ Her gün
- ☐ Birkaç günde 1 kere

- ☐ Bazen
- ☐ Hiç diş ipi kullanmama

16. Meme kanseri tanısının konulduğu zamanki hasta yaşı:

17. Ne kadar süredir meme kanseri tanısı ile takip edildiği:

18. Meme kanseri evresi:

19. Hangi Antihormonal Tedavi Yöntemi Uygulandığı:

- ☐ Östrojen Reseptör Antagonisti
- ☐ Aromataz İnhibitörü

20. Östrojen reseptör antagonisti veya aromataz inhibitörünü ne kadar süredir kullandığı (ay olarak):

21. Önceki Kemoterapi Öyküsü:

- ☐ Var
- ☐ Yok

22. Önceki Radyoterapi Öyküsü:

- ☐ Var
- ☐ Yok

8.3. EK 3. Hasta Periodontal Muayene Formu

KTÜ DİŞ HEKİMLİĞİ FAKÜLTESİ PERİODONTOLOJİ ANABİLİM DALI

“Meme Kanseri Tanısıyla Takip Edilen ve Antihormonal Tedavi Uygulanan Kadınlarda
Klinik Periodontal Durum ve Serum Tümör Belirteçleri Arasındaki İlişkinin
Değerlendirilmesi”

Adlı Tez Çalışması Hasta Muayene Formu

Prof.Dr.Esra BALTACIOĞLU

Arş.Gör.Dt.Ayşin Tunç

Hastanın Adı-Soyadı:

Tarih:

Yaşı:

Telefon:

Mesleği:

Adres:

KLİNİK PERİODONTAL MUAYENE:

SONDALAMA CEP DERİNLİĞİ:

ÜST ÇENE	B														
	P														
ALT ÇENE		7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
	L														
	B														

KLİNİK ATAÇMAN DÜZEYİ:

ÜST ÇENE	B														
	P														
ALT ÇENE		7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
	L														
	B														

SONDLAMADA KANAMA İNDEKSİ:

ÜST ÇENE	B														
	P														
ALT ÇENE		7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
	L														
	B														

GİNGİVAL İNDEKSİ:

ÜST ÇENE	B														
	P														
ALT ÇENE		7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
	L														
	B														

PLAK İNDEKSİ:

ÜST ÇENE	B														
	P														
ALT ÇENE		7	6	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	6	7
	L														
	B														



8.4. EK 4. Ağız Sağlığıyla İlişkili Yaşam Kalitesinin Değerlendirildiği Anket Soruları

1. Dişlerinizin sağlığını nasıl tarif edersiniz?

2. Diş etlerinizin sağlığını nasıl tarif edersiniz?

(1. ve 2. Sorular için: Cevaplar 1 = Kötü, 2 = Orta, 3 = İyi, 4 = Çok iyi, 5 = Mükemmel arasında değişmektedir)

3. Ağız sağlığınız sizin için ne kadar önemlidir?

(1 = Az önemli, 2=Orta derecede önemli, 3 = Çok önemli arasında değişmektedir)

4. Sizce ne kadar tükürüğünüz var?

(1 = çok az tükürük, 2= az, 3=orta, 4=iyi, 5 = Mükemmel miktarda tükürük arasında değişmektedir)

5. Diş eti hastalığınızın olabileceğini düşünüyor musunuz? (diş eti şişmeleri, diş eti çekilmeleri, enfekte diş etleri veya diş kayıpları)

☐ Evet

☐ Hayır

6. Geçtiğimiz ay içinde diş fırçalama sırasında diş etlerinizde kanama fark ettiniz mi?

☐ Evet

☐ Hayır

7. Diş etlerinizde şişlik fark ettiniz mi? Geçtiğimiz ay içinde diş etiniz şişmiş görünüyor muydu?

☐ Evet

☐ Hayır

8. Dişlerinizi herhangi bir hasara (çürük, travma vb) bağlı olmaksızın kendiliğinden kaybettiniz mi?

☐ Evet

☐ Hayır

9. Daha önce diş taşı temizliği yaptırdınız mı?

☐ Evet

☐ Hayır

10. Sizce diş eti çekilmeleriniz var mı?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

11. Daha önce bir diş hekimi tarafından dişlerinizin etrafındaki kemikte kayıplar görüldüğü söylendi mi?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

12. Son 3 ay içerisinde normal görünmeyen bir diş fark ettiniz mi?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

13. Geçen ay içinde diş etlerinizde bir haftadan fazla süren ağrılı bölgeler oldu mu?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

14. Sıcak, soğuk veya tatlıya duyarlı dişleriniz var mı?

- ☐ Evet
- ☐ Hayır

9. ETİK KURUL ONAYI



T.C.
KARADENİZ TEKNİK ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
KTÜ TIP FAKÜLTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL
BAŞKANLIĞI

Sayı : 24237859- 470
Konu: Etik Kurul onay belgesi

17.07.2020

Sayın; Prof. Dr. Esra BALTACIOĞLU
Periodontoloji ABD.

“Meme Kanseri Tanısıyla Takip Edilen ve Antihormonal Tedavi Uygulanan Kadınlarda Klinik Periodontal Durum ve Serum Tümör Belirteçleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi” başlıklı etik kurul 2020/75 protokol numaralı çalışma önerisi raportör ve etik kurul görüşleri doğrultusunda; tıbbi etik açıdan uygun olduğuna karar verilmiştir.

Bilginizi ve gereğini rica ederim.

Prof. Dr. Faruk AYDIN
Etik kurul Başkanı

Ek: 1 adet onay belgesi

61080 – Trabzon / TÜRKİYE

Tel: +90 (462) 377 5403

Faks: +90(462)325 2270

Elektronik Ağ: www.ktu.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi İçin İrtibat
Şerafettin YILMAZ
e posta:
serafettinyilmaz@ktu.edu.tr

ÖZGEÇMİŞ

KİŞİSEL BİLGİLER

Soyadı, Adı : TUNÇ, Ayşin
Uyruğu : Türkiye Cumhuriyeti
Doğum Tarihi ve Yeri
Telefon (İş)
E-Posta
Yazışma Adresi (İş)

EĞİTİM BİLGİLERİ

Derece	Mezun Olduğu Kurumun Adı	Mezuniyet Yılı
Doktora/Uzmanlık	KTÜ Diş Hekimliği Fakültesi	2021
Lisans	Kırıkkale Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi	2013
Lise	Kırıkkale Atatürk Anadolu Lisesi	2007

AKADEMİK/MESLEKİ DENEYİMİ

Görevi	Kurum	Süre (Yıl -Yıl)
1. Diş Hekimi	Pervari Devlet Hastanesi	2014-2015

YABANCI DİL

İngilizce

UZMANLIK ALANI

Periodontoloji

