

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KRONİK PERİODONTİTİ OLAN HASTALARDA
KANSER İNSİDANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doç. Dr. Ömer DİZDAR

Kanser Epidemiyolojisi Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Ankara

2017

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**KRONİK PERİODONTİTİ OLAN HASTALARDA
KANSER İNSİDANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Doç. Dr. Ömer DİZDAR

Kanser Epidemiyolojisi Programı

YÜKSEK LİSANS TEZİ

Tez Danışmanı

Prof. Dr. Mutlu HAYRAN

Ankara

2017

Kronik Periodontiti Olan Hastalarda Kanser İnsidansının Değerlendirilmesi**Doç. Dr. Ömer Dizdar**

Bu çalışma 13/06/2017 tarihinde jürimiz tarafından "Kanser Epidemiyolojisi Programı" nda yüksek lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

İMZA

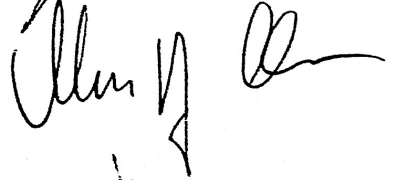
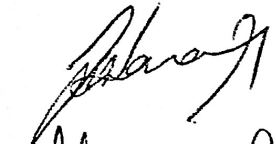
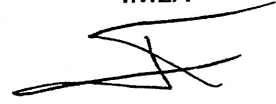
Jüri Başkanı: Prof. Dr. İsmail Çelik
Hacettepe Üniversitesi

Tez Danışmanı: Prof. Dr. K. Mutlu Hayran
Hacettepe Üniversitesi

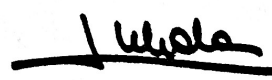
Üye: Prof. Dr. Mustafa Erman
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Saadettin Kılıçkap
Hacettepe Üniversitesi

Üye: Prof. Dr. Berna Öksüzoğlu
Dr. A. Y. Onkoloji EAH



Bu tez Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

19 Haziran 2017

Prof. Dr. Diclehan Orhan
Enstitü Müdürü

YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Tezimin/Raporumun tamamı dünya çapında erişime açılabilir ve bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir.

(Bu seçenekle teziniz arama motorlarında indekslenebilecek, daha sonra tezinizin erişim statüsünün değiştirilmesini talep etmeniz ve kütüphane bu talebinizi yerine getirirse bile, teziniz arama motorlarının önbelleklerinde kalmaya devam edebilecektir)

Tezimin/Raporumuntarihine kadar erişime açılmasını ve fotokopi alınmasını (İç kapak, Özet, İçindekiler ve Kaynakça hariç) istemiyorum.

(Bu sürenin sonunda uzatma için başvuruda bulunmadığım takdirde, tezimin/raporumun tamamı her yerden erişime açılabilir, kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisi alınabilir)

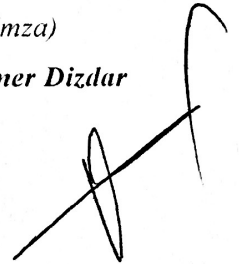
Tezimin/Raporumun.....tarihine kadar erişime açılmasını istemiyorum ancak kaynak gösterilmek şartıyla bir kısmı veya tamamının fotokopisinin alınmasını onaylıyorum.

Serbest Seçenek/Yazarın Seçimi

21/06/2017

(İmza)

Ömer Dizdar



ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığım verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında zgn olduğunu, Prof. Dr. Mutlu Hayran danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.



Doç. Dr. Ömer DİZDAR

TEŐEKKÖR

Bu çalıőmanın planlanması, hazırlanması ve yűrűtűlmesi aőamasındaki katkıları nedeniyle baőta tez danıőmanım olan Prof. Dr. Mutlu Hayran'a, Diő Hekimlięi Fakűltesi Periodontoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Ezel Berker ve Doç. Dr. Abdullah Cevdet Akman'a, İç Hastalıkları Anabilim Dalı araőtırma gűrevlisi Dr. Deniz Can Gűven'e teőekkűr ederim.

ÖZET

Dizdar, Ö. KRONİK PERİODONTİTİ OLAN HASTALARDA KANSER İNSİDANSININ DEĞERLENDİRİLMESİ. HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ, KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ PROGRAMI YÜKSEK LİSANS TEZİ. ANKARA, 2017.

Periodontitis ile çeşitli kanserler arasındaki ilişki geçmişte bazı çalışmalarda gösterilmiştir. Bu kanserlerin başında baş-boyun kanserleri, özefagus kanseri, akciğer, pankreas ve meme kanserleri ve non-Hodgkin lenfoma gelmektedir. Ancak bu konuda yapılmış çalışmaların sonuçları çelişkilidir çünkü çalışmalarda periodontal hastalık tanı kriterleri (hastanın kendi beyanı ya da diş hekimi tanı periodontal hastalık), eşlik eden diğer faktörlerin analizi gibi metodolojik farklılıklar sonuçlardaki bu çelişkilere neden olabilmektedir. Bu çalışmada ileri derece periodontiti olan hastalarda kanser sıklığı belirlendi ve elde edilen veriler Türk Kanser Kayıt Veri Tabanı 2013 yılı verileri ile karşılaştırılarak bu hastaların kanser riskinin genel topluma kıyasla artmış olup olmadığı araştırıldı. Çalışmamıza 2002-2009 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda, tecrübeli bir periodontist tarafından orta-ileri derece periodontitis tanısı konmuş olan hastalar dahil edildi. Periodontitis tanısı aldıktan sonra takip sürecinde hastanın kanser tanısı alıp almadığı hasta dosyasından ve hastane otomasyon sisteminden araştırıldı. Periodontitis tanısından önce kanser tanısı almış olanlar ve 35 yaşın altındaki hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Yaş ve cinsiyete spesifik kanser insidansları Türk Kanser Kayıt Veritabanı 2013 yılı verilerinden elde edildi. Standardize insidans oranı (SIR), belirli bir yaş ve cinsiyet grubunda gözlenen kanserli olgu sayısının, beklenen sayıya bölünmesiyle hesaplandı. Orta ileri derece periodontiti olan 280 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların %54'ü kadındı ve ortalama yaşı 49,6 idi. Ortalama takip süresi 12 yıldır. İzlemde 25 yeni kanser olgusu tespit edildi. En sık gözlenen kanserler kadınlarda meme kanseri (13 olgunun 5'i), erkeklerde ise prostat, akciğer ve hematolojik kanserler (her bir kanser 12 olgunun 3'ünde) olarak bulundu. Periodontiti olan hastaların kanser riski benzer yaş ve cinsiyet gruplarında kıyaslandığında genel toplum verilerine kıyasla %77 daha yüksek bulundu (SIR 1,77, 95% CI 1,17-2,58, p=0,004). Periodontiti olan kadınlarda meme kanseri riski anlamlı olarak daha yüksek bulundu (SIR 2,4, 95% CI 0,88-5,33). Yine erkeklerde prostat kanseri (SIR 3,75, 95% CI 0,95-10,21) ve hematolojik kanser riskleri (SIR 6,97, 95% CI 1,77-18,98) benzer yaş ve cinsiyet gruplarındaki genel toplum verilerine kıyasla daha yüksek bulundu. Bu çalışmada ciddi periodontitis varlığının, artmış meme kanseri, prostat kanseri ve hematolojik kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Sebep-sonuç ilişkisini ortaya koyabilmek için buna yönelik planlanmış yeni çalışmalar gereklidir.

Anahtar kelimeler: Periodontitis, kanser riski, meme kanseri, lenfoma, prostat kanseri

ABSTRACT

Dizdar, O. EVALUATION OF CANCER INCIDENCE IN PATIENTS WITH CHRONIC PERIODONTITIS. HACETTEPE UNIVERSITY GRADUATE SCHOOL OF HEALTH SCIENCES. CANCER EPIDEMIOLOGY PROGRAM MASTER'S THESIS, ANKARA, 2017. Previous studies have noted possible associations between periodontitis and the risk of various cancers, particularly head and neck cancers, esophageal cancer, lung cancer, pancreatic cancer, breast cancer and non-Hodgkin lymphoma. However, the differences in the design of such studies with respect to the definition of periodontal disease (self-reported data by the patients vs. dentist diagnosed), adjustment for confounding factors, and constitution of study groups lead to variations in the results. We herein assessed cancer risk in a cohort of patients with severe periodontitis and we compared the age- and gender-standardized incidence rates with corresponding figures from Turkish National Cancer Registry (TNCR). Patients diagnosed with severe periodontitis by an experienced periodontist team between 2002 and 2009 were identified from the hospital registry. Data on the diagnosis of any cancer after periodontitis were collected from patient files and oncology hospital registries where available. Patients younger than 35 years of age and those with a prior cancer diagnosis were excluded. TNCR 2013 data were used for age- and gender-specific incidence rates. The standardized incidence ratio (SIR) was calculated by dividing the number of observed cases by the number of expected cases. A total of 280 patients with severe periodontitis were included. Median age was 49.6 and 54% of the cases were females. Median follow-up was 12 years. Twenty-five new cancer cases were observed on follow-up. The most common cancer was breast cancer in females (5/13 patients) and prostate, lung and hematological cancers (each in 3/12 patients) in males. Patients with periodontitis had 77% increased risk of cancer compared with the expected counts at the corresponding age and sex group. (SIR 1.77, 95% CI 1.17-2.58, $p=0.004$). Women with periodontitis had significantly higher risk of breast cancer (SIR 2.4, 95% CI 0.88-5.33) and men with periodontitis had significantly higher risk of prostate cancer (SIR 3.75, 95% CI 0.95-10.21) and hematological cancers (SIR 6.97, 95% CI 1.77-18.98). Although showing a casual association necessitates further investigation, our results support that severe periodontitis increased the risk of hematological cancer, breast cancer, and prostate cancer.

Key words: Periodontitis, breast cancer, lymphoma, prostate cancer, cancer risk

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYIMLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN SAYFASI	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
TABLolar DİZİNİ	xii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Ülkemizde ve dünyada kanser sıklığı ve ölüm oranları	2
2.2. Kanser etiyojisi	2
2.3. Kronik inflamasyon ve kanser	3
2.4. Periodontitis sistemik hastalık ilişkisi	5
2.5. Periodontitis kanser ilişkisi	7
2.6. Patogenez	8
2.6.1. Mikroorganizmaların direk toksik etkileri	8
2.6.2. İnflamasyon yoluyla indirek etki	9
2.6.3. Diğer karsinojenlere karşı kolaylaştırıcı etki	9
2.6.4. Diğer etkiler	10
3. HASTALAR ve YÖNTEM	11
3.1. İstatistiksel analiz	11
4. BULGULAR	13
5. TARTIŞMA	17
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	21
7. KAYNAKLAR	
8. EKLER	
Ek 1: Çalışma için alınan Etik Kurul onayı	
9. ÖZGEÇMİŞ	

SİMGELER VE KISALTMALAR

CRP	C-reactive protein
DNA	Deoksiribonükleik asit
GA	Güven aralığı
HIF1a	Hypoxia inducible factor 1- alpha
HPV	Human Papilloma Virus
IL-6	Interleukin 6
NF-KB	Nuclear Factor kappa B
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
NSAID	Non-steroidal anti-inflamatuar ilaç
PCR	Polymerase chain reaction
STAT3	Signal transducer and activator of transcription 3
TNF-alfa	Tumor necrosis factor-alfa

ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Sağlıklı periodondal doku (a) ve ciddi periodontitisli bir olgu (b)	5

TABLolar

Tablo		Sayfa
2.1.	Kronik enfeksiyon/inflamasyon ile ilişkili kanserler	5
4.1.	Periodontitis tanısı sonrasında ortaya çıkan yeni kanser olguları ve kanser ortaya çıkana kadar geçen süre	14
4.2.	Gözlenen ve beklenen kanserli olgu sayılarının Yaş grubu ve cinsiyete göre sınıflandırılmış tablosu. (12 yıllık takip süresi sonucunda kümülatif insidans, yıllık insidansın ortanca takip süresi olan 12 ile çarpılması sonucu bulunmuştur. Kanser insidansının bu periyotta değişme göstermediği varsayılmıştır)	15
4.3.	Periodontitisi olan hastalarda tüm kanserler ve bazı spesifik kanserler için relatif riskler ve güven aralıkları	16

1. GİRİŞ

Periodontitis dişeti ve dişi çevreleyen diğer destek dokuların inflamasyonudur. Periodontitisin ateroskleroz, diyabet, kronik karaciğer hastalığı, osteoporoz, romatoid artrit gibi sistemik hastalıklarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Hem kronik inflamasyonun etkisi hem de periodontitise neden olan patojen bakterilerin kendilerinin ya da salgıladıkları bazı virülans faktörleri bu hastalıkların patogenezinde rol oynadığı ne sürülmektedir. Periodontitis ile oral kavite-baş boyun kanserlerinin ilişkili olduğuna dair 10 yıl öncesine dayanan bazı çalışmalar vardır. Son yıllarda periodontitis ile meme kanseri, prostat kanseri, akciğer kanseri gibi bazı uzak bölge kanserlerinin de ilişkili olabileceğine dair veriler elde edilmiştir ancak çalışmalardaki hasta özelliklerinin, periodontitis tan kriterlerinin ve analiz edilen karıştırıcı faktörlerin farklı olması nedeniyle, çalışmaların sonuçları da farklılıklar göstermiştir. Bu çalışmada bir periodontist tarafından ciddi periodontitis tanısı alan hastalarda kanser sıklığının belirlenmesi ve bu sıklıkların Türkiye Kanser Kayıt Sistemi verileriyle karışlaştırılarak ciddi periodontitis varlığının kanser riskinde artışa neden olup olmadığının belirlenmesi amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ülkemizde ve dünyada kanser sıklığı ve ölüm oranları

Kanser günümüzde en önemli sağlık problemlerinden biridir. Halen dünyada her yıl yeni 14 milyon, ülkemizde ise 160,000 kişi kanser tanısı almaktadır. Ölüm oranlarına bakıldığında ise dünyada yılda bir milyon kişi ülkemizde ise 77,000 kişi kanser nedeniyle hayatını kaybetmektedir. Kanser insidansının bu şekilde devam edeceği varsayılırsa 2030 yılında yıllık 22 milyon yeni kanser olgusu tanı alacağı öngörülmektedir. Dünya kanser istatistiklerine göre kanser, ölüm nedenleri arasında dünyada ilk sırada ülkemizde ise kardiyovasküler hastalıklardan sonra ikinci sıradadır. Türkiye’de 2014 yılında yaşa standardize kanser hızı erkeklerde yüz binde 246,8 kadınlarda ise yüz binde 173,6’dır. Toplamda kanser insidansı ise yüz binde 210,2’dir. Hem sıklığı hem de mortalitesi ve morbiditesi göz önüne alındığında kanser ülkemizde çok önemli bir halk sağlığı sorunudur. Son 5 yıl verileri değerlendirildiğinde; istatistiksel açıdan kanser sıklığında herhangi bir değişiklik olmadığı görülmektedir (1, 2).

Ülkemizde en sık görülen kanserler erkeklerde akciğer, prostat, mesane, kolorektal ve mide kanseri, kadınlarda ise meme, tiroid, kolorektal, mide ve rahim kanseridir. Kansere bağlı ölüm nedenlerine bakıldığında ise erkeklerde akciğer kanseri kadınlarda ise meme kanseri, kansere bağlı ölümlerin en sık nedenleridir (2).

2.2. Kanser etiyolojisi

Kanser multifaktöriyel bir hastalıktır. Hem genetik hem de çevresel nedenler kansere neden olabilir. Birçok gen kanser gelişiminde rol oynar. Onkogenler, hücre çoğalmasını uyaran genler olup kanser sürecinde fazlaca aktif olan genlerdir. Tümör baskılayıcı genler ise normalde hücre çoğalmasını baskılayıp farklılaşmayı uyaran

genler olup kanser sürecinde genelde inaktif hale geçerler. DNA tamir genlerindeki problemler DNA hasarlarının onarılamamasına, bu da hem onkogenleri hem de tümör baskılayıcı genleri etkileyen hipermutant bir genotipe ve dolayısıyla kansere yol açabilmektedir. Bu kazanılmış genetik değişiklikler normal hücre homeostazını bozar, hücre bölünmesi ve apoptozis üzerindeki sıkı denetimi olumsuz etkiler ve malign fenotipin ortaya çıkmasına neden olur. Karsinogenez süreci genellikle çok basamaklı ve birden çok genin etkilendiği bir süreçtir (3).

Çevresel karsinojenler hücre DNA'sını etkileyerek kansere yol açan fiziksel (güneş ışığı), kimyasal (polisiklik aromatik hidrokarbonlar) ya da biyolojik (bakteriler, virüsler) ajanlardır.

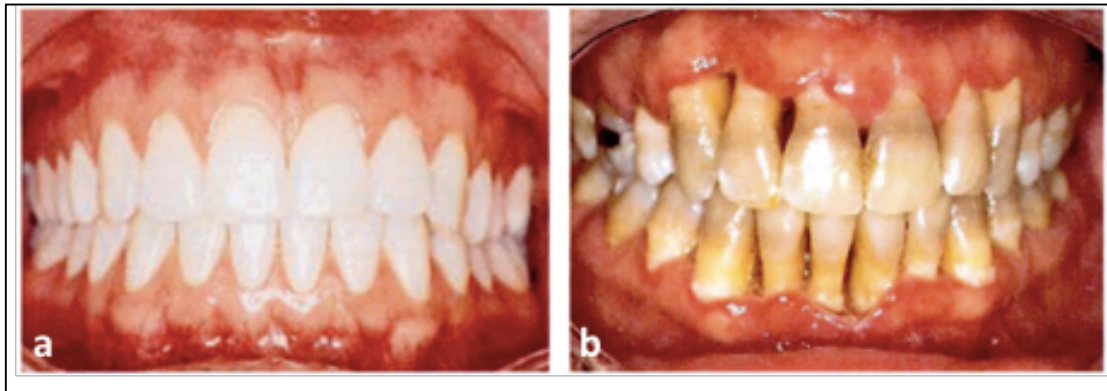
2.3. Kronik inflamasyon ve kanser

Kronik inflamasyonla kanserin ilişkisi uzun yıllardır bilinmektedir. İlk kez Rudolph Virchow tarafından meme kanserli dokularda lökosit infiltratlarının görülmesi ile inflamasyon-kanser ilişkisi gündeme gelmiştir. Virchow'un bu gözleminden günümüze kadar birçok epidemiyolojik, biyolojik ve moleküler çalışma inflamasyon-kanser ilişkisini net olarak ortaya konmuştur. Tüm kanserlerin yaklaşık %25'ine kronik inflamasyon, kronik enfeksiyon ya da her ikisinin birlikte neden olduğu düşünülmektedir (4, 5). Örneğin inflamatuvar barsak hastalıkları ile kolon kanseri ilişkisi, reflü özefajiti ile özefagus kanseri ilişkisi, kronik hepatit ile hepatoselüler karsinom ilişkisi en önemli örneklerdir. Ayrıca non-steroid anti-inflamatuvar ilaçların bazı kanserlerin riskini ve mortalitesini azaltması, inflamatuvar hücrelerin, sitokinlerin ve kemokinlerin neredeyse tüm tümörlerin mikroçevresinde bulunması, inflamasyonla ilişkili sinyal ileti yollarının onkogenik mutasyonlarla ilişkisi, inflamatuvar sitokinlerin tümör oluşumu ve metastazı ile ilişkisi yine kanser inflamasyon ilişkisini gösteren kanıtlardır. Asbest, talk, silika gibi karsinojenler kimyasal yapılarından bağımsız olarak vücutta inflamasyon oluşturabildikleri ölçüde karsinojendirler (6).

Kanser inflamasyon ilişkisi 2 farklı yolak üzerinden incelenebilir. Ekstresek yolak kanser riskini artıran inflamatuvar olaylar üzerinden tetiklenir, intrinsik yolak ise inflamasyon ve neoplaziye yol açan genetik değişiklikleri içerir. Örneğin papiller tiroid kanserinde aktive olan RET onkogeni hem malign transformasyonu başlatır, hem de koloni stimüle edici faktörler, interlökinler, siklooksijenaz 2, kemokinler ve adezyon moleküllerini içeren büyük bir inflamatuvar kaskadı başlatır (4). Dolayısıyla bir genetik olay, bir dış uyaran (enfeksiyon vs) olmaksızın hem karsinogenezi hem eşlik eden inflamasyonu başlatır ve yönetir. Ekstresek yolakta ise spesifik anatomik bölgelerdeki enfeksiyon ya da inflamatuvar olay karsinogenez sürecini başlatır. Her iki yolağın da buluşma noktası nuclear factor- κ B (NF- κ B), signal transducer and activator of transcription 3 (STAT3) ve hypoxia-inducible factor 1 α (HIF1 α) gibi bazı özel transkripsiyon faktörlerinin aktivasyonu ile sonuçlanır. Daha sonra bu faktörlerin etkisiyle lökositler, diğer inflamatuvar hücreler, sitokinler, stromal hücreler ve tümör hücrelerinden oluşan kanser-ilişkili inflamatuvar mikroçevre oluşmuş olur (7). İnflamatuvar medyatörler ve hücreler sadece karsinogenezin başlangıç döneminde değil, migrasyon, invazyon ve metastaz gibi ileri evrelerinde de önemli rol oynarlar. Öte yandan kronik inflamasyon her zaman kanserle ilişkili değildir, örneğin psöriyaziste çok yoğun ve kronik cilt inflamasyonu olmasına rağmen inflamatuvar hücrelerin natürü nedeniyle cilt kanseri riskinde bir artış olmaz. İnflamasyon aslında vücudun “yabancı” ya karşı savunma mekanizmasıdır ve kanserli hücreler de bağışıklık sistemi tarafından inflamasyon yolu ile elimine edilir. Ancak kanseri tetikleyen kötü inflamasyon ile kanseri engelleyen iyi inflamasyonun dengesi sürecin iyileşme yolunda mı kanser yolunda mı ilerleyeceğini belirler (4).

Tablo 2.1. Kronik enfeksiyon/inflamasyon ile ilişkili kanserler

İnflamatuar barsak hastalıkları	Kolon kanseri
Barret özefajiti	Özefagus kanseri
Kronik hepatit, hemokromatozis	Hepatoselüler karsinom
Kronik sistit	Mesane kanseri
Kronik HPV enfeksiyonu	Serviks, vulva, penis ve baş-boyun kanserleri
EBV	Burkitt lenfoma, Nazofarenks kanseri
HHV-8	Kaposi sarkoma

Şekil 2.1. Sağlıklı periodondal doku (a) ve ciddi periodontitisli bir olgu (b)

2.4. Periodontitis sistemik hastalık ilişkisi

Periodontitis dişeti ve dişi destekleyen yapıların destrüktif inflamatuvar hastalığıdır (Şekil 2.1). Dişi kaplayan mikrobiyal biyofilmin tetiklediği inflamasyon sonucu ortaya çıkar. Biyofilm, çeşitli bakterilerin polimerik bir matriks içerisinde gömülü olarak bulunduğu ve diş yüzeyine yapışık olarak bulunan plağa verilen isimdir. Bu ortamda bulunan bakteriler konakçının savunma sistemine karşı da

korunaklı durumdadırlar. Toplumda periodontitis sıklığı %30 düzeyindedir, ciddi periodontitis sıklığı ise %12'dir (8). Periodontal bakteriler çevrelerindeki hücrelerde inflamatuvar medyatörlerin salgılanmasına yol açan virülans faktörleri salgırlar. Bu şekilde oluşan inflamasyon sadece periodontal dokularda sınırlı kalmaz, sistemik dolaşıma geçen bakteriler ve inflamatuvar hücreler sistemik inflamasyona da yol açarlar. Periodontitisin kardiyovasküler hastalıklar, diyabet ve gebelik komplikasyonları ile ilişkisi bu sistemik etkileri üzerinden açıklanır (9). Diş fırçalama, yemek yeme gibi mikrotravmalar esnasında kana geçen bakteriler ve bakteri ürünleri/faktörleri uzak bölgelerde infektif endokardit gibi sekonder enfeksiyonlara neden olabilir. Örneğin karotis arteri aterom plaklarında PCR yöntemiyle bazı periodontal patojen bakterilerin varlığı gösterilmiştir. Her ne kadar ateroskleroz patogenezinde bu bakterilerin rolü tam olarak bilinmese de damar duvarında doku hasarına neden olup inflamatuvar bir süreç başlatabilecekleri düşünülmektedir (10).

Periodontal infeksiyon, sistemik inflamasyona da neden olur. İnflamasyonlu ve ülsere subgingival cep epitelinden kana geçen bakteriler genellikle retiküloendotelyal sistem tarafından dakikalar içinde ortadan kaldırılır, ancak az sayıda da olsa bazı bakteriler uzak bölgelere yerleşerek buradan virülans faktörlerini salgılamaya devam edebilir. Bu da CRP, serum amiloid A proteini, fibrinojen, kompleman proteinleri artışı, lökositoz, sitokin salınımı, immün kompleks oluşumu gibi olayları başlatır. Bu medyatörler periodontitis ile ilişkili olduğu diğer sistemik hastalıkların bağlantısını oluşturur (9, 10).

Son yıllarda birçok çalışmada periodontitisin bazı sistemik hastalıklarla ilişkisi gösterilmiştir. Bu ilişki daha çok kesitsel vaka kontrol çalışmalarında gösterilmiş olup sebep sonuç ilişkisi ortaya koymaya yönelik prospektif çalışmalar nadirdir. Ancak yine de birçok epidemiyolojik çalışma ve bunların meta-analizinde periodontitis ile koroner arter hastalığı ve inme (11), gebelik komplikasyonları (12), diyabet (13), kronik obstrüktif akciğer hastalığı ve pnömoni, kronik böbrek hastalığı, romatoid artrit, bilişsel bozukluklar, obezite, metabolik sendrom ve bazı kanserlerle ilişki olabileceğine dair veriler elde edilmiştir (14). Bu çalışmalarda metodolojik farklılıklar net bir sonuca ulaşmayı güçleştirmektedir. Örneğin periodontitis tanısı bazı

çalışmalarda sadece diş kaybı üzerinden tanımlanmış, bazılarında sadece periodontal hastalık tanımı kullanılmış, bazı çalışmalarda ise detaylı klinik değerlendirme (periodontal cep derinliği vs.) ve radyolojik olarak görülen alveolar kemik kaybı esas alınmıştır.

2.5. Periodontitis kanser ilişkisi

Kronik inflamasyonla kanser ilişkisi gösterildikten sonra kronik periodontitis ile kanser ilişkisini araştıran çalışmalar da yapılmaya başlamıştır. NHANES I çalışmasında periodontal indeks kullanılarak periodontitis tanısı konan kişilerde herhangi bir kanserden ölüm riskinin %55 daha yüksek olduğu gösterilmiştir (15). Michaud ve ark. tarafından bildirilen Health Professionals Follow up Study çalışmasında periodontal hastalığı olan erkeklerde kanser riskinin %14 (%95 GA %7-%22) daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Alt grup analizinde bu grupta akciğer, böbrek, pankreas ve hematolojik kanserlerin riskinde artış olduğu görülmüştür (16). Yine İsveç'te yapılan bir ikiz çalışmasında periodontal hastalık diş kaybı üzerinden tanımlanmış, bu çalışmada periodontal hastalığı olanlarda kanser riskinin %15 (%95 GA %1-%32) daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Erkeklerde kolon, pankreas, prostat kanserleri, kadınlarda ise rahim kanseri riskinin artmış olduğu bulunmuştur (17). Tayvan'da yapılan bir çalışmada kronik periodontitis varlığının kanser riskini %23 artırdığı gösterilmiştir (18). NHANES III çalışmasında periodontitis varlığı ile oral tümör gelişimi arasında, özellikle sigara içen kişilerde ilişki olduğu gösterilmiştir (19, 20). Yine başka bir çalışmada alveolar kemik kaybının dil kanseri ve baş boyun kanseri ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (21). Bu çalışmalarda, hastaların sigara ve alkol kullanımı ve HPV varlığı ile ilgili bilgiler eksik olduğu için sebep sonuç ilişkisini göstermek mümkün değildir. NHANES III'ün bir başka takip çalışmasında periodontitis varlığının sindirim sistemi kanserleri ile ilişkili olduğu, serumda *Porphyromonas gingivalis*'e karşı antikor varlığının da sindirim sistemi kanseri mortalitesi riskini artırdığı gösterilmiştir (22). Bu çalışmalarda metodolojik kısıtlılıklar vardır. Kanser gibi multifaktöriyel ve çok uzun sürede gelişen bir hastalıklarda, ilişkili diğer tüm faktörlerin kontrol edilmesi zordur. Hem periodontitis tanısı hem de kanser tanısı için kriterler ve takip süreleri standart olmayabilir ancak yine de eldeki

veriler periodontitis ile özellikle baş-boyun ve sindirim sistemi kanserleri arasında bir ilişki olabileceği görüşünü desteklemektedir.

2.6. Patogenez

Periodontitis kötü ağız hijyeni nedeniyle ortaya çıkar ancak ağız hijyeni kötü olan herkeste periodontitis görülmez. Konakçı bağışıklık sistemi ile ilgili bazı faktörler de periodontitis gelişiminde rol oynar. Diş plağının içerisinde farklı türlerde birçok bakteri bulunur. Bu bakterilerin oluşturduğu biyofilm, medikal tedaviye dirençlidir ve mekanik olarak temizlenerek ortadan kaldırılması gerekir. Bu bakterilere karşı salgılanan kemokinler, sitokinler, büyüme faktörleri nedeniyle o bölgede lokal bir inflamasyon oluşur. İnflamasyon ilerledikçe periodontal cep oluşumu ve alveolar kemik kaybına yol açar. Periodontal cep giderek derinleşir, bu cebi döşeyen epitel proliferer olur, bu epitelin altındaki bağ dokuda inflamasyon, fibrozis ve doku kaybı ortaya çıkar. Buradaki mikroorganizmalar ve inflamatuvar medyatörler tükürük ya da kan yoluyla uzak bölgelere ulaşır olumsuz etkilere neden olabilirler (8).

Periodontitisin ne şekilde kansere yol açtığı kesin olarak bilinmemektedir. Öne sürülen mekanizmalar şu şekildedir:

2.6.1. Mikroorganizmaların direk toksik etkileri:

Ağız içindeki mikroorganizmalar ve salgıladıkları bazı endotoksinler, enzimler ve metabolitler çevre hücrelerin DNA'sına zarar vererek mutasyonların oluşmasına ve karsinogenez sürecinin başlamasına neden olabilirler. Moleküler biyolojideki gelişmeler sayesinde yeni nesil dizileme gibi yeni yöntemlerin kullanıma girmesi, oral mikrobiyomun daha iyi karakterize edilebilmesini sağlamıştır. Ağızdaki bakteriler, konakçı ile bir immün-inflamatuvar denge halindedirler. Bazen bu denge *P. gingivalis* ya da *F.nucleatum* gibi bazı mikroorganizmalar tarafından bozulur (23). Bu disbiyotik ortam ve neden olduğu immün yanıt periodontal hastalığa neden olur. Bakteriler epiteli kolonize edebilme, nitrozaminler gibi karsinojen metabolitler üretebilme, prokarsinojenleri metabolize edip karsinojene dönüştürme ve mikroçevrede inflamasyonu tetikleme özellikleriyle karsinogeneze neden olabilir . *P. gingivalis*

epitel hücrelerini invaze edebilir ve keratinosit apoptozisini inhibe ettiği gösterilmiştir (24). Yine *P. Gingivalis*'in oral kanser hücrelerinde epitelyal belirteçlerin azalmasını ve hücrelerin epitel-mezenşimal geçiş fenotipi kazanmalarını sağladığı gösterilmiştir (25).

Deneyisel modellerde periodontal patojenlerden olan *P.gingivalis* ve *F.nucleatum*'un IL-6 / STAT 3 aksı üzerinden sinyal iletimini arttırdığı ve bu yolla oral yassı hücreli karsinom hücrelerinin büyümesini ve bölünmesini arttırdığı göstermiştir (23). Bakteriler tarafından oluşturulan reaktif oksijen ve azot bileşikleri de hücre hasarına neden olup kanser oluşumuna neden olabilir (26).

2.6.2. İnflamasyon yoluyla indirek etki

Kronik inflamasyon esnasında nötrofiller, makrofajlar, monositler, lenfositler, fibroblastlar gibi hücrelerden salgılanan reaktif oksijen radikalleri (hidrojen peroksit vs.) reaktif azot bileşikleri (nitrik oksit) diğer reaktif bileşikler ve matriks metalloproteazları, epitel hücrelerinde DNA hasarı ve mutasyonlara neden olabilirler. İnflamatuar hücreler tarafından salgılanan sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri tümör hücrelerin bölünmesini, migrasyonunu, anjiyogenezi artırıp apoptozisi engelleyebilir. NF-KB ve TNF-alfa gibi medyatörler kanser metastazını artırır, prostaglandin-E2 kolon kanserinde önemli rol oynar ve NSAID ile inhibisyonu polip ve kanser gelişimini azaltır (4, 5, 26).

2.6.3. Diğer karsinojenlere karşı kolaylaştırıcı etki

Periodontitis varlığında oluşan mukozal hasar diğer karsinojenlerin penetrasyonunu kolaylaştırabilir. Etanolden aldehit oluşumu kötü ağız hijyeni varlığında artmaktadır. Periodontal cepler HPV için rezervuar görevi görebilir. Periodontitis varlığında sigara, alkol ve diğer karsinojen patojenlerin tahribatı ve riski artabilir (8).

2.6.4. Diğer etkiler

Son olarak kronik periodontit varlığı konakçı bağışıklığının bu tür kronik enfeksiyonları eradike etmekte yetersiz olduğunun ve benzer şekilde belki tümör hücrelerine yönelik surveyans fonksiyonunda da yetersizlik olabileceğinin, yani bir tür immün yetersizliğin bir göstergesi olabilir.

3. HASTALAR ve YÖNTEM

Bu çalışma Hacettepe Üniversitesi Kanser Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı ve Hacettepe Üniversitesi Diş Hekimliği Fakültesi Periodontoloji Anabilim Dalı'nda yapıldı. Periodontoloji Anabilim Dalı kayıtlarından ciddi periodontitis tanısı almış olan hastalar belirlendi. Bu hastaların periodontitis tanısı aldıktan sonraki süreçte kanser tanısı alıp almadıkları hasta dosyalarından ve Hacettepe Onkoloji Hastanesi kayıtlarından araştırıldı. Periodontitis tanısı almadan önce kanser tanısı almış olan olgular ve 35 yaşın altındaki olgular çalışmaya dahil edilmedi. Yaş ve cinsiyete göre standardize kanser insidansları belirlendi. Yaş ve cinsiyet dışında, diğer potansiyel karıştırıcı faktörler için bir düzeltme uygulanamadı.

Periodontitis tanısı standart klinik ve görüntüleme parametreleriyle konuldu. Tüm hastalara periodontitise yönelik medikal tedavi uygulandı. Radyolojik olarak gösterilmiş interproksimal kemik kaybı, 2 mm'nin üzerinde klinik ataşman kaybı ve en az 2 bölgede persistan periodontal cep (≥ 5 mm) tespit edilen hastalara periodontal flep cerrahisi uygulandı.

3.1. İstatistiksel analiz

Yaş ve cinsiyete göre düzeltme yapıldıktan sonra standardize insidans hızları hesaplandı. Elde edilen hızlar 2013 yılına ait, Ulusal Kanser Veri-tabanından alınan yaş ve cinsiyete spesifik insidans hızları ile karşılaştırıldı. Periodontitis tanısı aldıktan sonra takipte kanser gelişen olguların sayısı "gözlenen kanserli olgu sayısı" olarak kaydedildi. Aynı zaman periyodunda Ulusal Kanser Kayıt Veritabanı verileri göz önüne alınarak bu grup hastada gelişmesi tahmin edilen kanserli olgu sayısı da "beklenen kanserli olgu sayısı" olarak kaydedildi. "Null hipotez" yaş ve cinsiyete göre standardize edilmiş insidans hızları arasında fark olmaması olarak belirlendi. Standardize insidans oranı (SIR), ilgili yaş ve cinsiyet grubunda belirli bir zaman periyodunda beklenen kanserli olgu sayısının gözlenen kanserli olgu sayısına

bölünmesi ile bulundu. Bu oranın 1.00 dan daha yüksek olduğu durumlarda “beklenenden daha fazla sayıda kanserli olgu olduğu gözlemlendi” şeklinde yorumlandı. Hesaplanan SIR değerinin %95 güven aralığı OpenEpi yazılımı kullanılarak hesaplandı. Diğer istatistiksel testler SPSS 13.0 (Şikago, IL) kullanılarak yapıldı. P değerinin 0,05’ten küçük olduğunda istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya ciddi periodontitis nedeniyle medikal ve cerrahi tedavi uygulanmış toplam 280 hasta dahil edildi. Hastaların %54'ü kadındı ve ortalama yaşı 49,6 idi. Ortalama takip süresi 12 yıldır. İzlemede 25 yeni kanser olgusu tespit edildi. Hastalarda tespit edilen kanser türleri ve sıklıkları, periodontitis tanısından bu kanserlerin gelişmesine kadar geçen süreler Tablo 4.1'de gösterildi. En sık gözlenen kanserler kadınlarda meme kanseri (13 olgunun 5'i), erkeklerde ise prostat, akciğer ve hematolojik kanserler (her bir kanser 12 olgunun 3'ünde) olarak bulundu. Periodontitis tanısı almadan önce kanser tanısı almış olan 3 hasta çalışmaya dahil edilmedi. Bu hastaların tanıları 1 hastada multipl myelom, 1 hastada meme kanseri ve 1 hastada cildin granüler hücreli tümörüdür.

Periodontitisi olan hastalara ait yaş ve cinsiyete göre standardize insidans hızları ve aynı yaş ve cinsiyet gruplarındaki Ulusal Kanser Kayıt Veri tabanına ait beklenen olgu sayıları Tablo 4.2'de gösterildi. Periodontitisi olan hastaların kanser riski benzer yaş ve cinsiyet gruplarında kıyaslandığında genel toplum verilerine kıyasla %77 daha yüksek bulundu (SIR 1,77, 95% CI 1,17-2,58, p=0.004). Alt grup analizinde farklı kanser tanıları almış olan hasta sayılarının düşük olması nedeniyle sadece 4 kanser grubunda SIR verileri hesaplandı, bu kanserler meme kanseri, akciğer kanseri prostat kanseri ve hematolojik kanserlerdir. Periodontitisi olan kadınlarda meme kanseri riski anlamlı olarak daha yüksek bulundu (SIR 2,4, 95% CI 0,88-5,33). Yine erkeklerde prostat kanseri (SIR 3,75, 95% CI 0,95-10,21) ve hematolojik kanser riskleri (SIR 6,97, 95% CI 1,77-18,98) benzer yaş ve cinsiyet gruplarındaki genel toplum verilerine kıyasla daha yüksek bulundu. Akciğer kanseri riski her iki grupta da benzerdi (Tablo 4.3).

TABLO 4.1. Periodontitis tanısı sonrasında ortaya çıkan yeni kanser olguları ve kanser ortaya çıkana kadar geçen süre.

Kanser türü	Yaş	Cinsiyet	Süre (Yıl)
Meme kanseri			
#1	36	Kadın	11
#2	36	Kadın	9
#3	63	Kadın	2
#4	53	Kadın	5
#5	54	Kadın	6
Akciğer kanseri			
#1	70	Erkek	8
#2	58	Erkek	8
#3	53	Erkek	2
#4	50	Kadın	7
Prostat kanseri			
#1	63	Erkek	8
#2	60	Erkek	7
#3	72	Erkek	3
Hematolojik kanserler			
#1	43	Erkek	12
#2	53	Kadın	12
#3	50	Erkek	2
#4	56	Erkek	10
Tiroid kanseri			
#1	52	Kadın	3
#2	58	Erkek	9
Over kanseri	47	Kadın	12
Mide kanseri	54	Erkek	4
Kanser türü	Yaş	Cinsiyet	Süre (Yıl)
Mesane kanseri	54	Erkek	7
Nörofibrom	61	Kadın	3
Matür kistik teratom	42	Kadın	1
Renal karsinom	52	Kadın	1
Epidermoid cilt kanseri	37	Kadın	9

TABLO 4.2. Gözlenen ve beklenen kanserli olgu sayılarının yaş grubu ve cinsiyete göre sınıflandırılmış tablosu. (12 yıllık takip süresi sonucunda kümülatif insidans, yıllık insidansın ortanca takip süresi olan 12 ile çarpılması sonucu bulunmuştur. Kanser insidansının bu periyotta değişme göstermediği varsayılmıştır)

	Yaş grubu	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79	TOPLAM
Erkek hastalar	Sayı	19	24	22	30	16	12	2	2	2	129
Tüm kanserler	Gözlenen	0	1	1	3	4	1	1	1	0	12
	Beklenen	0.16	0.33	0.60	1.48	1.41	1.67	0.38	0.48	0.55	7.06
Prostat kanseri	Gözlenen	0	0	0	0	1	1	0	1	0	3
	Beklenen	0	0.01	0.02	0.09	0.14	0.27	0.07	0.09	0.11	0.80
Akciğer kanseri	Gözlenen	0	0	0	1	1	0	1	0	0	3
	Beklenen	0.01	0.04	0.14	0.4	0.4	0.47	0.1	0.1	0.1	1.76
Hematolojik kanserler	Gözlenen	0	1	1	0	0	1	0	0	0	3
	Beklenen	0.02	0.04	0.06	0.09	0.07	0.08	0.02	0.02	0.02	0.43
Kadın hastalar	Sayı	25	25	30	23	24	14	6	3	1	151
Tüm kanserler	Gözlenen	3	1	2	5	0	2	0	0	0	13
	Beklenen	0.44	0.69	1.18	1.13	1.55	1.1	0.53	0.32	0.12	7.06
Meme kanseri	Gözlenen	2	0	0	2	0	1	0	0	0	5
	Beklenen	0.15	0.28	0.43	0.34	0.43	0.26	0.11	0.06	0.02	2.08

TABLO 4.3. Periodontitisi olan hastalarda tüm kanserler ve bazı spesifik kanserler için standardize insidans oranları (SIR) ve güven aralıkları

	n	Gözlenen	Beklenen	SIR	95% Güven aralığı	p
Tüm hastalar	280	25	14.12	1.77	1.17-2.58	0.004
Erkek – toplam	129	12	7.06	1.69	0.92-2.89	0.063
Erkek - prostat		3	0.80	3.75	0.95-10.21	0.014
Erkek - akciğer		3	1.76	1.7	0.43-4.64	0.349
Erkek - hematolojik		3	0.43	6.97	1.77-18.98	<0.001
Kadın - toplam	151	13	7.06	1.84	1.02-3.07	0.025
Kadın - meme		5	2.08	2.40	0.88-5.33	0.042

5. TARTIŞMA

Bu çalışmada, şiddetli periodontitisli hastalarda kanser riskinin arttığını gösterdik. Periodontitis kanser ilişkisinin, kadınlarda meme kanseri, erkeklerde hematolojik ve prostat kanserleri için özellikle anlamlı olduğunu bulduk.

Periodontal hastalığı olan hastalarda artmış kanser riski mekanizması tamamen açık değildir, ancak bu konuda birçok hipotez öne sürülmüştür. En yaygın hipotez, kronik inflamasyon ile kanser arasındaki bağlantıdır. İnflamatuvar bağırsak hastalığı ve kolorektal kanser, *H. pylori* veya *Borrelia* enfeksiyonları ve MALT lenfoma veya hepatit B / C virüsleri ve hepatosellüler kanser örneklerinde olduğu gibi kronik enfeksiyonlar, irritasyon ve inflamasyon kanser riskini artırır. Nötrofiller, makrofajlar ve dendritik hücreler de dahil olmak üzere aktive edilmiş inflamasyon hücreleri, TNF-alfa, sitokinler, kemokinler, matriks metalloproteazlar, pro-anjiyojenik moleküller gibi inflamasyonu ve büyümeyi artıran maddeleri salgırlar. Bu maddeler, lokal ve uzak bölgelerdeki hem karsinogenezinin başlatılması hem de desteklenmesinde (promotion) rol oynayabilir (27-29).

İkinci olarak, periodontal patojenler kan damarlarının invazyonu, bakteriyemi ve subklinik enfeksiyon yoluyla uzak bölgelerdeki kanser gelişimini teşvik edebilir. Ateroskleroz çalışmalarında, aterosklerotik plakların % 80-100'ünde *P. gingivalis* ve *F. nucleatum* gibi oral patojenlerin varlığı gösterilmiştir (30, 31). Benzer şekilde normal kolon mukoza dokusu ile PCR kullanılarak karşılaştırıldığında kolorektal adenom ve kanser dokularında *Fusobacterium* suşlarının daha fazla olduğu gösterilmiştir. (32, 33). Oral patojenler olan *Porphyromonas gingivalis* ve *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* taşıyıcılığının artmış pankreas kanseri riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur. (34). *P. gingivalis* immünohistokimyasal olarak özefagus kanseri dokularının % 61'inde, bitişik dokuların % 12'sinde tespit edilmiş ancak normal özefagus mukozasında saptanmamıştır. (35). *P. gingivalis*, özel

fimbrialar (FimA), sistein proteazları (gingipenler), lipopolisakkarit, peptidil-arginin deiminaz ve nükleozid difosfat kinazı gibi birçok virülans faktörlerine sahiptir. Bu moleküller, genetik yatkınlık, çevresel faktörler ve muhtemelen diğer mikrobik bileşenlerle sinerji oluşturarak epitelyal hücreler üzerinde malign transformasyona yol açabilecek etki yaratabilir. Ayrıca gingipainler matris metalloproteazların (MMP), özellikle de MMP-9'un aktivasyonuna neden olmakta, MMP-9'un ise karsinom hücrelerinin metastatik yayılımıyla ilişkili olduğu bilinmektedir. (36) Periodontitisi olan hastalardaki diğer karsinojenik mekanizmalar bakterilere bağlı immün-evasion, apoptozis inhibisyonu, hücre proliferasyonunun aktivasyonu, karsinojen üretimi, MMP-9'un indüksiyonu, oral mikrobiyota da disbiyozis ve immün regülasyon bozukluğu olarak öne sürülmektedir (37-40). Ancak bu çalışmaların hiçbirinde sebep sonuç ilişkisi net olarak gösterilebilmiş değildir ve bu konuda daha fazla sayıda prospektif çalışmaya ihtiyaç vardır.

Hasta sayısı ve izlemde ortaya çıkan kanserli olgu sayısı düşük olmasına rağmen çalışmamızda ciddi periodontitis varlığı ile genel kanser riski, ayrıca kadınlarda meme kanseri riski ve erkeklerde hematolojik kanser ve prostat kanseri riski arasında anlamlı ilişki saptadık. Literatürde birçok çalışmada periodontitis, oral mikrobiyom ve kanser ilişkisi araştırılmıştır. Periodontitisi olan olgularda kanser riski Health Professionals Follow-up Study çalışmasında %13, Tayvan'dan büyük bir toplum tabanlı çalışmada 23% (18), NHANES I epidemiologic follow-up study çalışmasında %55 artmış bulunmuştur (15). Bizim çalışmamızda SIR değeri daha önceki çalışmalardan daha yüksektir. Bunun nedeni hasta grubumuzun klinik ve radyolojik kriterlere göre ciddi periodontitis tanısı konan olgularından oluşması olabilir. Ayrıca çalışmaların farklı toplumlarda yapılmış olması, diğer karıştırıcı faktörlere göre düzeltme uygulanıp uygulanmadığı ve periodontal hastalık tanısında kullanılan kriterlerin farklı olması dolayısı ile risk oranları farklı olmuş olabilir.

Birçok çalışmada periodontitis ile baş-boyun kanseri riski ilişkisi araştırılmış ve küçük de olsa anlamlı olarak artmış bir oral kanser riski olduğu görülmüştür (27). Yeni yapılan bazı çalışmalarda diğer kanserlerde de risk artışı olduğu bulunmuştur.

Periodontitis ile meme kanseri ve lenfoma riski ilişkisini inceleyen çalışmalar kısıtlıdır. Women's Health Initiative gözlemsel çalışmasında menopozdaki hastalarda, hastaların kendi beyanlarına göre tanısı konan periodontitisin, invazif meme kanseri riskinde sigara içilmesinden bağımsız olarak %12 artışa neden olduğu gösterilmiştir. Bu da oral mikrobiyom ve kronik inflamasyonun meme kanseri için de bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (41). Bunun dışında 3 çalışmada yine meme kanseri riskinde artış bulunmuştur ama bu çalışmalarda periodontitis tanı kriterleri farklı olduğu için risk artışı oranları da farklı bulunmuştur (15, 17, 42). Başka büyük çaplı bir epidemiyolojik çalışmada kişilerin kendi beyanlarına göre konulan periodontitis tanısının non-Hodgkin lenfoma riskinde %30, kronik lenfositik lösemi riskinde %41 artışa neden olduğu gösterilmiştir (43). Daha önce bahsedilen Tayvan Ulusal çalışmasının alt grup analizinde yine meme kanseri ve hematolojik kanser riskinin artmış olduğu bulunmuştur (18). Bizim bulgularımız da bu çalışmaların sonuçlarını desteklemektedir. İmmün disregülasyon ve kronik inflamasyon lenfoma patogeneğinde de önemli mekanizmalardır. Bu nedenle kronik periodontitis gibi inflamatuvar bir hastalıkla lenfoma ilişkisinin gösterilmesi beklenen bir ilişki olarak değerlendirilebilir. Bazı lenfoma türleri ile kronik *H.pylori*, *B. burgdorferi* and *C.trachomatis* enfeksiyonları arasındaki ilişki daha önce net olarak ortaya konmuştur.

Çalışmanın limitasyonları öncelikle hasta sayısının az olmasıdır. Üstelik hastalar ciddi periodontitis tanısı olsa da sonrasında uygun bir şekilde tedavileri yapılmış olduğu için izlemde kanser gelişme riski, dolayısıyla da kanserli olgu sayısı daha düşük çıkmış olabilir. Hastaların kanser olup olmadıklarına dair bilgiler hasta dosyalarından ve hastane otomasyon sisteminden elde edilmiştir. Bu nedenle başka merkezlerde kanser tanısı almış ve tedavileri orada devam eden hastaların bilgileri eksik olabilir. Yani kanser tanısı alan olgu sayısı bizim tespit ettiğimizden daha fazla sayıda olabilir. Ancak bu negatif faktörlere rağmen periodontitis varlığı ile kanser riski arasında pozitif ilişki bulabilmiş olmamız, bu bulgunun önemini ve anlamlılığını artırmaktadır. Hasta dosyalarında bazı veriler eksik olduğu için sigara kullanımına göre düzeltme yapılmamış olması da çalışmamızın önemli bir eksikliğidir. Diğer

kariştirici faktörler, sosyo-ekonomik durum, diyetle ilişkili faktörler, komorbiditeler de veri eksikliğinden dolayı değerlendirmeye alınamamıştır. Son olarak ciddi periodontitisin varlığı doğrudan bir etken değil, riskli sağlık davranışlarına eğilimin, kötü kişisel bakımın göstergesi olabilir.

Çalışmamızda kontrol grubu kullanılmamıştır. Periodontitis toplumda sıklığı yüksek olan bir hastalıktır bu nedenle periodontitisi olmayan ve elde yeterli süre takip verileri bulunan bir kontrol grubu olmadığı için kontrol grubu yerine Ulusal Kanser Veri Tabanı verilerini kullanmayı tercih ettik. Oniki yıllık takip süresinde beklenen kümülatif insidansı, yıllık kanser insidansının bu süre zarfında sabit kaldığını varsayarak hesapladık (2)

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bu çalışmada şiddetli periodontitisi olan hastalarda kanser riskinin toplumda bu yaş ve cinsiyet grubundaki hastalara kıyasla beklenenden daha yüksek olduğunu saptadık. Periodontal patojen bakteriler birçok kanserin patogenezinde riski etkileyen faktörler olabilir. Literatürdeki önceki çalışmalara benzer şekilde periodontitisin erkekte artmış prostat kanseri ve hematolojik kanser riski, kadında ise artmış meme kanseri riski ile ilişkili olduğunu gösterdik. Ciddi periodontitis ile genel kanser riski, spesifik organ kanserleri ve patojen bakterilerin ilişkisini sebep sonuç ilişkisi kapsamında gösterebilmek için prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır. Periodontitisin tedavisinin kanser riskini azaltıp azaltmadığına dair çalışmalar, kanser prevansiyonu açısından önemli olacaktır. Son olarak bu bulgularla ağız sağlığı ve ağız hijyeninin kanserden primer korunma önlemi olarak önerilmesi uygun olacağını düşündürmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2016. *CA Cancer J Clin.* 2016;66(1):7-30.
2. Türkiye Cumhuriyeti Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu. Türkiye Sağlık İstatistikleri. Ankara 2017.
3. Moscow JA, Cowan KH. Biology of Cancer. In: Goldman L, Schafer AI, editors. *Cecil Medicine*. 24 ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2012. p. 1184.
4. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F. Cancer-related inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):436-44.
5. Hussain SP, Harris CC. Inflammation and cancer: an ancient link with novel potentials. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2373-80.
6. Okada F. Beyond foreign-body-induced carcinogenesis: impact of reactive oxygen species derived from inflammatory cells in tumorigenic conversion and tumor progression. *Int J Cancer*. 2007;121(11):2364-72.
7. Maeda S, Omata M. Inflammation and cancer: role of nuclear factor-kappaB activation. *Cancer Sci*. 2008;99(5):836-42.
8. 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.
9. Linden GJ, Lyons A, Scannapieco FA. Periodontal systemic associations: review of the evidence. *J Clin Periodontol*. 2013;40 Suppl 14:S8-19.

10. Van Dyke TE, van Winkelhoff AJ. Infection and inflammatory mechanisms. *J Clin Periodontol.* 2013;40 Suppl 14:S1-7.
11. Wu T, Trevisan M, Genco RJ, Dorn JP, Falkner KL, Sempos CT. Periodontal disease and risk of cerebrovascular disease: the first national health and nutrition examination survey and its follow-up study. *Arch Intern Med.* 2000;160(18):2749-55.
12. Chambrone L, Pannuti CM, Guglielmetti MR, Chambrone LA. Evidence grade associating periodontitis with preterm birth and/or low birth weight: II: a systematic review of randomized trials evaluating the effects of periodontal treatment. *J Clin Periodontol.* 2011;38(10):902-14.
13. Demmer RT, Jacobs DR, Jr., Desvarieux M. Periodontal disease and incident type 2 diabetes: results from the First National Health and Nutrition Examination Survey and its epidemiologic follow-up study. *Diabetes Care.* 2008;31(7):1373-9.
14. Linden GJ, Herzberg MC, working group 4 of the joint EFPAAPw. Periodontitis and systemic diseases: a record of discussions of working group 4 of the Joint EFP/AAP Workshop on Periodontitis and Systemic Diseases. *J Periodontol.* 2013;84(4 Suppl):S20-3.
15. Hujoel PP, Drangsholt M, Spiekerman C, Weiss NS. An exploration of the periodontitis-cancer association. *Ann Epidemiol.* 2003;13(5):312-6.
16. Michaud DS, Kelsey KT, Papathanasiou E, Genco CA, Giovannucci E. Periodontal disease and risk of all cancers among male never smokers: an updated analysis of the Health Professionals Follow-up Study. *Ann Oncol.* 2016;27(5):941-7.
17. Arora M, Weuve J, Fall K, Pedersen NL, Mucci LA. An exploration of shared genetic risk factors between periodontal disease and cancers: a prospective co-twin study. *Am J Epidemiol.* 2010;171(2):253-9.

18. Chung SD, Tsai MC, Huang CC, Kao LT, Chen CH. A population-based study on the associations between chronic periodontitis and the risk of cancer. *Int J Clin Oncol*. 2016;21(2):219-23.
19. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, Dmochowski J, Genco RJ. Periodontal disease and the incidence of tooth loss in postmenopausal women. *J Periodontol*. 2005;76(7):1123-8.
20. Tezal M, Grossi SG, Genco RJ. Is periodontitis associated with oral neoplasms? *J Periodontol*. 2005;76(3):406-10.
21. Tezal M, Sullivan MA, Reid ME, Marshall JR, Hyland A, Loree T, et al. Chronic periodontitis and the risk of tongue cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133(5):450-4.
22. Ahn J, Segers S, Hayes RB. Periodontal disease, *Porphyromonas gingivalis* serum antibody levels and orodigestive cancer mortality. *Carcinogenesis*. 2012;33(5):1055-8.
23. Binder Gallimidi A, Fischman S, Revach B, Bulvik R, Maliutina A, Rubinstein AM, et al. Periodontal pathogens *Porphyromonas gingivalis* and *Fusobacterium nucleatum* promote tumor progression in an oral-specific chemical carcinogenesis model. *Oncotarget*. 2015;6(26):22613-23.
24. Nakhjiri SF, Park Y, Yilmaz O, Chung WO, Watanabe K, El-Sabaeny A, et al. Inhibition of epithelial cell apoptosis by *Porphyromonas gingivalis*. *FEMS Microbiol Lett*. 2001;200(2):145-9.
25. Ha NH, Woo BH, Kim DJ, Ha ES, Choi JI, Kim SJ, et al. Prolonged and repetitive exposure to *Porphyromonas gingivalis* increases aggressiveness of oral cancer cells by promoting acquisition of cancer stem cell properties. *Tumour Biol*. 2015;36(12):9947-60.

26. Grivennikov SI, Karin M. Inflammation and oncogenesis: a vicious connection. *Curr Opin Genet Dev.* 2010;20(1):65-71.
27. Javed F, Warnakulasuriya S. Is there a relationship between periodontal disease and oral cancer? A systematic review of currently available evidence. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;97:197-205.
28. Ren HG, Luu HN, Cai H, Xiang YB, Steinwandel M, Gao YT, et al. Oral health and risk of colorectal cancer: results from three cohort studies and a meta-analysis. *Ann Oncol.* 2016;27(7):1329-36.
29. Seymour GJ, Ford PJ, Cullinan MP, Leishman S, Yamazaki K. Relationship between periodontal infections and systemic disease. *Clin Microbiol Infect.* 2007;13 Suppl 4:3-10.
30. Ford PJ, Gemmell E, Hamlet SM, Hasan A, Walker PJ, West MJ, et al. Cross-reactivity of GroEL antibodies with human heat shock protein 60 and quantification of pathogens in atherosclerosis. *Oral Microbiol Immunol.* 2005;20(5):296-302.
31. Vogtman E, Goedert JJ. Epidemiologic studies of the human microbiome and cancer. *Br J Cancer.* 2016;114(3):237-42.
32. Flanagan L, Schmid J, Ebert M, Soucek P, Kunicka T, Liska V, et al. *Fusobacterium nucleatum* associates with stages of colorectal neoplasia development, colorectal cancer and disease outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2014;33(8):1381-90.
33. Kostic AD, Chun E, Robertson L, Glickman JN, Gallini CA, Michaud M, et al. *Fusobacterium nucleatum* potentiates intestinal tumorigenesis and modulates the tumor-immune microenvironment. *Cell Host Microbe.* 2013;14(2):207-15.
34. Fan X, Alekseyenko AV, Wu J, Peters BA, Jacobs EJ, Gapstur SM, et al. Human oral microbiome and prospective risk for pancreatic cancer: a population-based nested case-control study. *Gut.* 2016.

35. Gao S, Li S, Ma Z, Liang S, Shan T, Zhang M, et al. Presence of *Porphyromonas gingivalis* in esophagus and its association with the clinicopathological characteristics and survival in patients with esophageal cancer. *Infect Agent Cancer*. 2016;11:3.
36. Atanasova KR, Yilmaz O. Looking in the *Porphyromonas gingivalis* cabinet of curiosities: the microbium, the host and cancer association. *Mol Oral Microbiol*. 2014;29(2):55-66.
37. Perera M, Al-Hebshi NN, Speicher DJ, Perera I, Johnson NW. Emerging role of bacteria in oral carcinogenesis: a review with special reference to perio-pathogenic bacteria. *J Oral Microbiol*. 2016;8:32762.
38. Garrett WS. Cancer and the microbiota. *Science*. 2015;348(6230):80-6.
39. Schmidt J, Jentsch H, Stingu CS, Sack U. General immune status and oral microbiology in patients with different forms of periodontitis and healthy control subjects. *PLoS One*. 2014;9(10):e109187.
40. Cifcibasi E, Ciblak M, Kiran B, Badur S, Firatli E, Issever H, et al. The role of activated cytotoxic T cells in etiopathogenesis of periodontal disease: does it harm or does it heal? *Sci Rep*. 2015;5:9262.
41. Freudenheim JL, Genco RJ, LaMonte MJ, Millen AE, Hovey KM, Mai X, et al. Periodontal Disease and Breast Cancer: Prospective Cohort Study of Postmenopausal Women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2016;25(1):43-50.
42. Soder B, Yakob M, Meurman JH, Andersson LC, Klinge B, Soder PO. Periodontal disease may associate with breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;127(2):497-502.
43. Bertrand KA, Shingala J, Evens A, Birmann BM, Giovannucci E, Michaud DS. Periodontal disease and risk of non-Hodgkin lymphoma in the Health Professionals Follow-Up Study. *Int J Cancer*. 2016.



T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-829

Konu :

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 30 MAYIS 2017 SALI
Toplantı No : 2017/14
Proje No : GO 16/525 (Onay Tarihi: 25.10.2016)
Karar No : GO 16/525- 03

Üniversitemiz Kanser Enstitüsü Prevanatif Onkoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Doç. Dr. Ömer DİZDAR' ın sorumlu araştırmacı olduğu, Prof. Dr. Kadir Mutlu HAYRAN, Prof. Dr. Ayşe Ezel BERKER, Doç. Dr. Abdullah Cevdet AKMAN, Arş. Gör. Dr. Deniz Can GÜVEN ile birlikte çalışacakları ve Doç. Dr. Ömer DİZDAR' ın yüksek lisans tezi olan, GO 16/525 kayıt numaralı ve **"Kronik Periodontitisi Olan Hastalarda Kanser İnsidansının Değerlendirilmesi"** başlıklı proje önerisi araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

- | | |
|---|--|
| 1. Prof. Dr. Nurten AKARSU (Başkan) | 10 Prof. Dr. Oya Nuran EMİROĞLU (Üye) |
| İZİNLİ | |
| 2. Prof. Dr. Sevda F. MÜFTÜOĞLU (Üye) | 11 Yrd. Doç. Dr. Özay GÖKÖZ (Üye) |
| 3. Prof. Dr. M. Yıldırım SAR... (Üye) | 12. Doç. Dr. Gözde GİRGİN (Üye) |
| 4. Prof. Dr. Necdet SAĞLAM (Üye) | 13. Doç. Dr. Fatma Visal OKUR (Üye) |
| 5. Prof. Dr. Hatice Doğan BUZOĞLU (Üye) | 14. Doç. Dr. Can Ebru KURT (Üye) |
| 6. Prof. Dr. R. Köksal ÖZGÜL (Üye) | 15. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev TURNAGÖL (Üye) |
| 7. Prof. Dr. Ayşe Lale DOĞAN (Üye) | 16. Öğr. Gör. Dr. Müge DEMİR (Üye) |
| 8. Prof. Dr. Elmas Ebru YALÇIN (Üye) | 17. Öğr. Gör. Meltem ŞENGELEN (Üye) |
| 9. Prof. Dr. Mintaze Kerem GÜNEL (Üye) | İZİNLİ |
| | 18. Av. Meltem ONURLU (Üye) |

ÖZGEÇMİŞ

1. KİŞİSEL BİLGİLER

ADI, SOYADI: DOĞUM TARİHİ ve YERİ:	ÖMER DİZDAR 1977 - İSTANBUL
HALEN GÖREVİ: DOÇENT DOKTOR YAZIŞMA ADRESİ: HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KANSER ENSTİTÜSÜ, PREVAANTİF ONKOLOJİ AD. TELEFON: 0 312 305 4330 E-MAIL: omer.dizdar@hacettepe.edu.tr	

2. EĞİTİM

YILI	DERECESİ	ÜNİVERSİTE	ÖĞRENİM ALANI
2000	LİSANS	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ	TIP FAKÜLTESİ
2015-	YÜKSEK LİSANS	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ	SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ – KANSER EPİDEMİYOLOJİSİ PROGRAMI

3. AKADEMİK DENEYİM

GÖREV DÖNEMİ	ÜNVAN	BÖLÜM	ÜNİVERSİTE
2000-2005	ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ	İÇ HASTALIKLARI	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ, İÇ HASTALIKLARI AD
2005-2009	ARAŞTIRMA GÖREVLİSİ	MEDİKAL ONKOLOJİ	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ONKOLOJİ BD
2009-2011	UZMAN	MEDİKAL ONKOLOJİ	ANKARA ATATÜRK EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ
2011-2014	DOÇENT	MEDİKAL ONKOLOJİ	BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TIBBİ ONKOLOJİ BÖLÜMÜ
2015-	DOÇENT	PREVAANTİF ONKOLOJİ	HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ KANSER ENSTİTÜSÜ

4. ÇALIŞMA ALANLARI

ÇALIŞMA ALANI	ANAHTAR SÖZCÜKLER
PREVANTİF ONKOLOJİ GASTROİNTESTİNAL KANSERLER	PREVANTİF ONKOLOJİ GASTROİNTESTİNAL KANSERLER

5. YAYINLAR

1. Dizdar O, Arslan C, Altundag K. Advances in PARP inhibitors for the treatment of breast cancer. *Expert Opin Pharmacother*, 18, 2751-8, (2015)
2. Demirci U, Dızdar O, Cetindag MF, Altınova S, Ozsavran A, Dede DS, Kızılırmak N, Eraslan FA, Yalcın B, Cinkir HY. Radiotherapy concurrent with weekly gemcitabine after transurethral tumor resection in muscle invasive bladder cancer. *J Cancer Res Ther*, 11, 704-7, (2015)
3. Serkan AKIN¹, Omer DIZDAR², Lale OZISIK³, Mine D. TANRIOVER³, Songul KAMISLI², Mustafa ERMAN², Mutlu HAYRAN² Vaccination Attitudes Among Patients with Cancer Receiving Chemotherapy. *UHOD*, 26, 167-72, (2016)
4. Arık Z, Oz M, Dizdar O, Yıldırım ME, Ozgu E, Terzioglu SG, Gungor T. Cytoreductive Surgery for Intestinal Cancer Patients Metastatic to Ovaries Presenting as Primary Ovarian Cancer. *UHOD*, 26, 110-15, (2016)
5. Arslan C, Dizdar O, Altundag K. Chemotherapy and biological treatment options in breast cancer patients with brain metastasis: an update. *Expert Opin Pharmacother*, 15, 1643-58, (2014)
6. Ozcan MF, Dizdar O, Dincer N, Balcı S, Guler G, Gok B, Pektas G, Seker MM, Aksoy S, Arslan C, Yalcin S, Balbay MD. Low ERCC1 expression is associated with prolonged survival in patients with bladder cancer receiving platinum-based neoadjuvant chemotherapy. *Urol Oncol*, 31, 1709-15, (2012)
7. Tuna S, Dizdar O, Calis M. The prevalence of usage of herbalmedicines among cancer patients. *J BUON*, 18, 1048-51, (2013)
8. Kuzan TY, Koca E, Dizdar O, Arslan C, Eren T, Yalcin S, Kucukoztas N, Aksoy S, Rahatli S, Dede DS, Altundag O, Zengin N, Ozyilkan O, Altundag K. Breast

- cancer in octogenarian women: clinical characteristics and outcome. *J BUON*, 18, 328-34, (2013)
9. Petekkaya I, Sahin U, Gezgen G, Solak M, Yuce D, Dizdar O, Arslan C, Ayyildiz V, Altundag K. Association of breast cancer subtypes and body mass index. *Tumori*, 99, 129-33, (2013)
 10. Koca E, Kuzan TY, Dizdar O, Babacan T, Sahin I, Ararat E, Altundag K. Outcomes of locally advanced breast cancer patients with ≥ 10 positive axillary lymph nodes. *Med Oncol*, 30, 615, (2013)
 11. Budakoğlu, B., Aksoy S, Arslan C, Uyetürk U, Babacan NA, Ozcan MF, Yıldız R, Oven BB, Ozdemir NY, Dizdar O, Büyükberber S, Akıncı MB, Türker I, Oksüzöğlü B, Altundag K, Zengin N. Frequency of HCV infection in renal cell carcinoma patients. *Med Oncol*, 29, 1892-5, (2011)
 12. Arslan UY, Oksuzoglu B, Aksoy S, Harputluoglu H, Turker I, Ozisik Y, Dizdar O, Altundag K, Alkis N, Zengin N. Breast cancer subtypes and outcomes of central nervous system metastases. *Breast*, 20, 562-7, (2011)
 13. Arslan C, Altundag K, Dizdar O. Emerging drugs in metastatic breast cancer: an update. *Expert Opin Emerg Drugs*, 16, 647-67, (2011).
 14. Bulut N, Aksoy S, Dizdar O, Dede DS, Arslan C, Dogan E, Gullu I, Ozisik Y, Altundag K. Demographic and clinico-pathological characteristics in patients with triple-negative and non-triple-negative breast cancer. *Med Oncol*, 28 suppl 1, s75-9, (2011)
 15. Dizdar O, Yalcin Ş. Nilotinib in advanced gastrointestinal stromal tumors after imatinib and sunitinib therapy. *Hepato-Gastroenterology*, 58, 2012-4, (2011)
 16. Arslan C, Aksoy S, Dizdar O, Kurt M, Güler N, Ozisik Y, Güllü I, Altundag K. Increased mean corpuscular volume of erythrocytes during capecitabine treatment a simple surrogate marker for clinical response. *Tumori*, 97, 711-6, (2011)
 17. Rahatli S, Dizdar O, Kucukoztas N, Oguz A, Yalcin S, Ozen O, Reyhan NH, Tarhan C, Yildiz F, Dursun P, Altundag O, Ayhan A. Good outcomes of patients with stage IB endometrial cancer with surgery alone. *Asian Pac J Cancer Prev*, 15, 3891-3, (2014)
 18. Kucukoztas N, Dizdar O, Rahatli S, Dursun P, Yalcin S, Altundag O, Ozen O, Reyhan NH, Tarhan C, Yildiz F, Ayhan A. Impact of treatment strategies on local control and survival in uterine carcinosarcomas in Turkey. *Asian Pac J Cancer Prev*, 14, 2959-62, (2013)