УНИВЕРЗИТЕТ „КИРИЛ И МЕТОДИЈ” ВО СКОПЈЕ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

Славица Љупчо Ѓоргиевска Јовановска

ВЛИЈАНИЕТО НА ТАМОКСИФЕНОТ ВРЗ ПАРОДОНТАЛНОТО ЗДРАВЈЕ И ОРАЛНАТА КАНДИДИЈАЗА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КАНЦЕР НА ДОЈКА

докторски труд

Скопје, 2022

УНИВЕРЗИТЕТ „КИРИЛ И МЕТОДИЈ” ВО СКОПЈЕ

СТОМАТОЛОШКИ ФАКУЛТЕТ

катедра за болести на устата и пародонтот

Славица Љупчо Ѓоргиевска Јовановска

ВЛИЈАНИЕТО НА ТАМОКСИФЕНОТ ВРЗ ПАРОДОНТАЛНОТО ЗДРАВЈЕ И ОРАЛНАТА КАНДИДИЈАЗА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КАНЦЕР НА ДОЈКА

докторски труд

Скопје, 2022

Докторанд:
Славица Љупчо Ѓоргиевска Јовановска
Тема:
Влијанието на тамоксифенот врз пародонталното здравје и оралната кандидијаза кај пациенти со канцер на дојка

Ментор:
Проф.д-р Силвана Георгиева,
Катедра за болести на устата и пародонтот

Славица Љупчо Ѓоргиевска Јовановска

ВЛИЈАНИЕТО НА ТАМОКСИФЕНОТ ВРЗ ПАРОДОНТАЛНОТО ЗДРАВЈЕ И ОРАЛНАТА КАНДИДИЈАЗА КАЈ ПАЦИЕНТИ СО КАНЦЕР НА ДОЈКА

– Апстракт –

Тамоксифенот делува како селективен модулатор на естрогенски рецептори или како делумен агонист на естрогенските рецептори (ЕР). Има мешана естрогена и антиестрогена активност, со профил на ефекти кои се разликуваат по ткиво. На пример, тамоксифенот има претежно антиестрогени ефекти во градите, но претежно естрогени ефекти во другите ткива каде што има естрогенски рецептор. Во ткивото на градите, тамоксифенот делува како антагонист на естрогенски рецептор така што е инхибирана транскрипцијата на гените кои одговараат на естрогенот. Целта на овој труд беше преку клинички, лабораториски и микробиолошки испитувања да се проследат ефектите од терапијата со тамоксифен врз пародонтот и оралното здравје кај онколошките пациенти (Ca Mammae).

Применети научни методи и начин на работа: За реализација на поставената цел во истражувањето беа вклучени 75 испитаници поделени во четири групи. Испитаниците кои беа вклучени во истражувањето потпишаа писмена согласност, со што ни беше овозможено добиените податоци да ги искористиме во научно истражувачки цели. Првите три групи беа испитаници со карцином на дојка (Ca Mammae) кои ја завршиле соодветната терапија и започнале со примање на тамоксифен. Четвртата група (контролна) ја сочинуваа здрави испитаници кои не примаат тамоксифен.

Добиени резултати и нивно значење: Кај 75 испитаници вклучени во испитувањето индексот на гингивална инфламација варира во интервалот 0,87±0,99; ±95,00%CI:0,64-1,09; минималната вредност изнесува 0,00 а максималната 3,00. Долготрајната терапија со тамоксифен го намалува ризикот од промени во интраоралниот статус и го подобрува пародонталното и севкупното орално здравје.

Заклучок: Нашето истражување покажа дека кај пациентите со рак на дојака третирани со терапија со тамоксифен повеќе од две години доведува до намалување на воспалителните процеси на пародонтот.

Клучни зборови: гингивална инфламација, орална кандидијаза, остеопороза на алвеоларната коска, тамоксифен, рак на дојка, хемотерапија.

THE EFFECT OF TAMOXIFEN ON PERIODONTAL HEALTH AND ORAL CANDIDIASIS AT BREAST CANCER PATIENTS

-ABSTRACT-

Tamoxifen is selective estrogen receptor modulator or a partial estrogen receptor (ER) agonist. It has mixed estrogenic and antiestrogenic activity, with a profile of effects that differ by tissue. For example, tamoxifen has predominantly antiestrogenic effects in the breast, but predominantly estrogenic effects in other tissues where it has an estrogen receptor. In breast tissue, tamoxifen acts as an ER antagonist by inhibiting the transcription of estrogen-responsive genes.The purpose of this study was to follow the effects of tamoxifen therapy on periodontal disease on oncological patients (Carcinoma Mammae).

Applied scientific methods and way of working: In order to achieve the goal in the survey, surveyed were 75 respondents. All respondents were divided into four groups.The subjects who were involved in the research signed a written consent, which enabled us to use the obtained data for scientific and research purposes. The first three groups were subjects with Ca Mammae who completed the appropriate therapy and started receiving tamoxifen. The fourth group (control) were healthy subjects who did not receive tamoxifen.

Results obtained and their significance: In 75 subjects included in the examination, the index of gingival inflammation varies in the interval 0.87 ± 0.99; ± 95.00% CI: 0.64-1.09; the minimum value is 0.00 and the maximum 3.00.Long-term tamoxifen therapy reduces the risk of changes in intraoral status and improves periodontal and overall oral health.

Conclusion: Our research has shown that in patients with breast cancer treatment with tamoxifen for more than two years leads to a reduction in inflammatory processes in the periodontium.

Key words: gingival inflammation, oral candidiasis, osteoporosis of the alveolar bone, tamoxifen, breast cancer, chemotherapy.

Изјавувам дека докторскиот труд е оргинален труд што го имам изработено самостојно, дека уредно ги цитирам сите користени извори и литература и дека трудот не е користен во рамките на други универзитетски студии или за стекнување на друго звање.

Своерачен потпис на докторандот

Славица Ѓоргиевска Јовановска

Изјавувам дека електронската верзија на докторскиот труд е идентична со отпечатениот докторски труд.

Потпис на авторот, с.р

Славица Ѓоргиевска Јовановска

СОДРЖИНА:

ВОВЕД 7
ПРЕГЛЕД НА ДОСТИГНУВАЊАТА ВО ДАДЕНАТА НАУЧНА ОБЛАСТ 10
ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ 16
ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА 17
1.Клинички испитувања: 17
2.Микробиолошки испитувања 18
3.Лабораториски испитувања 19
ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ 20
1.Возраст на пациентите 20
2. Стадиум на карцином на дојка 22
3. Интраорален статус 22
4. Гингивална инфламација (индекс по Loe и Silness) 25
5. Состојба на пародонтот (CPITN index) 28
6. Состојбата на забалото КЕП индекс (DMFindex) 32
7. Присуство на хифи (Candida albicans) 35
8. Остеопороза 37
ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И МОЖНИ НАСОКИ ЗА НАТАМОШНО ИСТРАЖУВАЊЕ 41
ЗАКЛУЧОК 48
СПИСОК НА КОРИСТЕНАТА ЛИТЕРАТУРА 49
ПРИЛОЗИ 58
БИОГРАФИЈА 62
СПИСОК НА ОБЈАВЕНИ ТРУДОВИ 63

ВОВЕД

Усната шуплина може да дејствува како резервоар за одредени патогени, кои можат да предизвикаат локални и системски инфекции, вклучувајќи ја и пародонталната болест.

Пародонталните заболувања се под влијание на стероидните хормони, кои предизвикуваат микробиолошки промени менувајќи ја микросредината и дејствувајќи како хранливи материи за микроорганизмите. [1] Бевме мотивирани од потребата да го согледаме влијанието од долготрајната примена на тамоксифен врз пародонталното и оралното здравје кај пациенти со канцер на дојка. Тргнувајќи од фактот дека стероидните хормони имаат влијание на пародонциумот, а меѓу нивните антагонисти е и тамоксифенот, кој е лек на избор во третманот за рак на дојка, ја поставивме целта на нашата докторска дисертација: преку прибирање на анкетни податоци и спроведување на клинички, микробиолошки и лабораториски испитувања, да се проследат ефектите од хроничната терапија на тамоксифен врз оралното здравје кај онколошките пациенти (Ca Mammae). И двете споредни цели кои произлегоа од статистичката обработка на добиените податоци од испитаниците и резултатите од спроведените испитувања :

- Да се квантифицираат предиктивните вредности на третманот со тамоксифен за промени на интраорален статус, промени на парадонтот, присуство на хифи, остеопороза;
- Да се испита корелацијата помеѓу гингивална инфламација (индекс по Loe и Silness), промени на парадонтот (CPITN index), состојбата на забалото КЕП индексот (DMF index) како зависни варијабли со времетраењето на третманот со тамоксифен.

Опортунистичката габа Candida albicans и нејзините соеви имаат улога во пародонталната болест. Присуството на нејзините хифи е докажано во сврзното ткиво на пародонтолошки пациенти, во асоцијација со високоинвазивни анаеробни бактерии како што се Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia и Aggregatibacter actinomycetemcomitans. Candida albicans и Candida dubliniensis може да бидат дел од пародонтот и микробиолошкиот плак, и играат фундаментална улога во придржувањето на истите на ткивата и на тој начин помагаат во длабоката инвазија. [2-4]

Употребата на такви хормони како контрацептивни средства или анаболични стероиди можат да влијаат врз здравјето на пародонтот и микрофлората кај жените и мажите. [5,6]

Меѓу антагонистите на стероидните хормони е тамоксифенот (TAM), тој е лек на избор во третманот на ракот на дојка повеќе од 20 години. Всушност, ова синтетичко нестероидно соединение го инхибира врзувањето на природниот естроген до неговите рецептори и на тој начин ја инхибира пролиферацијата на туморските клетки зависни од него. Неговиот ефект е специфичен и нема афинитет за прогестеронски рецептор или други стероиди; одтаму, доаѓа неговата антитуморна и цитостатична употреба. [7] Исто така се користи како терапија и за други видови на рак [8] и за лекување на синдромот Олбрајт [9]. Тамоксифен обично се зема секој ден преку уста (per os) пет години како терапија за рак на дојка. [9] Сериозни несакани ефекти од примањето на тамоксифен се ризик од карцином на матката, мозочен удар, проблеми со видот и белодробна емболија. [9] Тој е селективен модулатор на естроген рецептор (SERM) и влијае на намалување на растот на клетките на ракот на дојка. [9,10] Тој е член на групата соединенија на трифенилетилен. [11]

Тамоксифенот првично бил синтетизиран во 1962 година од хемичарот Дора Ричардсон. [12,13] Тој се наоѓа на списокот на основни лекови на Светската здравствена организација, најефикасните и безбедни лекови потребни во здравствениот систем. [14]

Тамоксифен во моментот се користи за третман на ран и напреден карцином на дојка позитивен на естрогенски рецептори (ЕР-позитивни или ЕР +) кај жени пред и пост-менопауза. [15] Дополнително, тоа е најчестиот третман на хормони кај машки карцином на дојка. [16] Исто така, одобрен е од ФДА (Food and Drug Administration) за спречување на рак на дојка кај жени со висок ризик од развој на болест. [17] Дополнително е одобрена неговата употреба за намалување на контралатералниот (во спротивна дојка) карцином. Употребата на тамоксифен се препорачува 10 години. [18]

И покрај тоа што е антагонист во ткивото на дојка, делува како делумен агонист на ендометриумот и е поврзан со рак на ендометриум кај некои жени. Затоа, ендометријалните промени, вклучително и карциномот, се меѓу несаканите ефекти на тамоксифенот. [19] Со текот на времето, ризикот од рак на ендометриум може да се удвои на четирикратно, што е причина што тамоксифенот обично се користи за 5 години. [20]

Американското здружение за рак го наведува тамоксифенот како познат карцероген, во кој се вели дека го зголемува ризикот од некои видови на карцином на матката, додека го намалува ризикот од повторна појава на рак на дојка. [21] Американското здружение наведува дека неговата употреба не треба да се избегнува во случаи кога ризикот од повторна појава на рак на дојка без лек е поголем од ризикот од развој на карцином на матката со лекот.

Корисен ефект на тамоксифенот е тоа што го спречува губењето на коските со тоа што дејствува како агонист на естроген рецептор (т.е. имитирајќи ги ефектите на естрогенот) кај овој вид клетки. Затоа, со инхибиција на остеокластите, ја спречува остеопорозата. [22,23] Кога тамоксифенот беше пласиран како лек, се сметаше дека тамоксифенот ќе дејствува како антагонист на естроген рецептор во сите ткива, вклучително и коска, и затоа се стравуваше дека ќе придонесе за остеопороза. Беше многу изненадувачки што спротивниот ефект беше забележан клинички. Да напоменеме дека рецепторите на естроген се наоѓаат во сите слоеви на гингивалниот епител, букалната мукоза и плунковите жлезди и од тука произлегува влијанието на тамоксифенот и врз оралното здравје. Рецепторите на естрогенот постојат како два подтипови и тое се естроген рецептор алфа (ЕРα) и естроген рецептор бета (ЕРβ). [24] Некои истражувања покажале дека ЕРα не бил откриен во оралните ткива, додека ЕРβ на високо ниво бил изразен во оралниот епител и плунковите жлезди. [25,26] ЕРα бил обично изразен во класични целни ткива, како што е ткивото на дојка. Идентификацијата на ЕРβ во оралните ткива имало значителна клиничка важност и ја покажува директната улога на естрогенот во физиологијата на оралната слузница и функцијата на плунковите жлезди.[25] Четириесет проценти од овие клетки покажувале имунореактивност на ЕРβ.

Тамоксифенот делува како селективен модулатор на естрогенски рецептори (SERM) или како делумен агонист на естрогенските рецептори (ЕР). Има мешана естрогенска и антиестрогена активност, со профил на ефекти кои се разликуваат по ткиво. На пример, тамоксифен има претежно антиестрогени ефекти во градите, но претежно естрогени ефекти во матката и црниот дроб. Во ткивото на градите, тамоксифен делува како антагонист на ЕР така што е инхибирана транскрипцијата на гените кои одговараат на естрогенот. [27] Првата клиничка студија за испитувањето на тамоксифенот се случила во болницата Кристи во 1971 година и покажала убедлив ефект кај напреднатиот

карцином на дојка. [28] Понатамошниот развој на Тамоксифен бил засилен со втората клиничка студија од Харолд В.Ц. Вард. [29] Во 1980 год. било објавено објавувањето на првото испитување што покажа дека тамоксифенот даден во прилог на хемотерапија го подобрил преживувањето кај пациенти со ран карцином на дојка. [30] Мета-анализата на група истражувачи за рак на дојка со седиште во Оксфорд, дефинитивно покажала дека тамоксифенот спасил животи во раниот карцином на дојка. [31]

Во зависност од видот на ракот и третманот, може да се појават сериозни несакани ефекти поврзани со оралното здравје од радиотерапијата и хемотерапијата, вклучувајќи ја и ксеростомијата и мукозитисот. Оралната болка и ксеростомијата може значително да го намалат квалитетот на животот на пациентите и сериозно да влијаат на функционалните способности, пациентите може да ја избегнуваат храната која е тешка за џвакање како што се суровиот зеленчук и овошје, како и други производи потребни за добар нутритивен статус и севкупен квалитет на здравјето. [32]

Меките ткива и коските на усната шуплина се сметаат за ендокрино чуствителни ткива.[33-35] Третманите за рак на дојка како што се антиестрогенските терапии, може да промовираат ниски состојби на естроген и може да влијаат на оралното здравје на жената. [36] Студиите за врската помеѓу естрогенот и пародонталното здравје посебно кај жени во постменопауза покажале дека естрогенот го подобрува пародонтот , а тоа се однесува на крварење при сондирање, длабочина на пародонтален џеб, губењето на атечмен, бројот на преостанати заби и алвеоларната висина и густина на коските. [37]

Тамоксифенот исто така има голема фунгицидна активност против Candida albicans, ја има надминато онаа на најактивните лекови од типот на имидазол. Тамоксифенот брзо ги убива клетките на кандидата во стационарната фаза како и во логаритамската фаза, додека имидазолите немаат смртоносен ефект на клетките на кандидата во стационарната фаза.

Со статистичката обработка на добиените податоци и факти од спроведените испитувања, ги очекуваме следниве резултати:

- Кај жените кои се под терапија со тамоксифен повеќе од 2 години се очекува намалување на воспалителните процеси на пародонтот.
- In vitro, тамоксифенот го инхибира растот на C. albicans.
- Тамоксифенот хронично го подобрува здравјето на пародонтот.

Од добиените резултати очекуваме овој докторски труд да има свој научен, но и апликативен придонес кој ќе произлезе од нашите сознанија кои се темелат од добиените резултати од спроведените испитувања за влијанието од долготрајната терапија на тамоксифен врз пародонталното и севкупното орално здравје кај пациентите со канцер на дојка.

ПРЕГЛЕД НА ДОСТИГНУВАЊАТА ВО ДАДЕНАТА НАУЧНА ОБЛАСТ

Повеќе студии го имаат истражувано влијанието на тамоксифенот во лекување на канцерот на дојка, зачувување на коскената густина, неговиот антифугален ефект ,како и неговото влијание врз пародонталното здравје.

Wiseman и сор. докажале дека антифугалните својства на тамоксифенот се поврзани со неговата способност да ја инхибира мембранската пероксидација, да ја стабилизира плазматската мембрана на габите и да доведе до инхибиција на нивниот раст. [38]

BeggsWH(1993) и BeggsWH(1995) потврдиле дека тамоксифенот може да има антифугален ефект дури и повеќе смртоносен и од имидазоли (флуконазол). [39,40]

Routh MM и сор. потврдиле дека дозата на антимикотици препишана на некои онколошки пациенти може да се намали. [41]

BruscaMI и сор. покажале дека контрацептивните средства или анаболичните стероиди можат да влијаат врз здравјето на пародонтот и микрофлората кај жените и мажите. [5]

Soory M и сор. истражиле дека микроминолни концентрации на тамоксифен предизвикувале промени што укажувале на естроген-зависноста на фибробластите во гингивата, при што доаѓало до нивно растење. [42]

Nakamura T и сор. и Krum SA и сор. докажале дека тамоксифенот со инхибиција на остеокластите ја спречува остеопорозата. [22,23]

Wang DY и сор. докажале дека тамоксифенот во ткивото на градите делува како антагонист на естроген, инхибира транскрипција на гените кои одговараат на естрогенот. [27]

Zidan J и сор. докажале дека тамоксифенот е поврзан со зачувување на минералната густина на коските и промените во серумската концентрација на коскените маркери, кои рефлектираат намален обрт на коските односно нивно реновирање.[43]

Во студијата на Brennan и сор. се покажало дека естрогенот ја подобрува минерализацијата на матрицата на клетките MC3T3 ин витро. Во оваа студија се утврдило значително намалување на нивото на минерализација кога клетките се третираат со комбинација на естроген и фулвестрант (антагонист на естроген). [44]

Во студијата на Tang и сор. се покажало дека активноста на алкалната фосфатаза била многу поголема во пародонтот кој бил третиран со естроген отколку во контролната група. Доказите сугерираат дека недоволно ниво на естроген е главна причина за остеопенија и остеопороза кај жени во постменопауза. [45]

Естрогенот игра регулаторна улога во одржување на рамнотежата помеѓу производството на остеобласти и остеокласти. Оваа улога на естрогенот е од витално значење за одржувањето на нормална коскена маса и густина на коските. Така врската помеѓу нивото на естроген и пародонралната болест е веродостојна. Во менопаузата доаѓа до намалување на естрогенот, а тоа допринесува за настанување на промените во густината на коскената маса (BMD). Нормалната загуба на BMD е 0,7 % годишно за време на менопаузата. Ова може да се објасни со инхибиција на остеобластите, а стимулација на остеокластите што резултира во поголемо разложување на коските од

апозиција на истата. [46,47] Други несакани ефекти што настануваат со намалување на естрогенот се губење на кератин, истенчување на гингивалните ткива, црвенило,болка и намалено лачење на плунка поради намалена функција на жлездата. Естрогенот исто така може да ја модулира патогеноста на одредени патогени во пародонтот како што се Porphyromonas gingivalis и Prevotela intermedia што би значело потешка форма на периодонтитисот.

Студијата на Bin и сор. го истражувала ефектот на естрогенот врз потенцијалот за остеогено диференцирање на матичните клетки на пародонталниот лигамент кај оваријактомизирани стаорци. Третманот со 17-β естрадиол дава значилелно зголемена остеогена диференцијација на матичните клетки на пародонталниот лигамент во обете групи ин витро. Резултатите укажуваат на тоа дека естрогенот игра важна улога во одржувањето на остеогената диференцијација на матичните клетки на пародонталниот лигамент преку ERα и ERβ. Односно недостатокот на естроген ја нарушува остеогената диференцијација. [48]

Во студијата на Shu и сор. [49] се докажало дека недостаток на естроген може да предизвика нерамнотежа во секвенцата на ремоделирање на пародонталните ткива. Студијата била дизајнирана за да го истражи модуларното дејство на естрогенот врз цитокините кои ја ресорбираат коската како TNF-α, IL-1B, IL-6 и RANKL и антиресорптивниот фактор остеопротегерин (OPG) во клетките на можат да влијаат на остеокластогенезата посилно од гингивалните фибробласти. [50]

Groen и сор. спроведиле истражување кај 38 пациенти од 43 до 73 годинишна возраст со напредната остеопороза биле изложени на клинички и радиографски испитувања и била потврдена тешка пародонтална болест. Со ова истражување ја покажале врската помеѓу остеопорозата и пародонталната болест. [51]

Tagutchi и сор. и Grossi и сор. заклучиле дека естрогенот има заштитен ефект врз сериозноста на пародонталната болест и периодонциумот. Исто така и времетраењето на употребата на естроген е значително поврзана со бројот на преостанатите заби.[52,53]

Во студијата на Pan и сор.,се докажало дека двата рецептори на естроген се откриени во клетките на пародонталниот лигамент и стимулираат формирање на коска со зголемување на активноста на алкалната фосфатаза, дистрибуција на остеокалцин и формирање на минерализирани нодули. Исто така Pan и сор. и Nebel и сор. сугерираат дека остеопорозата е ризик фактор за пародонталната болест и губењето на забите.[25,26]

Kristy Dolan и сор. докажале дека тамоксифенот покажува ин витро акивност против квасците на Candida albicans други candida spp. и Cryptococcus neoformans. Ин виво 20 mg/kg телесна тежина на ден тамоксифен го намалува оптоварувањето со кандидата во бубрезите кај глувците со дисеминирана кандидијаза.Кандитата третирана со тамоксифен покажува намалено формирање на пупки, нарушена поларизација на актин, лиза и намалено формирање на герминативните цевки. Односно во нивната студија го потврдиле ин витро фунгицидно дејство на тамоксифенот и ин виво активност негова на лабораториски животни. [54]

M Baloğlu и сор. проучувале на животински модел остеопороза по индуцирана овариектомија. Женките Вистар албино стаорци биле поделени во три групи првата-контролна , втората – овариектомија и третата- овариектомија+ тамоксифен. По овариектомијата, тамоксифен цитратот (10mg/kg) се давал интраперитонеално дневно во

тек на осум недели. На крајот се земале примероци од крв за да испита естроген, калциум и алкален фосфат. Се покажало дека естрогенот и калциумот биле намалени кај втората група со овариектомија, а се зголемила алкалната фосфатаза. Во групата со овариектомија + тамоксифен овие вредности биле блиски со контролната група, дошло до иницирање на остеоцитни клетки со стимулирање на остеобластите формирање на нова коска. Во оваа студија се докажа дека тамоксифенот има заштитен ефект на коскената маса по овариектомија, односно тој делува како естроген агонист во коскеното ткиво. [55]

Duvall CL, Taylor WR, Weiss D и сор. во нивната студија докажале дека недостаток на естроген поради овариектомија може да предизвика уништување на пародонталните лигаменти и ресорпција на алвеоларната коска. [56]

Во студијата на Aihara T. и сор. биле вклучени 68 жени во постменопауза со карцином на дојка од Јапонија кои примале тамоксифен, егземестан или анастрозол. Целта на оваа студија била да се проследи ефектот на лековите врз промените на коскената минерална густина (BMD) и маркерите на обрт на коските во период од 2 години. Минералната густина на коските била повисока кај пациентите што примале тамоксифен споредбено со егземестан и анастрозол. Односно тамоксифенот може да обезбеди подобра заштита на коските. [57]

Hadji P. и сор. извршиле мета-анализа на три под студии за да ги утврдат ефектите на егземестан и тамоксифен врз здравјето на коските. Исто така и Gonnelli S и сор. ги испитувале промените во прометот на коските и коскената маса кај жени со карцином на дојка кои биле префрлени од терапиаја со тамоксифен на егземестан. Коскената минерална густина (BMD) и маркерите за промет на коските биле измерени по 12 и 24 месеци од третманот во првата студија, а во втората студија се вршеле на 3,6,9,12, 18 и 24 месеци. И во двете студии било утврдено дека егземестанот резултирал со намалување на минералната густина на коските и зголемување на маркерите на прометот на коските. Додека тамоксифенот ја зголемил минералната густина на коските и ги намалил маркерите на прометот на коските. [58,59]

Sabashini K Ramchand и сор. докажале дека со употребата на инхибитори на ароматаза кај жени во постменопауза и супресија на функцијата на јајниците доаѓа до системско намалување на естрогенот и тоа има штетни ефекти врз здравјето на коските. Состојбата со дефицит на естроген предизвикува зголемено ремоделирање на коските и негативен баланс на коските. Ова резултира со губење на коскената маса, микроструктурно влошување и кршливост на коските. Слични ефекти се забележани и со тамоксифенот даден кај жени во предменопауза. Спротивно на тоа, употребата на тамоксифен кај жени во постменопауза има заштитни ефекти врз коските. [60]

Целта на студијата на R. J. Santen била да се прегледаат механичките ефекти на естрогенот врз коските и клиничките податоци во врска со густината на коските, маркерите за обновување на коските и стапките на фрактури кај жени со рак на дојка кои земаат тамоксифен или ароматаза инхибитори. Докажал дека тамоксифенот ја зголемува густината на коските и ги намалува фрактурите кај постменопаузалните жени со рак на дојка, додека ароматаза инхибиторите(АИ) ја зголемуваат стапката на фрактури, го забрзуваат губењето на минералната густина на коските. [47]

Yoneda K. и сор. го проучувале влијанието на третманот со тамоксифенот врз маркерите на густината на коските и маркерите на обрт на коските кај жени со канцер на дојка во постменопауза во Јапонија. Исто така Marttunen MB и сор. го проучувале ефектот на

тамоксифенот врз коскената густина кај пациенти со канцер на дојка во постменопауза. И во двете студии се потврдило дека тамоксифенот ја зглемува коскената густина и го намалува прометот на коските. [61,62]

Kenny AM. и сор. го проучувале краткорочен ефект на тамоксифенот кај постари жени преку серумски коскени маркери. Во нивната студија биле вклучени 10 жени на возраст од 70-85 години кои биле третирани со тамоксифен 20 mg на ден десет недели. Испитувањето на коскените маркери било извршено во 9 и 10 недела и тие резултати се споредувале со контролна група здрави жени на возраст од 20-30 години. Заклучиле дека краткорочниот третман со тамоксифен го спречува прометот на коските кај жените над 70 годишна возраст. [63]

Gülbahar Ustaoğlu и сор. во нивната студија имале за цел да го проучат стоматолошкиот и пародонтолошкиот статус кај жени со канцер на дојка кои примале тамоксифен или инхибитори на ароматаза во споредба со контролна група на здрави жени. Заклучиле дека инхибиторите на ароматаза споредбено со тамоксифенот негативно влијаат на забната и пародонталната состојба на пациентите резултирајки со зголемено губење на забите и припојноит епител. [64]

Taichman LS и сор. испитувале какво влијание имаат третманите со хемотерапија, тамоксифен и инхибиторите на ароматаза кај пациентите со канцер на дојка во постменопауза врз оралното здравје, споредено со контролна група на здрави жени во постменопауза. Заклучиле дека најголемо негативно влијание (почетни рани, мукозитис, глосадинија, ксеростомија и дисгеузија) врз оралното здравје има хемотерапијата отколку тамоксифенот и инхибиторите на ароматаза. [65]

Авторот Ottanelli S. во нејзиниот ревијален труд кажува дека тамоксифенот даден пет години го намалува ремоделирањето на коските и предизвикува зголемување на ризикот од остеопоротични фрактури за 32 % кога се користи предменопауза, а има заштитен ефект врз коскената маса кога се користи постменопауза. Исто така и Waqas K и сор. во нивниот ревијален труд докажале дека тамоксифенот даден кај жени со канцер на дојка предменопауза предизвикува помалку од другите третмани, но значително намалување на минералната густина на коските до 2% годишно, додека кај жените со канцер на дојка во постменопауза има заштитен ефект врз коскената маса. [66,67]

L.Susan Taichman и сор. во нивниот ревијален труд заклучиле дека пародонталните заболувања, густината на алвеоларната коска, губењето на забите и состојбите на меките ткива на устата се поврзани со статусот на менопауза, поддржувајќи ја хипотезата дека меките ткива и коските на усната шуплина може да бидат негативно засегнати од антиестрогенската терапија. Односно влијанието на адјувантната ендокрина терапија за рак на дојка врз оралното здравје на жените во постменопауза е недефинирано. Структурите на усната шуплина се под влијание на естрогенот. Односно естрогенот ги подобрува пародонталното здравје намалува крварење при сондирање, длабочината на џебот, клиничката загуба на припоен епител, како и бројот на изгубени заби и позитивно влијае на зачувувањето на висината и густината на алвеоларната коска. [68]

Клинички студии покажале поврзаност помеѓу употребата на хормонска терапија и намаленото гингивално крварење. [69-71] Една вкрстена студија која го споредувла пародонталниот статус на 91 жена во постменопауза кои користеле хормонска терапија во споредба со жени на нехормонска терапија, покажала дека не се забележани значајни разлики во другите клинички параметри; сепак, нивоата на наслагите и крварењето на гингивата при испитувањето биле значително пониски во групата која земала хормонска

терапија. [71] Други студии покажале дека процентот на места со гингивално крварење е значително помал кај жените кои користеле хормонска терапија во споредба со жените кои не користеле хормонска терапија, независно од нивоата на акумулација на плак. [69, 70]

Во една лонгитудинална студија, истражувачите следеле 59 остеопоротични жени во постменопауза 1 година [70] и откриле дека суплементацијата на естроген е поврзана со помала клиничка загуба на припој, што укажува на тоа дека хормонската терапија игра заштитна улога во спречувањето на периодонтитис кај жените во постменопауза. Проспективна кохортна студија [72] ги истражувала разликите во длабочината на џебот помеѓу групите кои земале хормонската терапија и групите кои не биле под терапија со хормони на почетокот на терапијата со реевалуација на 6 и 12 месеци по почетокот на хормонската терапија. Кај корисниците на хормонска терапија се покажало намалување на длабочините на пародонтот џеб.

Сепак, две мали клинички студии [71,73] кои ја испитувале употребата на хормонска терапија не откриле значителни разлики во клиничкиот губиток на припој или мерењата на пародонталниот џеб кај жените во постменопауза кои користат хормонска терапија во споредба со оние што не користат.

Повеќе клинички студии го испитувале влијанието на хомонската терапија врз алвеоларната коска и покажале дека естрогенот ја подобрува густината на алвеоларната коска и влијае врз зачувувањето на забите. [74-79]

Губењето на забите се смета за крајна точка во пародонталната болест и е клинички важен маркер на болеста. Епидемиолошките студии за врската помеѓу естрогенот и губењето на забите покажале дека хормонската терапија штити од губење на забите и го намалува ризикот од беззабост. [76,78,79] За разлика од овие студии, клиничка студија со јапонска популација [52] не открила разлика во задржувањето на забите или остеопорозата на алвеоларната коска помеѓу корисниците на хормонска терапија и оние кои не користеле хормонска терапија.

И остеопорозата и пародонталната болест се состојби поврзани со прекумерна ресорпција на коските. Овие дијагнози се зависни од домаќинот, мулти-факторски болести чии состојби се регулирани со локални и системски цитокини (на пример, IL-1 и IL-6), [80] и хормони. Ниската минерална густина на коските на скелетот се покажало дека е поврзана со намалена висина на алвеоларната коска и резидуална ресорпција на алвеоларната коска. [81-83] Покрај тоа, епидемиолошките студии известуваат за значајна врска помеѓу системското губење на коскената маса и губењето на забите. [77,84,85] Додека литературата секако ја поддржува врската помеѓу системското здравје на коските и оралните коскени структури. [82,86-88]

Недостатокот на естроген кај жените во постменопауза е поврзан со намален проток на плунка. [89] Намалениот проток на плунка може да резултира со зголемен број на кариозни заби и може да биде одговорен за зголемена преваленца на орална дизестезија и промени во вкусот. [90-94] Други орални симптоми поврзани со намалени нивоа на естроген вклучуваат црвени и сјајни гингивални ткива (менопаузален гингивостоматитис). [95] Намалените нивоа на полови хормони како резултат на менопаузата се вмешани во етиопатогенезата на синдромот на горење во устата. [95, 96, 97] Синдромот на горење во устата обично се јавува на повеќе од едно место, јазикот е најчесто засегнатото место, проследено со усните, непцето и образите. [98]

Ефектот на зачувување на коските на тамоксифен кај постменопаузалните коски е спротивно со губењето на коскената минерална густина забележана кај инхибиторите на ароматаза. [99] Се покажа дека тамоксифен ја одржува или малку ја зголемува минералната густина на коските кај жени во постменопауза. [100,101]

Целта на Muthular M и сор. во нивната студија била да се проучат ефектите на тамоксифенот врз пародонтот и C. albicans кај пациентите со канцер на дојка и други патологии. Пациентите кои користеле тамоксифен повеќе од две години го намалиле воспалението на пародонтот. Ин витро тамоксифенот го инхибира растот на C. albicans. Заклучиле дека тамоксифенот хронично го подобрува здравјето на пародонтот и има антимикотична активност. [102]

Присуството на хифите на C. albicans се потврдени во сврзното ткиво на пародонталните пациенти, во асоцијација со високо инвазивните анаеробни бактерии како што се Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia и Aggregatibacter actinomycetemcomitans и имаат фундаментална улога во прилепувањето на истите до ткивата и помагаат во длабоката инвазија. [2-4]

Cuesta и сор. ја утврдиле преваленцата на видовите на Candida во пародонталните џебови на имунокомпромитирани субјекти кој живееле во Буенос Аирес. Меѓу 76 изолирани квасци, C. albicans била најчесто изолиран вид (63%). [103]

Понатамошните студии ги продлабочија и проширија ин витро ефектите на тамоксифенот, односно инхибицијата на развојот на биофилм на C. albicans и подобрување на чувствителноста на флуконазол (FCZ). Последниот наод бил релевантен бидејќи дозата на флуконазол која се препишува на некои онколошки пациенти можело да се намали. [104-108]

Студиите на Machado и сор. [109] и Peters и сор. [110] покажале дека тамоксифенот го инхибира растот на C. albicans орални соеви изолирани од пародонтот.

Всушност, тамоксифенот широко се користи за третман на рак на дојка. Во овој контекст, дози од 20 mg/ден создаваат ткивни концентрации блиски до MIC во студијата на Kisanga и сор. што можло да биде одговорно за наводниот антифунгален ефект прикажан со пародонтолошките пациенти во студијата. [111]

Во студијата Safdar и сор. ин виво можело да се очекува антифунгално дејство на тамоксифенот бидејќи пациентите го подобрувале своето пародонтално здравје иако тие имале поголем ризик од кандидијаза поради нивната онколошка состојба. [112]

ОБРАЗЛОЖЕНИЕ НА РАБОТНИТЕ ХИПОТЕЗИ И ТЕЗИ

ГЛАВНА ХИПОТЕЗА: Третманот со тамоксифен доведува до подобрување на пародонталното здравје и поголема отпорност на орална кандидијаза кај пациенти со канцер на дојка. Ние ја потврдуваме поставентата хипотеза, односно кај нашите испитаници имаше подобрување на пародонталното здравје и поголема отпорност на оралната кандидијаза кај пациентите кои подолг период примаат тамоксифен.

РАБОТНИ ТЕЗИ - исто така и поставените тези ги потврдуваме врз основа на она што го добивме од нашето истражување :

1) Тамоксифенот ја намалува гингивалната инфламација.

2) Тамоксифенот ја зголемува отпорноста на усната празнина кон микотични инфекции со Candida albicans.

3) Тамоксифенот влијае во зачувувањето на минералната густина на коските.

ПРИМЕНЕТИ НАУЧНИ МЕТОДИ И НАЧИН НА РАБОТА

За реализација на поставената цел во испитувањето беа вклучени 75 испитаници од женски пол поделени во четири групи. Испитаниците кои беа вклучени во истражувањето потпишуваа писмена согласност, со што ни беше овозможено добиените податоци да можеме да ги употребиме во научно истражувачки цели. Првите три групи ги сочинуваа испитаници со канцер на дојка кои ја завршиле соодветната терапија и започнале со примање на тамоксифен. Четвртата група (контролна) ја сочинуваа здрави испитаници кои не примаа тамоксифен.

- 1 група- 15 пациенти кои примаат тамоксифен од 1 месец до 2 години.
- 2 група- 15 пациенти кои примаат тамоксифен од 2 до 5 години.
- 3 група – 15 пациенти кои завршиле со терапија (тамоксифен) после 5 години.
- 4 група (контролна) - 30 пациенти здрави кои не примале тамоксифен.

Испитувањата беа реализирани во три дела:

- Клинички;
- Микробиолошки;
- Лабораториски испитувања

1) *Клинички испитувања:*

Сите податоци добиени од клиничките испитувања беа нотирани во претходно подготвен за таа намена картон за секој пациент одделно. Содржина на картон:

А) Генералии на испитаникот: име и презиме, датум на раѓање и телефон за контакт.

Б) Анамнестички податоци за болеста овој дел од картонот се пополнуваше само кај испитаниците од првите три групи, односно испитаниците со канцер на дојка. Овој дел содржеше податоци за канцерот на дојака односно: наследни/генетски фактори, вид/локација, датум на дијагноза - година, стадиум, метод на дијагноза, тек на лекување - во него добивавме податок за тоа колку време го користат тамоксифенот.

В) Испитување на коскени маркери - извештај од ендокринолог дали има присуство или отсуство на остеопороза. (овој податок го добиваме од спроведените лабораториски испитувања)

Г) Интраорален статус: Со инспекција (набљудување) беа забележани сите евентуално присутни промени на лигавицата во усната шуплина и тоа: промени на гингивата (облик, боја и структура), промени на тврдото и мекото непце, подот на усната празнина, образната лигавица, дорзалната и вентралната страна на јазикот (присуство на избразден, обложен или географски јазик).

Д) Спроведување на стоматолошки преглед: Во стоматолошкиот преглед беа вклучени одредувањето на индексни вредности, преку кои одредувавме следниве параметри: *сотојбата на гингивата, состојбата на пародонтот и потребен третман и состојбата на забалото*.

- За утврдување на состојбата на гингивата го користевме индексот (по Silness & Loe) според следниве индексни вредности: 0 = отсуство на воспаление –нормална

гингива, 1 = за благо воспаление, мала промена во бојата, мал едем, нема крварење при сондирање, 2 = за умерено воспаление, умерено црвенило, оток, крварење при сондирање, хипертрофија и 3 = тешко воспаление, црвенило и хипертрофија, улцерации, тенденција на спонтано крварење. Крварењето се проценува со нежно сондирање по ѕидот на мекото ткиво на гингивалната бразда. Со помош на овој индекс состојбата на гингивата се проценува од вестибуларната, оралната, дисталната и мезијалната страна на сите заби кои се присутни во усната празнина. Резултатите од четирите страни на забот се сумираат и делат со четири за да се добие гингивалниот индекс за забот. Вкупниот гингивален индекс се добива со собирање на вредностите на секој заб и делење со бројот на испитаните заби. Гингивалниот индекс може да се користи за проценка на преваленцата и сериозноста на гингивитисот кај популации, групи и поединци. Резултат се толкува на следниов начин од 0,1-1,0 = благо воспаление; од 1,1-2,0 = умерено воспаление и од 2,1-3,0 означува тешко воспаление.

- За утврдување на состојбата на пародонтот и потребна терапија го користевме пародонталниот индекс и потребата за третман - CPITN индексот според следниве индексни вредности: 0 = здраво, 1 =крварење, 2 =забен камен, 3 = пародонтален џеб 4-5 mm и 4 = пародонтален џеб ≥ 6mm. Постапката беше започната со делење на забите на шест сексстанти. Секој секстант се состоеше од следниве заби под броеви: 18-14;13-23;24-28;38-34;33-43 и 44-48. Испитувањето беше направено со помош на огледало за уста и пародонтална сонда на која врвот и завршува со топка со цел да ја повредиме гингивата, затоа што врвот на сондата се наоѓа помеѓу површината на забот и внатрешниот ѕид на гингивалната бразда. Сондта ја движевме околу забот за да ја одредиме длабочината на џебот, субгингивалниот забен камен и одговорот на крварење. Во секој сексстант ја забележувавме највисоката индексна вредност. Индексните вредности 1 и 2 ги сметавме за гингивитис, а вредностите 3 и 4 за периодонтитис. Според добиените индексни вредности може да се одреди и третманот и тоа: 0 = без третман (индексна вредност 0) , 1 = подобрување на личната орална хигиена (индексна вредност 1), 2 = орална хигиена + професионално чистење на забите (чистење забен камен + полирање) (индексни вредности 2 и 3) и 3 = орална хигиена + професионално чистење на забите (чистење забен камен + полирање)+ хируршки интервенции (индексна вредност 4).
- За утврдување на состојбата на забалото беше вклучен КЕП индексот за трајна дентиција со кој се евидентираше присуството на кариозни, екстрахирани и пломбирани заби во устата на испитаниците. Прво се пресметуваше посебно вкупниот број на кариозни, екстрахирани и пломбирани заби во устата на испитаникот, а потоа се собираа сите и ни го даваа вкупниот КЕП. К+Е+П= вкупен КЕП индекс

Ѓ) Картонот на пациентот завршува со податок од микробиолошките испитувања дали кај испитаникот има присуство или отсуство на хифи на C.albicans во земениот примерок.

2)Микробиолошки испитувања

Оралната кандидијаза обично се манифестира преку бели наслаги на грлото, непцето и јазикот. Причини за оралната кандидијаза може да бидат несоодветна исхрана, дијабетес, долготрајна употреба на антибиотици и цитостатици.

За утврдување на присуство на хифи на C. albicans кај нашите испитаници изработувавме нативен препарат кој мораше брзо да биде прегледуван под светлосен (оптички) микроскоп, затоа што овие препарати не се трајни и брзо се сушат. Приготвувањето на

нативниот препарат се одвиваше на следниов начин, на средината од предметното стакленце капнувавме капка од физиолошки раствор, со стерилна шпатула се земаше брис од дорзалната страна на јазикот и тој материјал се ставаше врз капката од физиолошкиот раствор и се спушташе покровното стакленце. Вака изработениот нативен препарат се ставаше под микроскоп почнувајки од 10х згоемување се бараше слика, па се одеше на 40х зголемување, се изоструваше сликата со помош на микровинтот и се пргледува препаратот по цик цак метода и на тој начин се потврдуваше присуство или отсуство на хифите од C.albicans.

3)Лабораториски испитувања

Остеопороза е доминантно метаболно заболување на коските, таа претставува намалување на густинатана коските, која може да доведе до кршење (фрактури) на истите и тоа при помали оптоварувања односно при вршење на секојдневни активности. Под нормални услови количината на разградување на коска е еднаква со количината на новоформирана коска. Губитокот на коскеното ткиво кај обата пола започнува на 35-40 годишна возраст, а степенот на губиток расте кај жените во менопауза, како и кај пореметувања и болести кои влијаат на овој процес.

Коскените маркери се важни дијагностички помагала во проценката и следењето на одговорите на терапијата за остеопороза и другите болести поврзани со коските, обезбедувајќи целосна слика за коскениот метаболизам. Зголемените коскени маркери се индикатори за зглемена ресорпција на коска и/или формирање на коска.

Методот кој се користеше за обработка на примерокот од крв за да се добијат вредностите на коскените маркери е ECLIA (електрохемилуминисцентна имунолошка анализа), на Roche Elecsys 1010/2010 и Modular analytics E 170 тоа се имунолошки анализатори. Имунолошката анализа за „in vitro”квантитативно одредување во хуман серум и плазма се состои од одредување на следните параметри:

- PTH - интактен паратиреоиден хормон со цел поставување на диференцијална дијагноза на хипер и хипокалциемија, проценка на секреторната активност на паратироидната жлезда.
- Osteocalcin - помош при проценка на ремоделирањето на коските и следење на антиресорптивната терапија кај остеопороза.
- β-Cross Laps - детерминација на деградационите продукти на тип I колаген како помош во проценка на брзината на коскената ресорпција.
- Vit D total - помага да се процени недостатокот на витамин Д.

Сите испитувања предвидени за ова истражување беа реализирани во ЈЗУ Универзитетски стоматолошки клинички центар Св.Пантелејмон – Скопје на Одделот за болести на устата и пародонтот, Универзитетска клиника за радиотерапија и онкологија и Универзитетска клиника за ендокринологија, дијабетес и метаболни наеушувања Скопје.

ДОБИЕНИ РЕЗУЛТАТИ И НИВНО ЗНАЧЕЊЕ

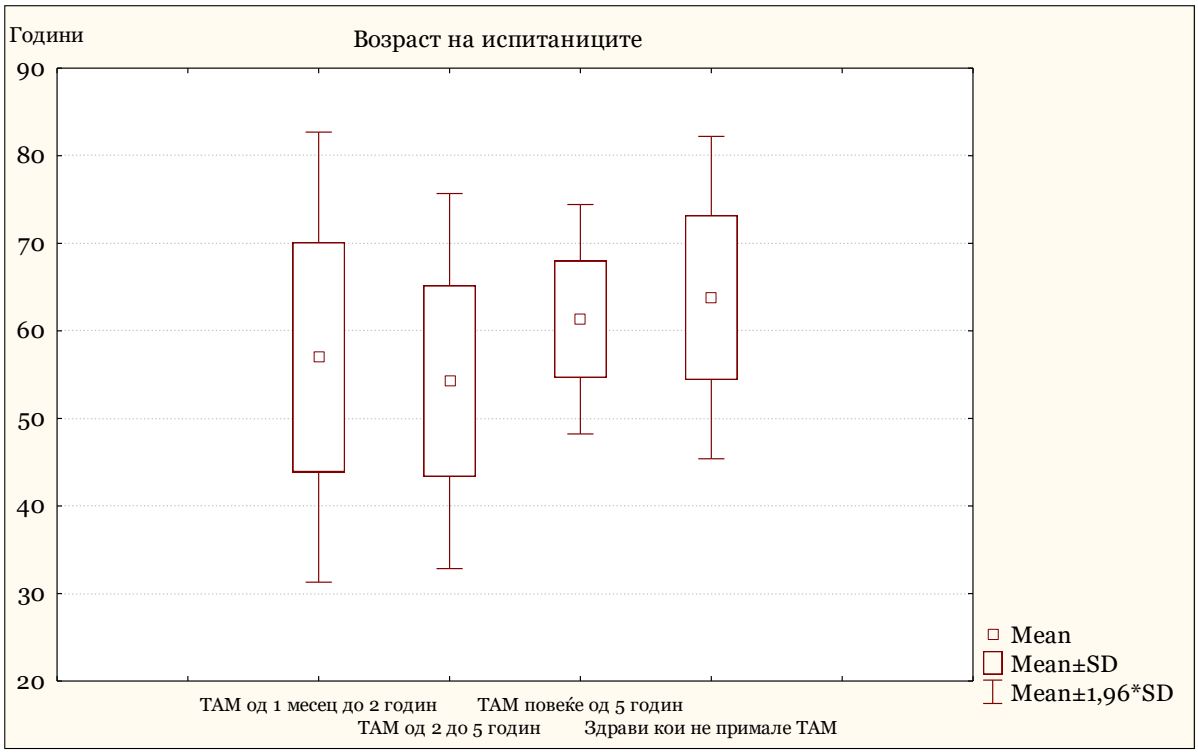
Во истражувањето вклучени се 75 испитаници, 45(60,00%) кои примале тамоксифен и 30(40,00%) здрави кои не примале тамоксифен.

1.Возраст на пациентите

На табела 1. и графикон 1. прикажана е дескриптивна статистика на возраста на испитаниците вклучени во студијата.
Кај 15 испитаници кои примале *тамоксифен од 1 месец до 2 години* возраста варира во интервалот 57,00±13,11 години, ±95,00%CI: 49,74-64,26; минималната возраст изнесува 37 години а максималната 83 години.
Кај 15 испитаници кои примале *тамоксифен од 2 до 5 години* возраста варира во интервалот 54,27±10,92 години, ±95,00%CI:48,21-60,32; минималната возраст изнесува 37 години а максималната 70 години.
Кај 15 испитаници кои примале *тамоксифен повеќе од 5 години* возраста варира во интервалот 61,33±6,68 години, ±95,00%CI:57,63-65,03; минималната возраст изнесува 50 години а максималната 74 години.
Кај 30 испитаници кои *не примале тамоксифен* возраста варира во интервалот 63,80±9,39 години, ±95,00%CI:60,29-67,31;минималната возраст изнесува 44 години а максималната 82 години.

Табела 1. Возраст на испитаниците

Група	Valid N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00	Minimum	Maximum	Std.Dev.
ТАМ од 1 месец до 2 години	15	57,00	49,74	64,26	37	83	13,11
ТАМ од 2 до 5 години	15	54,27	48,21	60,32	37	70	10,92
ТАМ повеќе од 5 години	15	61,33	57,63	65,03	50	74	6,68
Здрави кои не примале ТАМ	30	63,80	60,29	67,31	44	82	9,39



Графикон 1

Разликата во возраста на испитаниците помеѓу групите прикажана е на табела 1.1.
За F=3,54 и p<0,05(p=0,02) помеѓу групите постои значајна разликата во возраста на испитаниците.
Возраста на испитаници кои примале *тамоксифен од* 1 *месец до* 2 *години* (M=57,00) за p<0,05(p=0,04) значајно е помала од возраста на *здравите испитаницикои не примале тамоксифен* (M=63,80).
Возраста на испитаници кои примале *тамоксифен од* 2 *до* 5 *години* (M=54,27) за p<0,01(p=0,004) значајно е помала од возраста на *здравите испитаницикои не примале тамоксифен* (M=63,80).
Во останатите релации разликата во возраста на испитаниците не е значајна.

Табела 1.1 Возраст на испитаниците / LSDTest

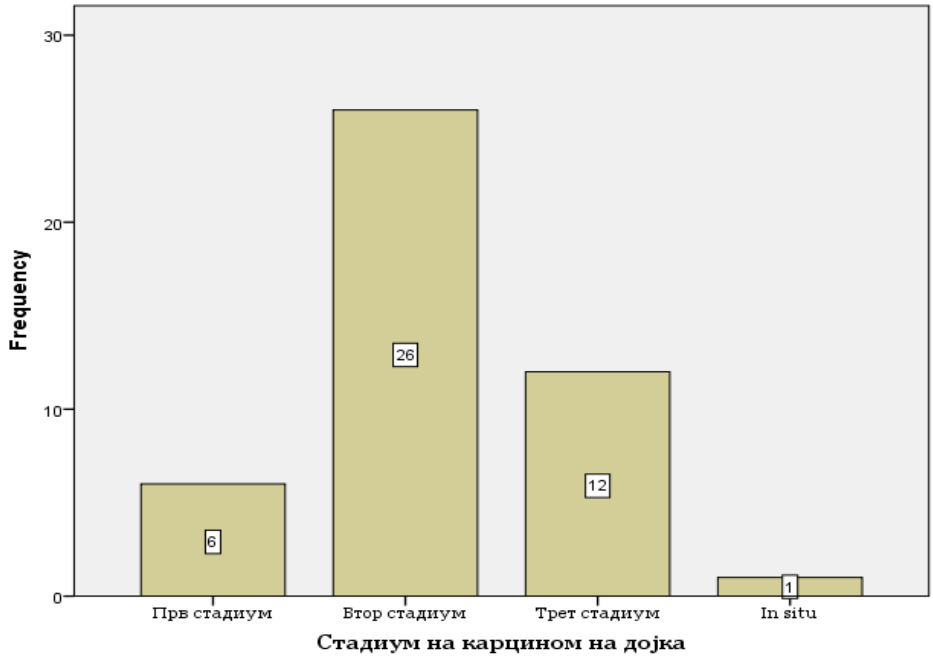
Група	{1} M=57,000	{2} M=54,267	{3} M=61,333	{4} M=63,800
ТАМ од 1 месец до 2 години {1}		0,46	0,24	0,04
ТАМ од 2 до 5 години {2}	0,46		0,06	0,004
ТАМ повеќе од 5 години {3}	0,24	0,06		0,44
Здрави кои не примале ТАМ {4}	0,04	0,004	0,44	

2. Стадиум на карцином на дојка

На табела 2. и графикон 2. прикажани се проценти на структура кои се однесуваат на стадиум на карцином на дојка кај испитаниците третирани со тамоксифен.
Од вкупно 45(100,00%) пациентки, 6(13,3%) имале прв стадиум на карцином на дојка, 26(57,8%) имале втор стадиум на карцином на дојка, 12(26,7%) имале трет стадиум на карцином на дојка а 1(2,2%) пациентка имала карцином на дојка in situ.

Табела 2. Стадиум на карцином на дојка

		Frequency	Percent	Valid Percent	Cumulative Percent
Valid	Првстадиум	6	13,3	13,3	13,3
	Вторстадиум	26	57,8	57,8	71,1
	Третстадиум	12	26,7	26,7	97,8
	In situ	1	2,2	2,2	100,0
	Total	45	100,0	100,0	



Графикон 2

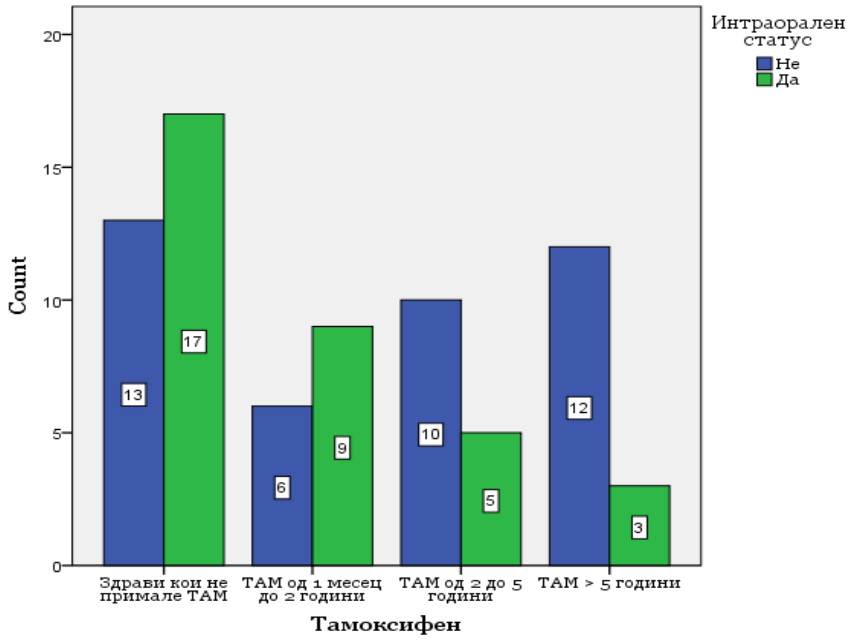
3. Интраорален статус

На табела 3. и графикон 3. прикажаните резултати се однесуваат на извршената кростабулација помеѓу податоците за интраорален статус и третманот со тамоксифен.
Од вкупно 75 (100,00%) испитаници, 30 (40,00%) биле *здрави кои не примале тамоксифен*, 15 (20,00%) примале *тамоксифен од 1 месец до 2 години*, 15 (20,00%) примале *тамоксифен од 2 до 5 години* а 15 (20,00%) примале *тамоксифен повеќе од 5 години*.
Од 30 (100,00%) испитаници кои биле *здрави и не примале тамоксифен*, 13(43,3%) немале промени на интраоралниот статус а 17(56,7%) имале промени на интраоралниот статус во усната шуплина.

Од 15 (100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен од 1 месец до 2 години*, 6(40,0%) немале промени на интраоралниот статус во усната шуплина а 9(60,0%) имале промени на интраоралниот статус во усната шуплина.
Од 15 (100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен од 2 до 5 години*, 10(66,7%) немале промени на интраоралниот статус во усната шуплина а 5(33,3%) имале промени на интраоралниот статус во усната шуплина.
Од 15 (100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен повеќе од 5 години,* 12(80,0%) немале промени на интраоралниот статус во усната шуплина а 3(20,0%) имале промени на интраоралниот статус во усната шуплина.
Во извршената кростабулација помеѓу податоците за интраорален статус и третманот со тамоксифен, за PearsonChi-square = 7,613 и p>0,05(p=0,057) / Monte Carlo Sig.(2-sided) /0,051-0,063/ нема сигнификантна разлика.

Табела 3. Интраорален статус (промени) / Тамоксифен

			Интраорален статус		Total
			Не	Да	
Тамоксифен	Здрави кои не примале ТАМ	Count	13	17	30
		%	43,3%	56,7%	100,0%
	ТАМ од 1 месец до 2 години	Count	6	9	15
		%	40,0%	60,0%	100,0%
	ТАМ од 2 до 5 години	Count	10	5	15
		%	66,7%	33,3%	100,0%
	ТАМ > 5 години	Count	12	3	15
		%	80,0%	20,0%	100,0%
Total		Count	41	34	75
		%	54,7%	45,3%	100,0%



Графикон 3

При утврдување на предиктивните вредности на третманот со тамоксифен за промени на интраорален статус применет е методот ентер.
Глобалната точност на овај модел да предскажи промени на интраорален статус е 64,00%. Сензитивноста изнесува 76,50% а специфичноста изнесува 53,70% (табела 3.1).

Табела 3.1 Предиктивни вредности на третманот со тамоксифен за промени на интраорален статус / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Интраорален статус		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Интраорален статус	Не	22	19	53,7
		Да	8	26	76,5
	Overall Percentage				64,0

a. The cut value is ,500

Како *референтна категорија* земени се здравите испитаници кои не примале тамоксифен.

При утврдување на значајноста на придонесот за предикција на промени на интраорален статус утврдено е дека најголемо влијание има третманот со *тамоксифен повеќе од 5 години* (Wald=4,956 / p<0,05(p=0,026), потоа третманот со *тамоксифен од 2 до 5 години* (Wald=2,121 / p>0,05(p=0,145) а најслабо е влијанието на третманот со *тамоксифен од 1 месец до 2 години* (Wald=0,046 / p>0,05(p=0,831) (табела 3.2).

Испитаниците кои биле третирани со *тамоксифен повеќе од 5 години* (1) за 0,191 пати (Exp(B) = 0,191) / имаат помал ризик за промени на интраорален статус од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, 95% C.I.forEXP(B) / 0,045 – 0,821 /, значајно за p<0,05(p=0,026).

Испитаниците кои биле третирани со *тамоксифен од 2 до 5 години* (1) за 0,382 пати (Exp(B) = 0,382) / имаат помал ризик за промени на интраорален статус од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, 95% C.I.forEXP(B) / 0,105 – 1,394 /, незначајно за p>0,05(p=0,145).

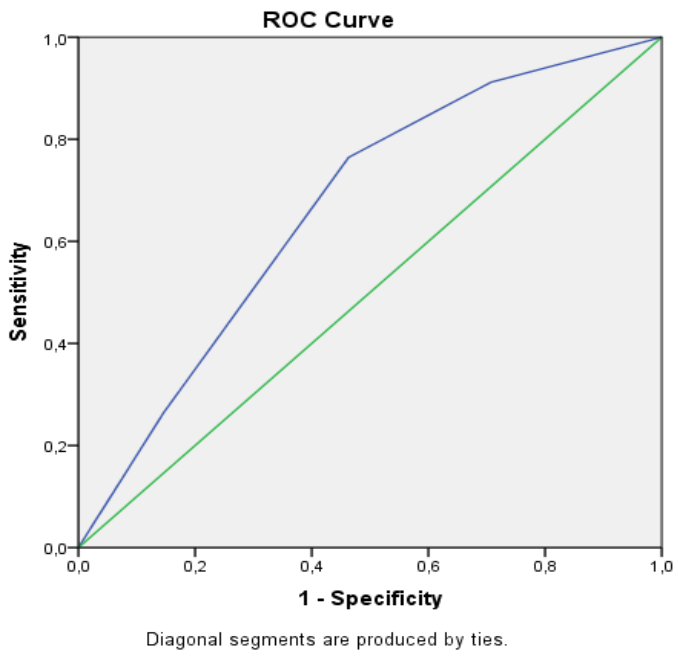
Испитаниците кои биле третирани со *тамоксифен од 1 месец до 2 години* (1) за 1,147 пати (Exp(B) = 1,147) / имаат поголем ризик за промени на интраорален статус од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, 95% C.I.forEXP(B) / 0,325 – 4,045 /, незначајно за p>0,05(p=0,831).

Табела 3.2 Бинарна Логистичка регресиона анализаза предикција на промени на интраорален статус / Третманот со тамоксифен

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1[a]	ТАМ од 1 месец до 2 години (1)	,137	,643	,046	1	,831	1,147	,325	4,045
	ТАМ од 2 до 5 години (1)	(,961)	,660	2,121	1	,145	,382	,105	1,394
	ТАМ >5 години (1)	(1,655)	,743	4,956	1	,026	,191	,045	,821
	Constant	,268	,368	,530	1	,467	1,308		

a. a. Variable(s) enteredonstep 1: ТАМ од 1 месец до 2 години, ТАМ од 2 до 5 години, ТАМ > 5 години..

ROC ареата е 0,667 што значи дека кај 66,70% / 95%CI:0,544-0,789 / p<0,05(p=0,013) / од сите возможни парови во кои кај еден има промени на интраорален статус а кај друг нема промени на интраорален статус, овој модел ќе одреди повисока веројатност за промени на интраорален статус (графикон 4.).



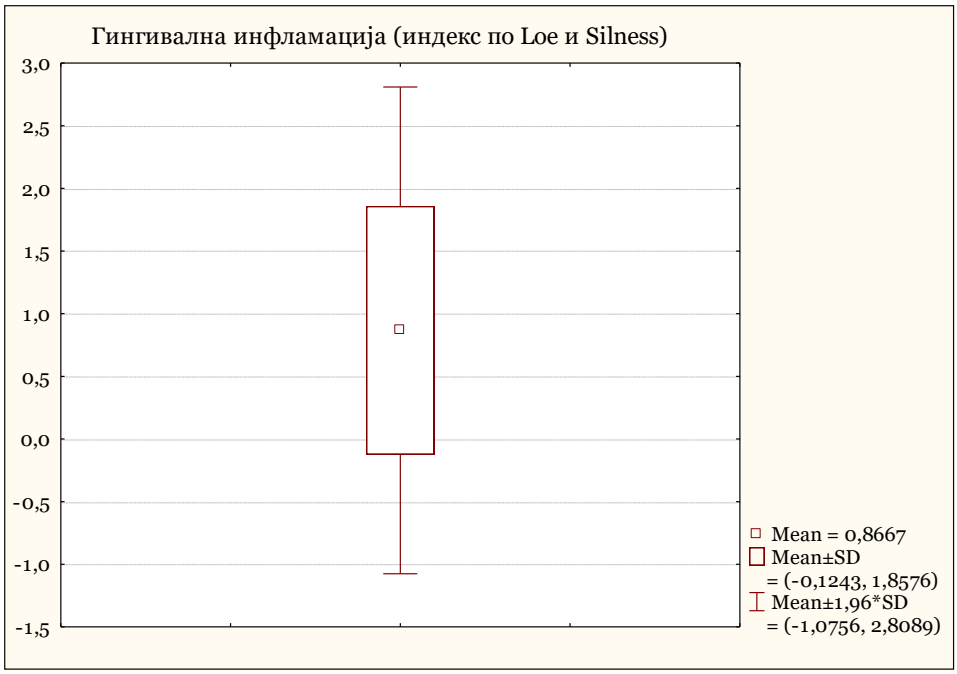
Графикон 4

4. Гингивална инфламација (индекс по Loe и Silness)

На табела 4. и графикон 5. прикажана е дескриптивна статистика на гингивална инфламација (индекс по Loe и Silness).
Кај 75 испитаници вклучени во испитувањето индексот на гингивална инфламација варира во интервалот 0,87±0,99; ±95,00%CI:0,64-1,09; минималната вредност изнесува 0,00 а максималната 3,00.

Табела 4. Гингивална инфламација (индекс по Loeи Silness)

Variable	Valid N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00	Minimum	Maximum	Std. Dev.
Индекс на гингивална инфламација по Loe и Silness	75	0,87	0,64	1,09	0,00	3,00	0,99



Графикон 5

Индексот на гингивална инфламација (Loe и Silness) кај *здравите испитаници кои не примале тамоксифен* варира во интервалот 1,100±0,99; кај *испитаниците третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години* варира во интервалот 1,067±1,03; кај *испитаниците третирани со тамоксифен од 2 до 5 години* варира во интервалот 0,667±0,98; кај *испитаниците третирани со тамоксифен повеќе од 5 години* варира во интервалот 0,400±0,83 (табела 4.1).

Табела 4.1BreakdownTableofDescriptiveStatistics /
Гингивална инфламација (индекс по Loeи Silness)

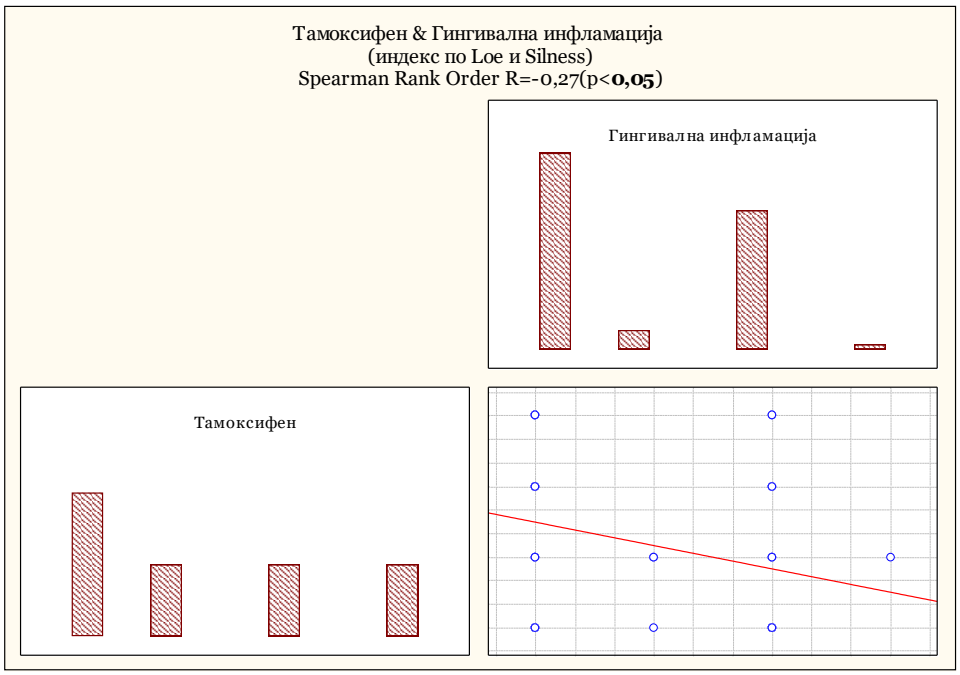
Тамоксифен	Гингивалнаинфламација Means	Гингивалнаинфламација N	Гингивалнаинфламација Std.Dev.
Здрави кои не примале ТАМ	1,100	30	0,99
ТАМ од 1 месец до 2 години	1,067	15	1,03
ТАМ од 2 до 5 години	0,667	15	0,98
ТАМ повеќе од 5 години	0,400	15	0,83
All Grps	0,867	75	0,99

За Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks = 6,44 и p>0,05(p=0,09) нема значајна разлика во вредностите на гингивална инфламација помеѓу испитаниците од четирите групи (табела 4.2).

Табела 4.2 Гингивална инфламација (индекс по Loe и Silness) / Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks

Гингивална инфламација (индекс по Loe и Silness)	Code	Valid N	Sum of Ranks
Здрави кои не примале ТАМ	0	30	1276,50
ТАМ од 1 месец до 2 години	1	15	631,50
ТАМ од 2 до 5 години	2	15	510,00
ТАМ повеќе од 5 години	3	15	432,00

На графикон 6. прикажан е односот помеѓу времетраењето на третманот со тамоксифен и гингивална инфламација (индекс по Loe и Silness). За Spearman Rank Order R = -0,27(p<0,05) утврдена е умерено јака негативна значајна корелација. Имено, со покачувањето на времетраењето на третманот со тамоксифен, индексот на гингивална инфламација (Loe и Silness) значајно опаѓа.



Графикон 6

На табела 4.3 прикажаните резултати се однесуваат на мултиплата регресија помеѓу гингивалната инфламација (индекс по Loe и Silness) како зависна варијабла и времетраење на третманот со тамоксифен.

Како *референтна категорија* земени се здравите испитаници кои не примале тамоксифен.

За R=0,29 (F=2,17 ир=0,099) утврдена е умерено јака корелација.

Најголемо влијание врз гингивалната инфламација има *третманот со тамоксифен повеќе од 5 години* (Beta=-0,28 (p<0,05), потоа *третманот со тамоксифен од 2 до 5 години* (Beta=-0,18 (p>0,05) а најслабо е влијанието на *третманот со тамоксифен од 1 месец до 2 години* (Beta=-0,01 (p>0,05).

Испитаниците *третирани со тамоксифен повеќе од 5 години* имаат просечно -0,70(p<0,05/p=0,03) значајно помали вредности на гингивална инфламација компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
Испитаниците *третирани со тамоксифен од 2 до 5 години* имаат просечно -0,43(p>0,05/p=0,16) незначајно помали вредности на гингивална инфламација компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
Испитаниците *третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години* имаат просечно -0,03(p>0,05/p=0,91) незначајно помали вредности на гингивална инфламација компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен.

Табела 4.3 Гингивална инфламација (индекс по Loe и Silness) / Времетраење на третманот со тамоксифен

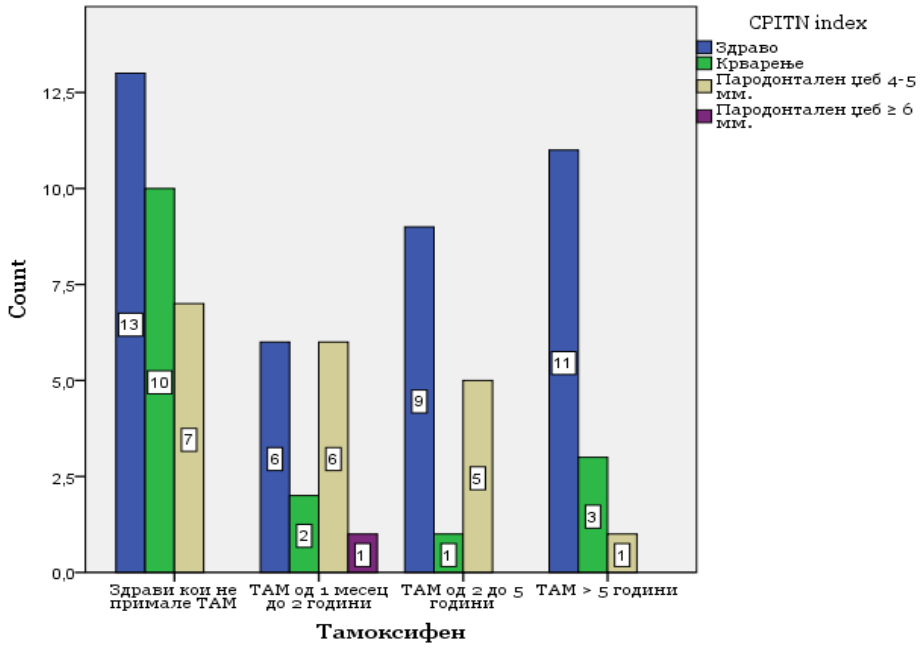
Regression Summary for Dependent Variable: Индекс на гингивална инфламација по Loe i Sillnes; R= 0,29; F=2,17 и p=0,099						
N=75	Beta	Std.Err. of Beta	B	Std.Err. of B	t(71)	p-level
Intercept			1,10	0,18	6,22	0,000
ТАМ од 1 месец до 2 години	-0,01	0,12	-0,03	0,31	-0,11	0,91
ТАМ од 2 до 5 години	-0,18	0,12	-0,43	0,31	-1,42	0,16
ТАМ повеќе од 5 години	-0,28	0,12	-0,70	0,31	-2,29	0,03

5. Состојба на пародонтот (CPITN index)

На табела 5. и графикон 7. прикажаните резултати се однесуваат на извршената кростабулација помеѓу податоците за состојбата на пародонтот и третманот со тамоксифен.
Од вкупно 75(100,00%) испитаници, 39(52,00%) имале здрав пародонт, 16(21,30%) имале крварење, 19(25,30%) имале пародонтален џеб 4-5 мм. а 1(1,3%) имал пародонтален џеб ≥ 6 мм..
Од 30(100,00%) испитаници кои биле *здрави и не примале тамоксифен*, 13(43,3%) имале здрав пародонт, 10(33,30%) имале крварење а 7(23,30%) имале пародонтален џеб 4-5 мм..
Од 15(100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен од 1 месец до 2 години*, 6(40,0%) имале здрав пародонт, 2(13,30%) имале крварење, 6(40,0%) имале пародонтален џеб 4-5 мм. а 1(6,7%) имал пародонтален џеб ≥ 6 мм..
Од 15(100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен од 2 до 5 години,* 9(60,0%) имале здрав пародонт, 1(6,7%) имал крварење а 5(33,3%) имале пародонтален џеб 4-5 мм..
Од 15(100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен повеќе од 5 години,* 11(73,3%) имале здрав пародонт, 3(20,0%) имале крварење а 1(6,70%) имал пародонтален џеб 4-5 мм.
Во извршената кростабулација помеѓу податоците за состојбата на пародонтот и третманот со тамоксифен, за Fisher's Exact Test = 13,119 и p>0,05(p=0,109)/Monte Carlo Sig.(2-sided) /0,101-0,117/ нема сигнификантна разлика.

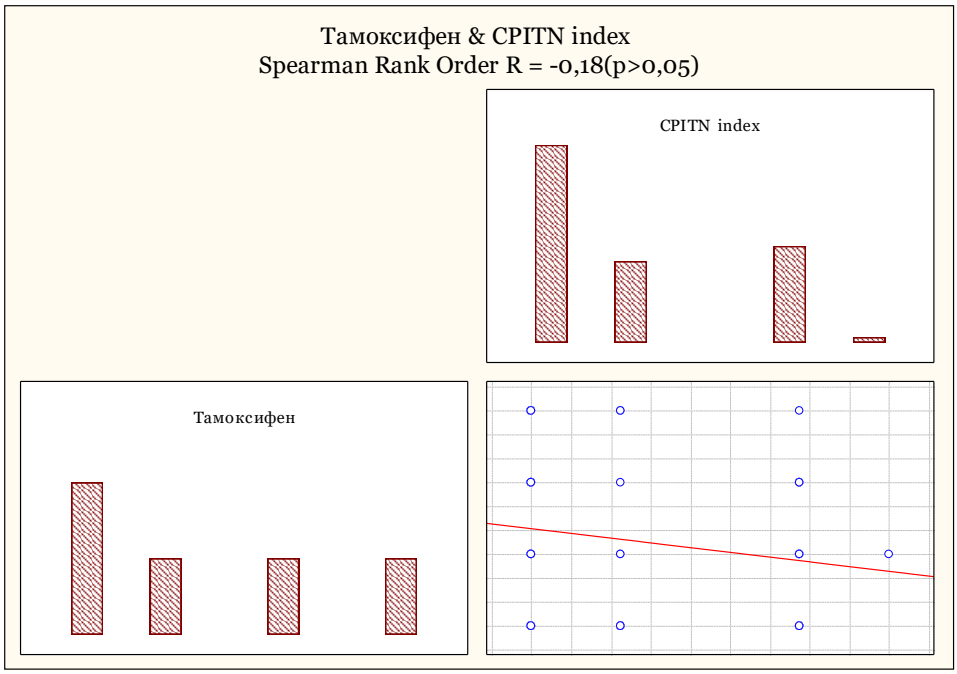
Табела 5. CPITN index / Тамоксифен

			CPITNindex				Total
			Здраво	Крварење	Пародонтален џеб 4-5 мм.	Пародонтален џеб ≥ 6 мм.	
Тамоксифен	Здрави кои не примале ТАМ	Count	13	10	7	0	30
		%	43,3%	33,3%	23,3%	0,0%	100,0%
	ТАМ од 1 месец до 2 години	Count	6	2	6	1	15
		%	40,0%	13,3%	40,0%	6,7%	100,0%
	ТАМ од 2 до 5 години	Count	9	1	5	0	15
		%	60,0%	6,7%	33,3%	0,0%	100,0%
	ТАМ > 5 години	Count	11	3	1	0	15
		%	73,3%	20,0%	6,7%	0,0%	100,0%
Total		Count	39	16	19	1	75
		%	52,0%	21,3%	25,3%	1,3%	100,0%



Графикон 7

На графикон 8. прикажан е односот помеѓу времетраењето на третманот со тамоксифен и состојбата на пародонтот (CPITN index). За Spearman Rank Order R = -0,18(p>0,05) утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, покачувањето на времетраењето на третманот со тамоксифен следено е со незначајно подобрување на здравјето на пародонтот.



Графикон 8

При утврдување на предиктивните вредности на третманот со тамоксифен за промени на пародонтот применет е методот ентер.
Глобалната точност на овај модел да предскажи промени на пародонтот е 61,30%. Сензитивноста изнесува 72,20% а специфичноста изнесува 51,30% (табела 5.1).

Табела 5.1 Предиктивни вредности на третманот со тамоксифен за промени напародонтот / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Промени напародонтот		Percentage Correct
			Здраво	Патолошкапромена	
Step 1	Промени напародонтот	Здраво	20	19	51,3
		Патолошкапромена	10	26	72,2
	Overall Percentage				61,3

a. The cut value is ,500

Како *референтна категорија* земени се здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
При утврдување на значајноста на придонесот за предикција на промени на пародонтот утврдено е дека најголемо влијание има третманот со *тамоксифен повеќе од 5 години* (Wald=3,437 / p>0,05(p=0,064), потоа третманот со *тамоксифен од 2 до 5 години* (Wald=1,098 / p>0,05(p=0,295) а најслабо е влијанието на третманот со *тамоксифен од 1 месец до 2 години* (Wald=0, 046 / p>0,05(p=0,831) (табела 5.2).
Испитаниците кои биле третирани со *тамоксифен повеќе од 5 години* (1) за 0,278 пати (Exp(B) = 0,278) / имаат помал ризик за патолошки промени на пародонтот од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, 95% C.I.forEXP(B) / 0,072 – 1,076 /, незначајно за p>0,05(p=0,064).
Испитаниците кои биле третирани со *тамоксифен од 2 до 5 години* (1) за 0,510 пати (Exp(B) = 0,510) / имаат помал ризик за патолошки промени на пародонтот од здравите

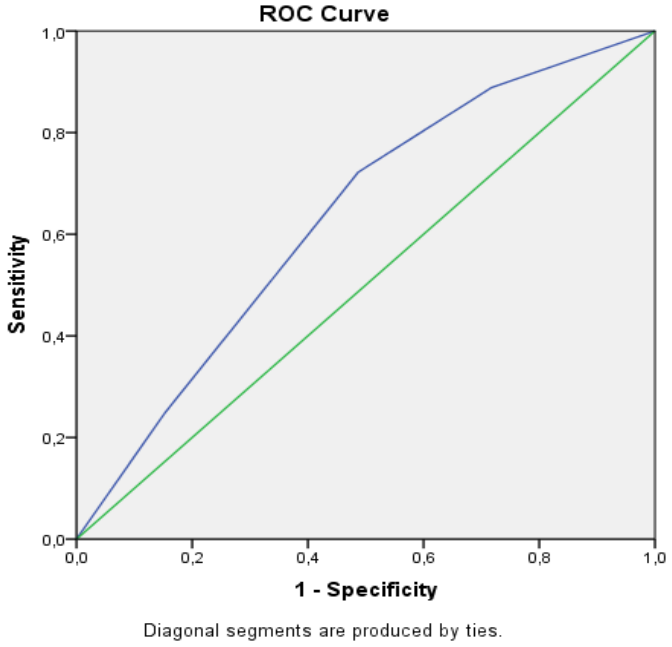
испитаници кои не примале тамоксифен, 95% C.I.forEXP(B) / 0,145 – 1,798 /, незначајно за p>0,05(p=0,295).
Испитаниците кои биле третирани со *тамоксифен од 1 месец до 2 години* (1) за 1,147 пати (Exp(B) = 1,147) / имаат поголем ризик за патолошки промени на пародонтот од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, 95% C.I.forEXP(B) / 0,325 – 4,045 /, незначајно за p>0,05(p=0,831).

Табела 5.2 Бинарна Логистичка регресиона анализаза предикција на промени напародонтот / Третманот со тамоксифен

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1[a]	ТАМ од 1 месец до 2 години (1)	,137	,643	,046	1	,831	1,147	,325	4,045
	ТАМ од 2 до 5 години (1)	(,674)	,643	1,098	1	,295	,510	,145	1,798
	ТАМ >5 години (1)	(1,280)	,690	3,437	1	,064	,278	,072	1,076
	Constant	,268	,368	,530	1	,467	1,308		

b. a. Variable(s) enteredonstep 1: ТАМ од 1 месец до 2 години, ТАМ од 2 до 5 години, ТАМ > 5 години..

ROC ареата е 0,634 што значи дека кај 63,40% / 95%CI:0,508-0,759 / p<0,05(p=0,047) / од сите возможни парови во кои кај еден има патолошки промени на пародонтот а кај друг нема патолошки промени на пародонтот, овој модел ќе одреди повисока веројатност за патолошки промени на пародонтот (графикон 9.).



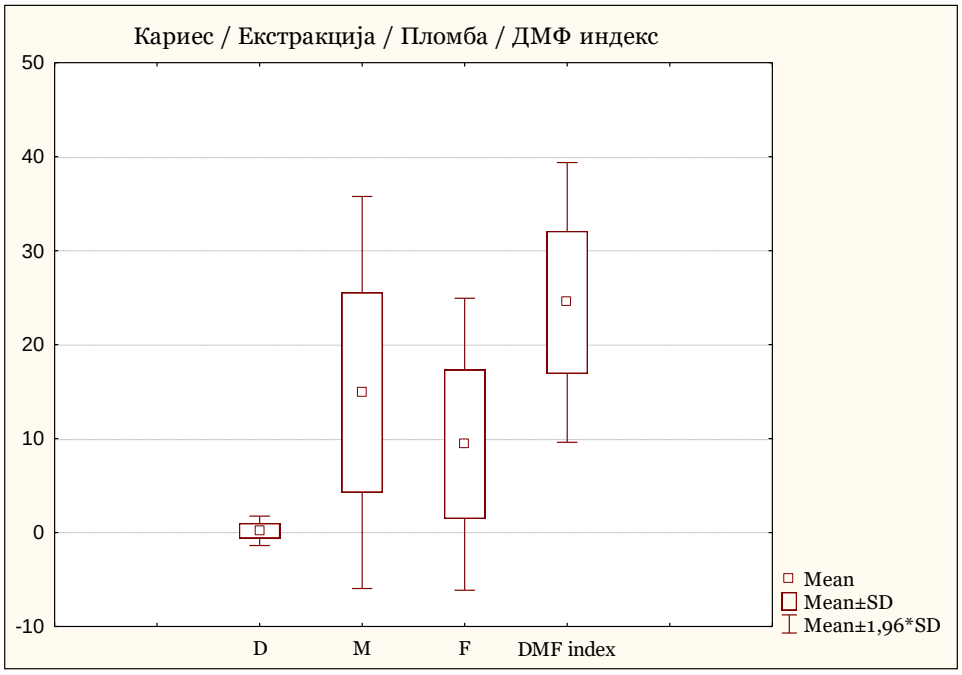
Графикон 9

6. Состојбата на забалото КЕП индекс (DMFindex)

Дескриптивна статистика на вредностите кои се однесуваат на кариес, екстракција, пломба и КЕП индекс кај испитаниците вклучени во истражувањето прикажана е на табела 6. и графикон 10..
Вредностите на кариесот (D) варираат во интервалот 0,19±0,80; ±95,00%CI:0,003-0,37; минималната вредност изнесува 0,00 а максималната вредност изнесува 6,00.
Вредностите за екстракција (M) варираат во интервалот 14,91±10,64; ±95,00%CI:12,46-17,36; минималната вредност изнесува 0,00 а максималната вредност изнесува 32,00.
Вредностите за пломба (F) варираат во интервалот 9,40±7,93; ±95,00%CI:7,58-11,22; минималната вредност изнесува 0,00 а максималната вредност изнесува 29,00.
Вредностите на КЕП индексот варираат во интервалот 24,49±7,59; ±95,00%CI:22,75-26,24; минималната вредност изнесува 3,00 а максималната вредност изнесува 32,00.

Табела 6. Кариес / Екстракција / Пломба / ДМФ индекс
Дескриптивна статистика

Variable	Valid N	Mean	Confidence -95,00%	Confidence +95,00	Minimum	Maximum	Std.Dev.
D	75	0,19	0,003	0,37	0,00	6,00	0,80
M	75	14,91	12,46	17,36	0,00	32,00	10,64
F	75	9,40	7,58	11,22	0,00	29,00	7,93
DMF	75	24,49	22,75	26,24	3,00	32,00	7,59



Графикон 10

Вредноста на DMFindex кај *здравите испитаници кои не примале тамоксифен* варира во интервалот 23,10±7,21; кај *испитаниците третирани со тамоксифен од 1 месец до 2*

години варира во интервалот 24,87±8,33; кај *испитаниците третирани со тамоксифен од 2 до 5 години* варира во интервалот 27,27±6,11; кај *испитаниците третирани со тамоксифен повеќе од 5 години* варира во интервалот 24,13±8,81 (табела 6.1).

Табела 6.1 Breakdown Table of Descriptive Statistics / DMFindex

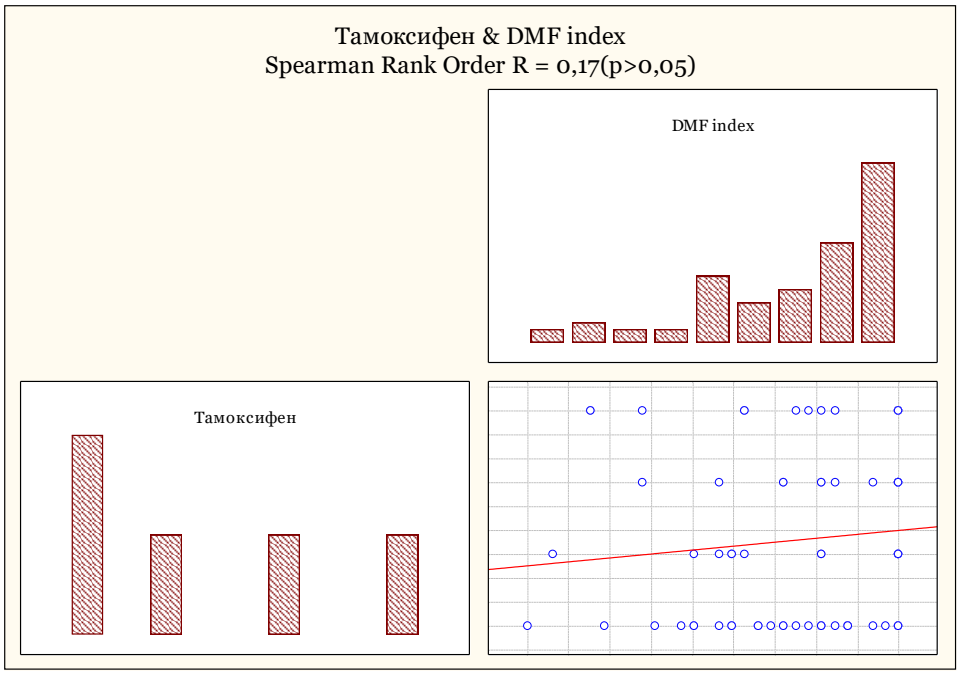
Тамоксифен	DMF Means	DMF N	DMF Std.Dev.
Здрави кои не примале ТАМ	23,10	30	7,21
ТАМ од 1 месец до 2 години	24,87	15	8,33
ТАМ од 2 до 5 години	27,27	15	6,11
ТАМ повеќе од 5 години	24,13	15	8,81
All Grps	24,49	75	7,59

За Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks = 4,04 и p>0,05(p=0,26) нема значајна разлика во вредностите на DMF index помеѓу испитаниците од четирите групи (табела 6.2).

Табела 6.2 DMFindex /Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks

Depend: DMFindex	Code	Valid N	Sum of Ranks
Здрави кои не примале ТАМ	0	30	980,00
ТАМ од 1 месец до 2 години	1	15	602,50
ТАМ од 2 до 5 години	2	15	687,50
ТАМ повеќе од 5 години	3	15	580,00

На графикон 11. прикажан е односот помеѓу времетраењето на третманот со тамоксифен и DMF index. За Spearman Rank Order R = 0,17(p>0,05) утврдена е умерено слаба позитивна незначајна корелација. Имено, со покачувањето на времетраењето на третманот со тамоксифен, DMF index незначајно се зголемува.



Графикон 11

На табела 6.3 прикажаните резултати се однесуваат на мултиплата регресија помеѓу DMFindex како зависна варијабла и времетраење на третманот со тамоксифен.
Како *референтна категорија* земени се здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
За R=0,20 (F=1,03 ир=0,385)утврдена е умерено слаба корелација.
Најголемо влијание врз DMF index има *третманот со тамоксифен од 2 до 5 години* (Beta=0,22 (p>0,05/p=0,09), потоа *третманот со тамоксифен од 1 месец до 2 години* (Beta=0,09 (p>0,05/p=0,46) а најслабо е влијанието на *третманот со тамоксифен повеќе од 5 години* (Beta=0,05 (p>0,05/p=0,67).
Испитаниците *третирани со тамоксифен од 2 до 5 години* имаат просечно 4,17(p>0,05/p=0,09) незначајно поголеми вредности на DMF index компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
Испитаниците *третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години* имаат просечно 1,77(p>0,05/p=0,46) незначајно поголеми вредности на DMF index компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
Испитаниците *третирани со тамоксифен повеќе од 5 години* имаат просечно 1,03(p>0,05/p=0,67) незначајно поголеми вредности на DMF index компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен.

Табела 6.3 DMFindex / Времетраење на третман со тамоксифен

Regression Summary for Dependent Variable: DMF index; R= 0,20; F=1,03 и p=0,385						
N=75	Beta	Std.Err.	B	Std.Err.	t(71)	p-level
Intercept			23,10	1,39	16,67	0,000
ТАМ од 1 месец до 2 години	0,09	0,14	1,77	2,40	0,74	0,46
ТАМ од 2 до 5 години	0,22	0,13	4,17	2,40	1,74	0,09
ТАМ повеќе од 5 години	0,05	0,13	1,03	2,40	0,43	0,67

7. Присуство на хифи (Candida albicans)

На табела 7. и графикон 12. прикажаните резултати се однесуваат на извршената кростабулација помеѓу податоците за присуство на хифи (Candida albicans) и третманот со тамоксифен.

Од вкупно 75(100,00%) испитаници, 30(40,00%) биле *здрави кои не примале тамоксифен*, 15(20,00%) примале *тамоксифен од 1 месец до 2 години*, 15(20,00%) примале *тамоксифен од 2 до 5 години* а 15(20,00%) примале *тамоксифен повеќе од 5 години*.

Од 30(100,00%) испитаници кои биле *здрави и не примале тамоксифен*, 28(93,3%) немале присуство на хифи а 2(6,7%) имале присуство на хифи.

Од 15(100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен од 1 месец до 2 години*, 9(60,0%) немале присуство на хифи а 6(40,0%) имале присуство на хифи.

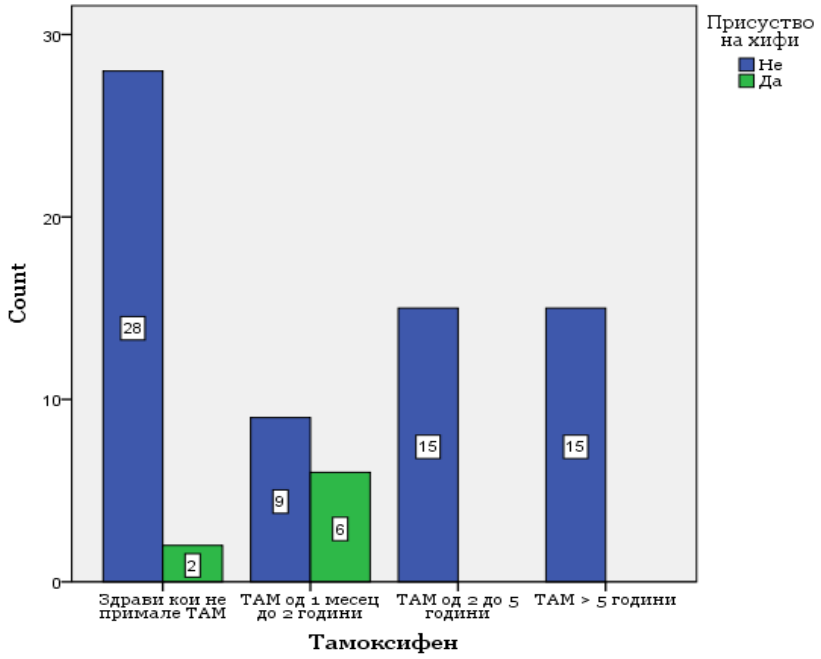
Сите 15(100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен од 2 до 5 години* немале присуство на хифи.

Сите 15(100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен повеќе од 5 години* немале присуство на хифи.

Во извршената кростабулација помеѓу податоците за присуство на хифи (Candida albicans) итретманот со тамоксифен, за Fisher's Exact Test = 12,242 и p<0,01(p=0,002)/Monte Carlo Sig.(2-sided) /0,001-0,002/ постои сигнификантна разлика.

Табела 7. Присуство на хифи (Candida albicans) /
Времетраење на третман со тамоксифен

			Присуство на хифи		Total
			Не	Да	
Тамоксифен	Здрави кои не примале ТАМ	Count	28	2	30
		%	93,3%	6,7%	100,0%
	ТАМ од 1 месец до 2 години	Count	9	6	15
		%	60,0%	40,0%	100,0%
	ТАМ од 2 до 5 години	Count	15	0	15
		%	100,0%	0,0%	100,0%
	ТАМ > 5 години	Count	15	0	15
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Total		Count	67	8	75
		%	89,3%	10,7%	100,0%



Графикон 12

При утврдување на предиктивните вредности на третманот со тамоксифен за присуство на хифи (Candida albicans) применет е методот ентер.
Глобалната точност на овај модел да предскажи присуство на хифи е 89,30%. Сензитивноста изнесува 0,00% а специфичноста изнесува 100,00% (табела 7.1).

Табела 7.1 Предиктивни вредности на третманот со тамоксифен за присуство на хифи (Candida albicans) / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Присуство на хифи		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Присуствонахифи	Не	67	0	100,0
		Да	8	0	,0
	Overall Percentage				89,3

a. The cut value is ,500

Како *референтна категорија* земени се здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
Испитаниците третирани со тамоксифен *од 2 до 5 години и повеќе од 5 години* исклучени се од понатамошна анализа поради голема стандардна грешка.

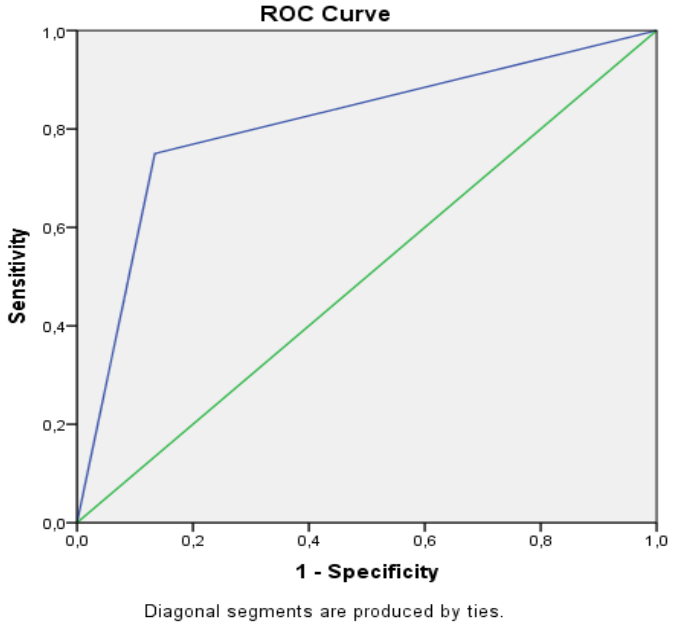
Испитаниците кои биле третирани со *тамоксифен од 1 месец до 2 години* (1) за 19,333 пати (Exp(B) = 19,333) / имаат поголем ризик за присуство на хифи од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, 95% C.I.forEXP(B) / 3,368 – 110,987/, значајно за p<0,01(p=0,001).

Табела 7.2 Бинарна Логистичка регресиона анализаза предикција на присуство на хифи (Candida albicans) /Третман со тамоксифен

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1[a]	ТАМ од 1 месец до 2 години (1)	2,962	,892	11,034	1	,001	19,333	3,368	110,987
	Constant	3,367	,719	21,921	1	,000	,034		

a. Variable(s) entered on step 1: Еден.

ROC ареата е 0,808 што значи дека кај 80,80% / 95%CI:0,626-0,990 / p<0,01(p=0,005) / од сите возможни парови во кои кај еден има присуство на хифи а кај друг нема присуство на хифи, овој модел ќе одреди повисока веројатност за присуство на хифи (графикон 13.).



Графикон 13

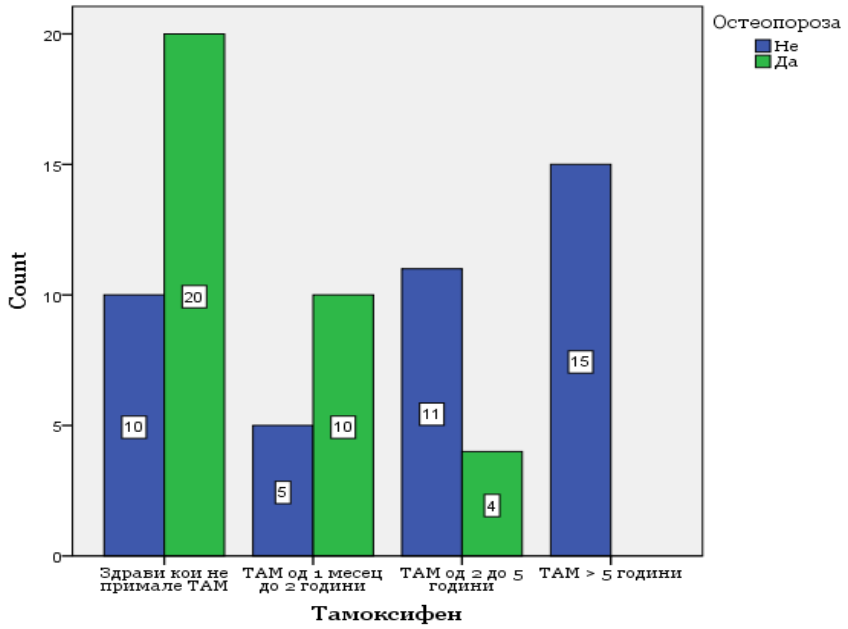
8. Остеопороза

На табела 8. и графикон 14. прикажаните резултати се однесуваат на извршената кростабулација помеѓу податоците за остеопороза и третманот со тамоксифен.
Од вкупно 75(100,00%) испитаници, 30(40,00%) биле *здрави кои не примале тамоксифен*, 15(20,00%) примале *тамоксифен од 1 месец до 2 години*, 15(20,00%) примале *тамоксифен од 2 до 5 години* а 15(20,00%) примале *тамоксифен повеќе од 5 години*.
Од 30(100,00%) испитаници кои биле *здрави и не примале тамоксифен*, 10(33,3%) немале остеопороза а 20(66,7%) имале остеопороза.
Од 15(100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен од 1 месец до 2 години*, 5(33,3%) немале остеопороза а 10(66,7%) имале остеопороза.
Од 15(100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен од 2 до 5 години,* 11(73,30%) немале остеопороза а 4(26,7%) имале остеопороза.

Сите 15(100,00%) испитаници кои примале *тамоксифен повеќе од 5 години* немале остеопороза.
Во извршената кростабулација помеѓу податоците за остеопороза и третманот со тамоксифен, за PearsonChi-square = 22,812 и p<0,001(p=0,000)/Monte Carlo Sig.(2-sided) /0,000-0,000/ постои сигнификантна разлика.

Табела 8. Остеопороза / Времетраење на третман со тамоксифен

			Остеопороза		Total
			Не	Да	
Тамоксифен	Здрави кои не примале ТАМ	Count	10	20	30
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	ТАМ од 1 месец до 2 години	Count	5	10	15
		%	33,3%	66,7%	100,0%
	ТАМ од 2 до 5 години	Count	11	4	15
		%	73,3%	26,7%	100,0%
	ТАМ > 5 години	Count	15	0	15
		%	100,0%	0,0%	100,0%
Total		Count	41	34	75
		%	54,7%	45,3%	100,0%



Графикон 14

При утврдување на предиктивните вредности на третманот со тамоксифен за остеопороза применет е методот ентер.
Глобалната точност на овај модел да предскажи остеопороза е 61,30%. Сензитивноста изнесува 29,40% а специфичноста изнесува 87,80% (табела 8.1).

Табела 8.1 Предиктивни вредности на третманот со тамоксифен за остеопороза / Модел на дискриминација

Observed			Predicted		
			Остеопороза		Percentage Correct
			Не	Да	
Step 1	Остеопороза	Не	36	5	87,8
		Да	24	10	29,4
	Overall Percentage				61,3

a. The cut value is ,500

Како *референтна категорија* земени се здравите испитаници кои не примале тамоксифен.

Испитаниците третирани со тамоксифен *повеќе од 5 години* исклучени се од понатамошна анализа поради голема стандардна грешка.

При утврдување на значајноста на придонесот за предикција на остеопороза утврдено е дека поголемо влијание има третманот со тамоксифен *од 1 месец до 2 години* (Wald=2,153 / p>0,05(p=0,142) од третманот со *тамоксифен од 2 до 5 години* (Wald=1,443 / p>0,05(p=0,230)(табела 8.2).

Испитаниците кои биле третирани со *тамоксифен од 1 месец до 2 години* (1) за 2,500 пати (Exp(B) = 2,500) / имаат поголем ризик за остеопороза од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, 95% C.I.forEXP(B) / 0,735 – 8,502/, незначајно за p>0,05(p=0,142).

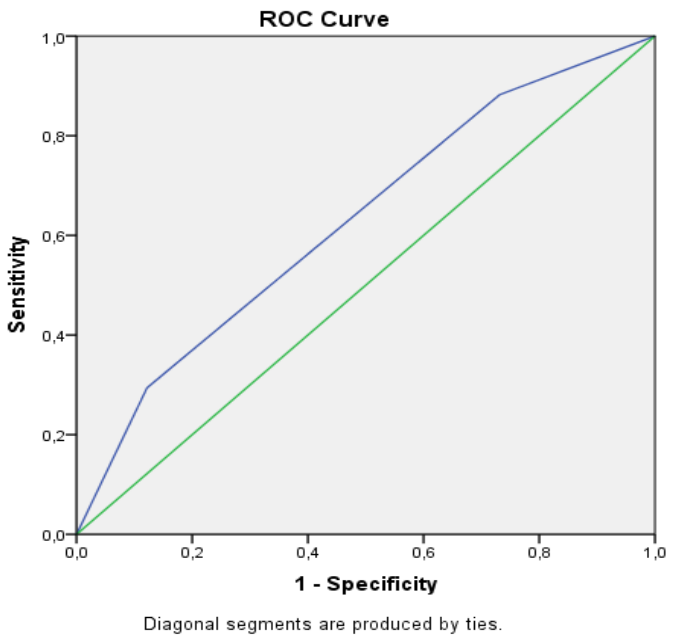
Испитаниците кои биле третирани со *тамоксифен од од 2 до 5 години* (1) за 0,455 пати (Exp(B) = 0,455) / имаат помал ризик за остеопороза од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, 95% C.I.forEXP(B) / 0,126 – 1,646/, незначајно за p>0,05(p=0,230).

Табела 8.2 Бинарна Логистичка регресиона анализаза предикција на остеопороза /Третман со тамоксифен

		B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
								Lower	Upper
Step 1[a]	ТАМ од 1 месец до 2 години (1)	,916	,624	2,153	1	,142	2,500	,735	8,502
	ТАМ од 2 до 5 години(1)	,788	,656	1,443	1	,230	,455	,126	1,646
	Constant	,223	,300	,553	1	,457	,800		

a. Variable(s) enteredonstep 1: ТАМ од 1 месец до 2 години, ТАМ од 2 до 5 години.

ROC ареата е 0,629 што значи дека кај 62,90% / 95%CI:0,503-0,756 / p>0,05(p=0,055) / од сите возможни парови во кои кај еден има остеопороза а кај друг нема остеопороза, овој модел ќе одреди повисока веројатност за остеопороза (графикон 14.).



Графикон 14

Статистичката обработка на податоци изведена е во статистички програм STATISTICA 8.0 iSPSSStatistics 23.0

Применети се следните статистички методи:

1. Кај сериите со атрибутивни белези (стадиум на карцином на дојка, интраорален статус, CPITNindex, присуство на хифи, остеопороза) одредувани се проценти на структура (%);
1.1Разликите во однос на третманот со тамоксифен, тестирани се со примена на PearsonChi-Square иFisher'sExactTest / MonteCarloSig. (2-sided) / (p);
2. Кај сериите со нумерички белези (возраст, гингивална инфламација, D, M, F, DMFindex) изработена е дескриптивна статистика (Mean±Std.Dev.,±95,00%CI,minimum, maximum);
2.1 Разликата кај сериите со нумерички белези тестирана е coAnalysisofVariance (F/p/LSDTest) и Kruskal-Wallis ANOVA by Ranks (p), во зависност од дистрибуцијата на податоците;
3. Предиктивните вредности на *третманот со тамоксифен* за *промени на интраорален статус*, *промени на парадонтот*, *присуство на хифи*, *остеопороза*, одредувани се со примена на BinaryLogisticRegression (Wald, Exp (B) / 95,0% CI for Exp (B)/(p) / метод Enter /;
4. Корелацијата помеѓу *гингивална инфламација* (индекс по Loe и Silness), *CPITNindex, DMFindex* со *времетраењето на третманот со тамоксифен* анализирана е со примена на SpearmanRankOrderR (R/p);
5. Корелацијатапомеѓу *гингивална инфламација* (индекс по Loe и Silness), *DMFindex* со *времетраењето на третманот со тамоксифен* анализирана е со примена на MultipleRegression (R/p).

Сигнификантноста е одредувана за $p<0,05$.
Податоциете се табеларно и графички прикажани.

ПРИМЕНА НА РЕЗУЛТАТИ ОД ИСТРАЖУВАЊЕТО И МОЖНИ НАСОКИ ЗА НАТАМОШНО ИСТРАЖУВАЊЕ

Усната шуплина може да дејствува како резервоар за одредени патогени кои можат да предизвикаат локални и системски инфекции, вклучувајќија и пародонталната болест.
Пародонталните заболувања се под влијание на стероидните хормони, кои предизвикуваат микробиолошки промени менувајќи ја микро средината и дејствувајќи како хранливи материи за микроорганизмите. [1] Меѓу антагонистите на стероидните хормони е тамоксифенот (ТАМ), тој е лек на избор во третманот на ракот на дојка повеќе од 20 години. Всушност, ова синтетичко нестероидно соединение го инхибира врзувањето на природниот естроген до неговите рецептори и на тој начин ја инхибира пролиферацијата на туморските клетки зависни од него. Тамоксифенот делува како селективен модулатор на естрогенски рецептори (SERM) или како делумен агонист на естрогенските рецептори (ЕР). Има мешана естрогенска и антиестрогена активност, со профил на ефекти кои се разликуваат по ткиво. На пример, тамоксифенот има претежно антиестрогени ефекти во градите, но претежно естрогени ефекти во матката, црниот дроб, усна празнина, односно оралните ткива.
Меките ткива и коските на усната шуплина се сметаат за ендокино чуствителни ткива.[33-35] Третманите за рак на дојка како што се антиестрогенските терапии, може да промовираат ниски состојби на естроген и може да влијаат на оралното здравје на жената. [36] Студиите за врската помеѓу естрогенот и пародонталното здравје посебно кај жени во постменопауза покажале дека естрогенот го подобрува пародонталното здравје.
Тамоксифенот исто така има голема фунгицидна активност против Candida albicans, ја има надминато онаа на најактивните лекови од типот на имидазол.
Со цел да се проследат ефектите од долготрајната терапија на тамоксифенот врз пародонтот и оралната кандидијаза кај пациенти со канцер на дојка, го започнавме ова истражување кое се базира на клинички, лабораториски и микробиолошки испитувања.

На табела 1. и графикон 1. Прикажани се резултатите кои се однесуваат на дескриптивна статистика на возраста на испитаниците вклучени во студијата. Разликата во возраста на испитаниците помеѓу групите прикажана е на табела 1.1. за $p<0,05$($p=0,02$) помеѓу групите постои значајна разлика во возраста на испитаниците.

Возраста на испитаници кои примале тамоксифен од 1 месец до 2 години значајно е помала од возраста на здравите испитаници кои не примале тамоксифен. Возраста на испитаници кои примале тамоксифен од 2 до 5 години значајно е помала од возраста на здравите испитаници кои не примале тамоксифен . Во останатите релации разликата во возраста на испитаниците не е значајна.

На табела 2. и графикон 2. прикажани се проценти на структура кои се однесуваат на стадиум на карцином на дојка кај испитаниците третирани со тамоксифен. Од вкупно 45(100,00%) пациентки, 6(13,3%) имале прв стадиум на карцином на дојка, 26(57,8%) имале втор стадиум на карцином на дојка, 12(26,7%) имале трет стадиум на карцином на дојка а 1(2,2%) пациентка имала карцином на дојка in situ.

На табела 3. и графикон 3. прикажани се резултатите кои се однесуваат на извршената кростабулација помеѓу податоците за интраорален статус и третманот со тамоксифен, каде што не е пронајдена сигнификантна разлика односно $p>0,05$($p=0,057$).

На табела 3.1 прикажано е утврдувањето на предиктивните вредности на третманот со тамоксифен за промени на интраоралниот статус. Како референтна категорија земени се

здравите испитаници кои не примале тамоксифен. При утврдување на значајноста на придонесот за предикција на промени на интраорален статус утврдено е дека најголемо влијание има третманот со тамоксифен повеќе од 5 години, потоа третманот со тамоксифен од 2 до 5 години, а најслабо е влијанието на третманот со тамоксифен од 1 месец до 2 години. (табела 3.2).
Испитаниците кои биле третирани со тамоксифен повеќе од 5 години имаат помал ризик за промени на интраорален статус од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, значајно за p<0,05(p=0,026). Испитаниците кои биле третирани со тамоксифен од 2 до 5 годиниимаат помал ризик за промени на интраорален статус од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, незначајно за p>0,05(p=0,145). Испитаниците кои биле третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години имаат поголем ризик за промени на интраорален статус од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, незначајно за p>0,05(p=0,831).
Овие наши резултати го потврдуваат поволното влијание на долготрајната терапија со тамоксифен не само врз пародонталното здравје, туку и врз севкупното орално здравје. Недостатокот на естроген кај жените е поврзан со намален проток на плунка. [89] Исто така недостатокот на естроген е поврзан со црвени и сјајни гингивални ткива (гингивостоматитис) [95] и со синдромот на горење во устата кој обично се јавува на повеќе од едно место, јазикот е најзасегнато место, усните, непцето и образите. [98]
На табела 4. и графикон 5. се прикажани резултати од дескриптивната статистика на гингивална инфламација (индекс по Loe и Silness). Кај 75 испитаници вклучени во испитувањето кај индексот на гингивална инфламација минималната вредност изнесува 0,00 а максималната 3,00.
На графикон 6. прикажан е односот помеѓу времетраењето на третманот со тамоксифен и гингивална инфламација (индекс по Loe и Silness). Утврдена е умерено јака негативна значајна корелација за Spearman Rank Order R = -0,27(p<0,05). Имено, со покачувањето на времетраењето на третманот со тамоксифен, индексот на гингивална инфламација (Loe и Silness) значајно опаѓа.
На табела 4.3 прикажаните резултати се однесуваат на мултиплата регресија помеѓу гингивалната инфламација (индекс по Loe и Silness) како зависна варијабла и времетраење на третманот со тамоксифен.
Како референтна категорија земени се здравите испитаници кои не примале тамоксифен. Утврдена е умерено јака корелација за R=0,29 (F=2,17 ир=0,099).
Најголемо влијание врз гингивалната инфламација има третманот со тамоксифен повеќе од 5 години (p<0,05), потоа третманот со тамоксифен од 2 до 5 години (p>0,05), а најслабо е влијанието на третманот со тамоксифен од 1 месец до 2 години (p>0,05).
Испитаниците третирани со тамоксифен повеќе од 5 години имаат просечно (p<0,05/p=0,03) значајно помали вредности на гингивална инфламација компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен. Испитаниците третирани со тамоксифен од 2 до 5 години имаат просечно (p>0,05/p=0,16) незначајно помали вредности на гингивална инфламација компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен. Испитаниците третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години имаат просечно (p>0,05/p=0,91) незначајно помали вредности на гингивална инфламација компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
Овие наши резултати се совпаѓаат со оние на Susan и сор.[68], Pizzo и сор.[71], Norderyd и сор. [69], Reinhardt и сор. [70], кои укажуваат дека постои поврзаност со употребата на естроген (хормонска терапија) и намаленото гингивално крварење.
На табела5. и графикон 7. прикажаните резултати се однесуваат на извршената кростабулација помеѓу податоците за состојбата на пародонтот и третманот со тамоксифен. Од вкупно 75(100,00%) испитаници, 39(52,00%) имале здрав пародонт,

16(21,30%) имале крварење, 19(25,30%) имале пародонтален џеб 4-5 мм. а 1(1,3%) имал пародонтален џеб ≥ 6 мм.
Во извршената кростабулација помеѓу податоците за состојбата на пародонтот и третманот со тамоксифен p>0,05(p=0,109) нема сигнификантна разлика.
На графикон 8. прикажан е односот помеѓу времетраењето на третманот со тамоксифен и состојбата на пародонтот (CPITN index). Утврдена е умерено слаба незначајна негативна корелација. Имено, покачувањето на времетраењето на третманот со тамоксифен следено е со незначајно подобрување на здравјето на пародонтот.
На табела 5.1 прикажано е утврдувањето на предиктивните вредности на третманот со тамоксифен за промени на пародонтот. .
Испитаниците кои биле третирани со тамоксифен повеќе од 5 години имаат помал ризик за промени на пародонтот од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, значајно за p<0,05(p=0,026). Испитаниците кои биле третирани со тамоксифен од 2 до 5 годиниимаат помал ризик за промени на пародонтот од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, незначајно за p>0,05(p=0,145). Испитаниците кои биле третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години имаат поголем ризик за промени на пародонтот од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, незначајно за p>0,05(p=0,831).
Како референтна категорија земени се здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
При утврдување на значајноста на придонесот за предикција на промени на пародонтот утврдено е дека најголемо влијание има третманот со тамоксифен повеќе од 5 години, потоа третманот со тамоксифен од 2 до 5 години , а најслабо е влијанието на третманот со тамоксифен од 1 месец до 2 години(табела 5.2).
Испитаниците кои биле третирани со тамоксифен повеќе од 5 години имаат помал ризик за патолошки промени напародонтот од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, незначајно за p>0,05(p=0,064). Испитаниците кои биле третирани со тамоксифен од 2 до 5 годиниимаат помал ризик за патолошки промени напародонтот од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, незначајно за p>0,05(p=0,295). Испитаниците кои биле третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години имаат поголем ризик за патолошки промени напародонтот од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, незначајно за p>0,05(p=0,831).
Нашите резултати се совпаѓаат со оние на Shu и сор. [49] кои докажале дека недостаток на естроген може да предизвика нерамнотежа во секвенцата на ремоделирање на пародонталните ткива,Tagutchi и сор. и Grossi и сор. заклучиле дека естрогенот има заштитен ефект врз сериозноста на пародонталната болест и периодонциумот.[52,53] Gülbahar Ustaoğlu и сор. заклучиле дека инхибиторите на ароматаза споредбено со тамоксифенот негативно влијаат на забната и пародонталната состојба на пациентите резултирајки со зголемено губење на забите и припојноит епител.[64] L.SusanTaichman и сор. во нивниот ревијален труд заклучиле дека естрогенот го подобрува пародонталното здравје, намалува крварење при сондирање, длабочината на џебот, клиничката загуба на припоен епител, како и бројот на изгубени заби и позитивно влијае на зачувувањето на висината и густината на алвеоларната коска.[68] Клинички студии покажале поврзаност помеѓу употребата на хормонска терапија и намаленото гингивално крварење. [69-71] Во една лонгитудинална студија, истражувачите откриле дека суплементацијата на естроген е поврзано со помала клиничка загуба на припој, што укажува на тоа дека хормонската терапија игра заштитна улога во спречувањето на периодонтитис кај жените во постменопауза. Проспективна кохортна студија [72] ги истражувала разликите во длабочината на џебот помеѓу групите кои ја земале хормонската терапија и групите кои не биле под терапија со хормони, корисниците на хормонска терапија покажале намалување на длабочините на пародонтот џеб. Muthular

М. и сор. заклучиле дека тамоксифенот хронично го подобрува здравјето на пародонтот и има антимикотична активност .[102]
Резултатите од дескриптивната статистика на вредностите кои се однесуваат на кариес, екстракција, пломба, односно КЕП (DMF) индекс кај испитаниците вклучени во нашето истражување е прикажана на табела 6. и графикон 10. Вредностите на кариесот (D)кај нашите испитаници варираат од минималната вредност која изнесува 0,00, а максималната вредност изнесува 6,00. Вредностите за екстракција (M) варираат од минималната вредност која изнесува 0,00 а максималната вредност изнесува 32,00. Вредностите за пломба (F) варираат од минималната вредност која изнесува 0,00 а максималната вредност изнесува 29,00. Вредностите на КЕП индексот варираат од минималната вредност која изнесува 3,00 а максималната вредност изнесува 32,00.
Вредноста на DMF index кај здравите испитаници кои не примале тамоксифен варира во интервалот 23,10±7,21; кај испитаниците третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години варира во интервалот 24,87±8,33; кај испитаниците третирани со тамоксифен од 2 до 5 години варира во интервалот 27,27±6,11; кај испитаниците третирани со тамоксифен повеќе од 5 години варира во интервалот 24,13±8,81 (табела 6.1). Нема значајна разлика во вредностите на КЕП индексот помеѓу испитаниците од четирите групи (табела 6.2).
На табела 6.3 прикажаните резултати се однесуваат на мултиплата регресија помеѓу DMF index како зависна варијабла и времетраење на третманот со тамоксифен. Како референтна категорија земени се здравите испитаници кои не примале тамоксифен. Утврдена е умерено слаба корелацијаза R=0,20 (F=1,03 ир=0,385).
Испитаниците третирани со тамоксифен од 2 до 5 години имаат просечно 4,17 (p>0,05/p=0,09) незначајно поголеми вредности на КЕП индексот компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен. Испитаниците третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години имаат просечно 1,77(p>0,05/p=0,46) незначајно поголеми вредности на КЕП индексот компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен. Испитаниците третирани со тамоксифен повеќе од 5 години имаат просечно 1,03(p>0,05/p=0,67) незначајно поголеми вредности на КЕП индексот компарирано со здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
Нашите резултати се совпаѓаат со оние на Tagutchi и сор. и Grossi и сор. кои заклучиле дека употребата на естроген е значително поврзана со бројот на преостанатите заби.[52,53] L.Susan Taichman и сор. во нивниот ревијален труд заклучиле дека естрогенот го подобрува пародонталното здравје намалува крварење при сондирање, длабочината на џебот, клиничката загуба на припоен епител, како и бројот на изгубени заби и позитивно влијае на зачувувањето на висината и густината на алвеоларната коска.[68] Повеќе клинички студии го испитувале влијанието на хомонската терапија врз алвеоларната коска и покажале дека естрогенот ја подобрува густината на алвеоларната коска и влијае врз зачувувањето на забите.[74-79]
Губењето на забите се смета за крајна крајна точка во пародонталната болест и е клинички важен маркер на болеста. Епидемиолошки студии за врската помеѓу естрогенот и губењето на забите покажале дека хормонската терапија штити од губење на забите и го намалува ризикот од беззабост. [76,78,79] За разлика од овие студии, клиничката студија со јапонска популација [52] не открила разлика во задржувањето на забите или остеопорозата на алвеоларната коска помеѓу корисниците на хормонска терапија и оние кои не користеле хормонска терапија.
На табела 7. и графикон 12. прикажаните резултати се однесуваат на извршената кростабулација помеѓу податоците за присуство на хифи (Candida albicans) и третманот со тамоксифен. Во извршената кростабулација помеѓу податоците за присуство на хифи

(Candida albicans) и третманот со тамоксифен постои сигнификантна разлика p<0,01(p=0,002).
На табела 7.1 прикажано е утврдувањето на предиктивните вредности на третманот со тамоксифен за присуство на хифи (Candida albicans). Како референтна категорија земени се здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
Кај испитаниците третирани со тамоксифен од 2 до 5 години и повеќе од 5 години немаме присуство на хифи (Candida albicans), па затоа се исклучени од понатамошната статистичка анализа. Додека пак испитаниците кои биле третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години имаат поголем ризик за присуство на хифи од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, значајно за p<0,01(p=0,001).
Нашите резултати се совпаѓаат со оние на Wiseman и сор. [38], BeggsWH(1993) и BeggsWH(1995) [39,40], Kristy Dolan и сор. [54], Muthular M и сор.[102] кои ја докажале антимикотична активност на тамоксифенот.
Присуството на хифите на C. albicans се потврдени во сврзното ткиво на пародонтот, во асоцијација со високо инвазивните анаеробни бактерии како што се Porphyromonas gingivalis, Prevotella intermedia и Aggregatibacter actinomycetemcomitans и имаат фундаментална улога во прилепувањето на истите до ткивата и помагаат во длабоката инвазија. [2-4] Cuesta и сор. ја потврдиле преваленцата на видовите на Candida во пародонталните џебови на имунокомпромитирани субјекти кој живееле во Буенос Аирес. Меѓу 76 изолирани квасци, C. albicans била најчесто изолиран вид (63%). [103]
Понатамошните студии ги продлабочија и проширија ин витро ефектите на тамоксифенот, односно инхибицијата на развојот на биофилм на C. albicans и подобрување на чувствителноста на флуконазол (FCZ). Последниот наод бил релевантен бидејќи дозата на флуконазол која се препишува на некои онколошки пациенти можело да се намали. [104-108] Студиите на Machado и сор. [109] и Peters и сор. [110] покажале дека тамоксифенот го инхибира растот на C. albicans орални соеви изолирани од пародонтот.
Всушност, тамоксифенот широко се користи за третман на рак на дојка. Во овој контекст, дози од 20 mg/ден создаваат ткивни концентрации блиски до MIC во студијата на Kisanga и сор. што можло да биде одговорно за наводниот антифунгален ефект прикажан со пародонтолошките пациенти во студијата. [111]
На табела 8. и графикон 14. прикажаните резултати се однесуваат на извршената кростабулација помеѓу податоците за остеопороза и третманот со тамоксифен. Во извршената кростабулација помеѓу податоците за остеопороза и третманот со тамоксифен постои сигнификантна разлика p<0,001(p=0,000).
На табела 8.1 прикажано е утврдувањето на предиктивните вредности на третманот со тамоксифен за присуство на остеопороза. Како референтна категорија земени се здравите испитаници кои не примале тамоксифен.
Кај испитаниците третирани со тамоксифен повеќе од 5 години немаме присуство на остеопороза, па затоа се исклучени од понатамошна статистичка анализа.
Испитаниците кои биле третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години имаат поголем ризик за остеопороза од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, незначајно за p>0,05(p=0,142).
Испитаниците кои биле третирани со тамоксифен од од 2 до 5 години имаат помал ризик за остеопороза од здравите испитаници кои не примале тамоксифен, незначајно за p>0,05(p=0,230).
Нашите резултати се совпаѓаат со оние на Nakamura T и сор. и Krum SA и сор. докажале дека тамоксифенот со инхибиција на остеокластите ја спречува остеопорозата. [22,23] Zidan J и сор. докажале дека тамоксифенот е поврзан со зачувување на минералната

густина на коските и промените во серумската концентрација на коскените маркери, кои рефлектираат намален обрт на коските односно нивно реновирање. [43]
Во студијата на Tang и сор. се покажало дека активноста на алкалната фосфатаза била многу поголема во пародонтот кој бил третиран со естроген отколку во контролната група. Доказите сугерираат дека недоволно ниво на естроген е главна причина за остеопенија и остеопороза кај жени во постменопауза. [45]
Естрогенот игра регулаторна улога во одржување на рамнотежата помеѓу произвотството на остеобласти и остеокласти. Оваа улога на естрогенот е од витално значење за одржувањето на нормална коскена маса и густина на коските. Така врската помеѓу нивото на естроген и пародонралната болест е веродостојна.
Студијата на Bin и сор. го истражувала ефектот на естрогенот врз потенцијалот за остеогено диференцирање на матичните клетки на пародонталниот лигамент кај оваријактомизирани стаорци. Резултатите укажуваат на тоа дека естрогенот игра важна улога во одржувањето на остеогената диференцијација на матичните клетки на пародонталниот лигамент преку ERα и ERβ. Односно недостатокот на естроген ја нарушува остеогената диференцијација. [48] Groen и сор. ја докажале врската помеѓу остеопорозата и пародонталната болест. [51]
Во студијата на Pan и сор. се докажало дека двата рецептори на естроген се откриени во клетките на пародонталниот лигамент и стимулираат формирање на коска со зголемување на активноста на алкалната фосфатаза, дистрибуција на остеокалцин и формирање на минерализирани нодули. Исто така Pan и сор. и Nebel и сор. сугерираат дека остеопорозата е ризик фактор за пародонталната болест и губењето на забите.[25,26]
M Baloğlu и сор. докажале дека тамоксифенот има заштитен ефект на коскената маса по овариектомија, односно тој делува како естроген агонист во коскеното ткиво. [55]
Duvall CL и сор. во нивната студија докажале дека недостаток на естроген поради овариектомија може да предизвика уништување на пародонталните лигаменти и ресорпција на алвеоларната коска. [56]
Во студијата на Aihara T. и сор.[57] докажале дека тамоксифенот може да обезбеди подобра заштита на коските споредбено со егземестан и анастрозол.
Hadji P. и сор.и Gonnelli S и сор. извршиле истражување за да ги утврдат ефектите на егземестан и тамоксифен врз здравјето на коските. И во двете студии било утврдено дека егземестанот резултирал со намалување на минералната густина на коските и зголемување на маркерите на прометот на коските, додека тамоксифенот ја зголемил минералната густина на коските и ги намалил маркерите на прометот на коските. [58,59]
Sabashini K Ramchand и сор. докажале дека со употребата на инхибитори на ароматаза кај жени во постменопауза резултира со губење на коскената маса, микроструктурно влошување и кршливост на коските, спротивно на тоа употребата на тамоксифен кај жени во постменопауза има заштитни ефекти врз коските. [60]
Yoneda K. и сор. го проучувале влијанието на третманот со тамоксифенот врз маркерите на густината на коските и маркерите на обрт на коските кај жени со канцер на дојка во постменопауза во Јапонија. Исто така Marttunen MB и сор. го проучувале ефектот на тамоксифенот врз коскената густина кај пациенти со канцер на дојка во постменопауза. И во двете студии се потврдило дека тамоксифенот ја зглемува коскената густина и го намалува прометот на коските. [61,62]
Kenny AM. и сор. го проучувале краткорочен ефект на тамоксифен кај постари жени преку серумски коскени маркери. Заклучиле дека краткорочниот третман со тамоксифен го спречува прометот на коските кај жените над 70 годишна возраст. [63] Авторот Ottanelli S. во нејзиниот ревијален труд кажува дека тамоксифенот даден пет години го намалува ремоделирањето на коските и предизвикува зголемување на ризикот од остеопоротични фрактури за 32 % кога се користи предменопауза, а има заштитен ефект

врз коскената маса кога се користи постменопауза. Исто така и Waqas K и сор. во нивниот ревијален истражиле дека тамоксифенот даден кај жени со канцер на дојка предменопауза предизвикува помалку од другите третмани, но значително намалување на минералната густина на коските до 2% годишно , додека кај жените со канцер на дојка во постменопауза има заштитен врз коскената маса. [66,67]
L.Susan Taichman и сор. во нивниот ревијален труд заклучиле дека естрогенот позитивно влијае на зачувувањето на висината и густината на алвеоларната коска. [68]
Повеќе клинички студии го испитувале влијанието на хомонската терапија врз алвеоларната коска и покажале дека естрогенот ја подобрува густината на алвеоларната коска и влијае врз зачувувањето на забите. [74-79]
И остеопорозата и пародонталната болест се состојби поврзани со прекумерна ресорпција на коските. Овие дијагнози се зависни од домаќинот, мулти-факторски болести чии состојби се регулирани со локални и системски цитокини (на пример, IL-1 и IL-6), [80] и хормони. Ниската минерална густина на коските на скелетот се покажало дека е поврзана со намалена висина на алвеоларната коска и резидуална ресорпција на алвеоларната коска. [81-83] Покрај тоа, епидемиолошките студии известуваат за значајната врска помеѓу системското губење на коскената маса и губењето на забите. [77,84,85] Литературата ја поддржува врската помеѓу системското здравје на коските и оралните коскени структури. [82,86-88] Се покажа дека тамоксифен ја одржува, односно ја зголемува минералната густина на коските кај жени во постменопауза. [100,101]
Истражувањата кои беа спроведени во нашата студија сметаме дека ќе дадат значаен придонес во развојот на научно-истражувачката мисла за оваа проблематика во нашата држава и пошироко. Резултатите кои ги добивме ќе партиципираат во создавањето на база на податоци кои ќе бидат надградувани со нови идеи и можни насоки за понатамошни истражувања за добивање на нови научни сознанија од долготрајната употреба на тамоксифенот кај жените со канцер на дојка.

ЗАКЛУЧОК

Литературните податоци, анализата на добиените резултати од нашите испитувања наведуваат на следниве заклучоци :

1.Со зголемување на времетраењето на третманот со тамоксифен индексот на гингивалната инфламација значително опаѓа.

2.Тамоксифенот користен повеќе од 2 години влијае врз намалувањето на воспалителните процеси на гингивата .

3.Со зголемување на времетраењето на третманот со тамоксифен кај нашите испитаници имаме незначајно подобрување на здравјето на пародонтот.

4.Испитаниците кои беа третирани со тамоксифен повеќе од 5 години имаат помал ризик за патолошки промени на пародонтот од здравите испитаници кои не примаат тамоксифен.

5.Испитаниците кои беа третирани со тамоксифен од 1 месец до 2 години имаат поголем ризик за патолошки промени на пародонтот од здравите испитаници кои не примаат тамоксифен.

6.Терапијата со тамоксифен повеќе од 5 години влијае на намалувањето на просечните вредности на КЕП индексот споредено со просечните вредности од двете групи чии испитаници примале тамоксифен.

7.Испитаниците кои се третирани со тамоксифен повеќе од 2 години имаат помал ризик за присуство на хифи од C. albicans од здравите испитаници кои не примале тамоксифен.

8.In vitro тамоксифенот го инхибира растот на C. albicans и ја зголемува отпорноста на усната празнина кон микотични инфекции со C. albicans.

9.Долготрајната терапија со тамоксифен го намалува ризикот од остеопороза, односно ја зголемува коскената густина.

10.Тамоксифенот обезбедува подобра заштита на коските споредено со егземестан и анастрозол.

11.Терапијата со тамоксифен ја подобрува густинта на алвеоларната коска и влијае врз зачувувањето на забите.

12.Третманот со тамоксифен влијае врз маркерите за реновирање на коските и маркерите за обрт на коските кај жените со канцер на дојка во постменопауза.

13.Долготрајната терапија со тамоксифен го намалува ризикот од промени во интраоралниот статус и го подобрува пародонталното и севкупното орално здравје.

СПИСОК НА КОРИСТЕНАТА ЛИТЕРАТУРА

1. Shafiro LF, Freeman K. The relationship between estrogens, estrogens receptors and periodontal disease in adult women: a review of the literature. NY State Den. J. 80(3), 30–34 (2014).

2. Reynaud AH, Nygaard-Ostby B, Boygard GK et al. Yeasts in periodontal pockets. J. Clin. Periodontol. 28(9), 860–864 (2001).

3. Jewtuchowicz VM, Mujica MT, Brusca MI et al. Phenotypic and genotypic identification of Candida dubliniensis from subgingival sitesin immunocompetent subjects in Argentina. Oral Microbiol. Inmunol. 23(6), 505–509 (2008).

4. Rubio NA, Puia S, Toranzo S et al. Invasi´onf´ungicaentejidoconectivoenpacientes con enfermedadgingivo-periodontal. Rev. Iberoam. Micol. 32(1), 20–24 (2015).

5. Brusca MI, Rosa A, Albaina O et al. The impact of oral contraceptives on women's periodontal health and the subgingival occurrence of aggressive periodontopathogens and Candida species. J. Periodontol. 81(7), 1010–1018 (2010).

6. Brusca MI, Verdugo F, Amighini C et al. Anabolic steroids affect human periodontal health and microbiota. Clin. Oral Investig. 18(6), 1579–1586 (2014).

7. Kevin E, Levin R, Actis A. Clave en el tratamiento del c´ancer de mama. LevinE (Ed.).Fundaci´ononcol´ogica Encuentro, Buenos Aires, Argentina, 71 (2003).

8."Tamoxifen Citrate". NCI. August 26, 2015. Archived from the original on 4 January 2016. Retrieved 28 November 2015.

9."Tamoxifen Citrate". The American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original on 2014-01-04. Retrieved 27 Nov 2015.

10. "Selective estrogen receptor modulators". Archivedfrom the original on 9 December 2013. Retrieved 28 November 2015.

11. Cano A, CalafiAlsina J, Duenas-Diez JL, eds. (2006). Selective Estrogen Receptor Modulators a New Brand of Multitarget Drugs. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg. p. 52. ISBN 9783540347422.

12.Quirke VM (12 Sep 2017). "Tamoxifen from Failed Contraceptive Pill to Best-Selling Breast Cancer Medicine: A Case-Study in Pharmaceutical Innovation". Frontiers in Pharmacology. 8: 620. doi:10.3389/fphar.2017.00620. PMC 5600945. PMID 28955226.

13.Jordan VC (January 2006). "Tamoxifen (ICI46,474) as a targeted therapy to treat and prevent breast cancer". British Journal of Pharmacology. 147 Suppl 1 (Suppl 1): S269-76. doi:10.1038/sj.bjp.0706399. PMC 1760730. PMID 16402113.

14. World Health Organization (2019). World Health Organization model list of essential medicines: 21st list 2019. Geneva: World Health Organization. hdl:10665/325771. WHO/MVP/EMP/IAU/2019.06. License: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.

15. Jordan VC (October 1993). "Fourteenth Gaddum Memorial Lecture. A current view of tamoxifen for the treatment and prevention of breast cancer". British Journal of Pharmacology. 110 (2): 507–17. doi:10.1111/j.1476-5381.1993.tb13840.x.

16."Breast cancer in men". CancerHelp UK. Cancer Research UK. 2007-09-28. Archived from the original on 2008-12-01. Retrieved 2009-03-22.

17. Center for Drug Evaluation and Research (July 7, 2005). "Tamoxifen Information: reducing the incidence of breast cancer in women at high risk". U.S. Food and Drug Administration. Archived from the original on June 19, 2007. Retrieved July 3, 2007.

18. Burstein HJ, Temin S, Anderson H, Buchholz TA, Davidson NE, Gelmon KE, et al. (July 2014). "Adjuvant endocrine therapy for women with hormone receptor-positive breast cancer: american society of clinical oncology clinical practice guideline focused update". Journal of Clinical Oncology. 32(21): 2255–69. doi:10.1200/JCO.2013.54.2258.

19. Grilli S (2006). "Tamoxifen (TAM): the dispute goes on"(PDF). Annalidell'IstitutoSuperiore di Sanita. 42 (2): 170–3. PMID 17033137. Archived from the original (PDF) on 2007-08-10. Retrieved 2007-07-03.

20. "Tamoxifen for Breast Cancer & Side Effects". Health and Life. 2009-12-11. Archived from the original on 2010-02-16.

21. "Known and Probable Carcinogens". American Cancer Society. 2006-02-03. Archived from the original on 2008-03-17. Retrieved 2008-03-21.

22. Nakamura T, Imai Y, Matsumoto T, Sato S, Takeuchi K, Igarashi K, et al. (September 2007). "Estrogen prevents bone loss via estrogen receptor alpha and induction of Fas ligand in osteoclasts". Cell. 130 (5): 811–23. doi:10.1016/j.cell.2007.07.025.

23. Krum SA, Miranda-Carboni GA, Hauschka PV, Carroll JS, Lane TF, Freedman LP, Brown M (February 2008). "Estrogen protects bone by inducing Fas ligand in osteoblasts to regulate osteoclast survival". The EMBO Journal. 27 (3): 535–45. doi:10.1038/sj.emboj.7601984.

24. Valimaa H, Savolainen S, Soukka T, Silvoniemi P, Makela S, Kujari H, Gustafsson JA, Laine M. Estrogen receptor beta is the predominant estrogen receptor subtype in human oral epithelium and salivary glands. J Endocrinology 2004;180:55-56.

25. Pan F, Zhang R, Wang G, Ding Y. Estrogen receptors are involved in the osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells. Biosci Rep Apr.2011;31:117-124.

26. Nebel D, Bratthall G, Ekblad E, Norderyd O, Nilsson BO. Oestrogen regulates D.N.A. synthesis in human gingival epithelial cells displaying strong estrogen receptor beta immunoreactivity. J Periodontal Res Oct 2011 46(5):622-8.

27.Wang DY, Fulthorpe R, Liss SN, Edwards EA (February 2004). "Identification of estrogen-responsive genes by complementary deoxyribonucleic acid microarray and characterization of a novel early estrogen-induced gene: EEIG1". Molecular Endocrinology. 18 (2): 402–11. doi:10.1210/me.2003-0202.

28. Cole MP, Jones CT, Todd ID (June 1971). "A new anti-oestrogenic agent in late breast cancer. An early clinical appraisal of ICI46474". Br. J. Cancer. 25 (2): 270–5. doi:10.1038/bjc.1971.33.

29. Ward HW (January 1973). "Anti-oestrogen therapy for breast cancer: a trial of tamoxifen at two dose levels". British Medical Journal. 1 (5844): 13–4. doi:10.1136/bmj.1.5844.13. PMC 1588574.

30. Baum M, Brinkley DM, Dossett JA, McPherson K, Patterson JS, Rubens RD, et al. (August 1983). "Improved survival among patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer". Lancet. 2 (8347): 450. doi:10.1016/S0140-6736(83)90406-3.

31.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (May 1998). "Tamoxifen for early breast cancer: an overview of the randomised trials". Lancet. 351 (9114): 1451–67. doi:10.1016/S0140-6736(97)11423-4.

32. Sheiham A, Steele JG, Marcenes W, et al. The impact of oral health on stated ability to eat certain foods; findings from the National Diet and Nutrition Survey of older people in Great Britain. Gerodontology. 1999;16:11–20.

33. Mariotti A. Sex steroid hormones and cell dynamics in the periodontium. Crit Rev Oral Biol Med. 1994;5:27–53.

34. Leimola-Virtanen R, Salo T, Toikkanen S, et al. Expression of estrogen receptor (ER) in oral mucosa and salivary glands. Maturitas. 2000;36:131–137.

35. Karthik SJ, Arun KV, Sudarsan S, et al. Evaluation of estrogen receptor and circulating estradiol levels in pre- and postmenopausal women with periodontal disease. J Int AcadPeriodontol. 2009;11:202–205.

36. Khan MN, Khan AA. Cancer treatment-related bone loss: a review and synthesis of the literature. Curr Oncol. 2008;15:S30–S40.

37. Nelson HD, Humphrey LL, Nygren P, et al. Postmenopausal hormone replacement therapy: scientific review. JAMA. 2002;288:872–881.

38. H Wiseman 1, M J Laughton, H R Arnstein, M Cannon, B Halliwell The antioxidant action of tamoxifen and its metabolites. Inhibition of lipid peroxidation. 1990 Apr 24;263(2):192-4. doi: 10.1016/0014-5793(90)81371-t.

39. Beggs WH. Anti-Candida activity of the anti-cancer drug tamoxifen. Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol. 80(1), 125–128 (1993).

40. Beggs WH. Growth phase in relation to the lethal acci´on of tamoxifen on Candida albicans. Res. Commun. Mol. Pathol. Pharmacol. 88(1), 115–118 (1995).

41. Routh MM, Raut JS, Karuppayil SM. Dual properties of anticancer agents: an exploratory study on the in vitro anti-Candida properties of thirty drugs. Chemotherapy 57(5), 372–380 (2011).

42. Soory M, Tilakaratne A. Modulation of androgen metabolism by phenytoin, oestradiol and tamoxifen in human gingival fibroblasts. J.Clin. Periodontol. 30, 556–561 (2003).

43.ZidanJ,KeidarZ,BasherW,Israel O. Effects of tamoxifen on bone mineral density and metabolism in postmenopausal women with early-stage breast cancer.Med Oncol.21(2):117-21 (2004).

44. Brennan O, O'Brien FJ, McNamara L. Estrogen plus estrogen receptor antagonists alter mineral production by osteoblasts in vitro. Hormone Metab Res Jan 2012;44(1):47-53.

45. Tang X, Meng H, Zhang L, Hou J, Zhang F. Up-regulation of estrogen receptor-beta expression during osteogenic differentiation of human periodontal ligament cells. J Periodont Res 2008;43:311-321.

46. Cao M, Shu L, Li J, Su J, Zhang W, Wang Q, Guo T, Ding Y. The expression of estrogen receptors and the effects of estrogen on human periodontal ligament cells. Methods find Exp. Clin Pharmacol June2007;29(5):329-35.

47. Santen RJ. Effect of endocrine therapies on bone in breast cancer patients. J Clin Endocrinology & Metabolism. February 2011;96(2): 308-319.

48.Zhang B, Li Y, Zhou Q, Ding Y. Estrogen deficiency leads to impaired osteogenic differentiation of periodontal ligament stem cells in rats. Tohoku J Experimental Med 2011;223(3):177-186.

49. Shu L, Guan SM, Fu SM, Guo T, Cao M, Ding Y. Estrogen modulates cytokine expression in human periodontal ligament cells. J Dent Res 2008;87(2):142-147.

50. Wattanaroonwong N, Schoenmaker T, DeVries TJ, Everts V. Oestrogen inhibits osteoclast formation induced by periodontal ligament fibroblasts. Arch Oral Biol Mar 2011;56(3):212-9.

51.Groen JJ, Menczel J, Shapiro S. Chronic destructive periodontal disease in patients with presenile osteoporosis. J Perio 1968;39:19-23.

52.Tagutchi A, Senada M, Suei Y, et al. Effect of estrogen use on tooth retention and oral bone height and oral bone porosity in Japanese postmenopausal women. Menopause 2004;11:556-562.

53.Grossi SG. Effect of estrogen supplementation on periodontal disease. Compend Contin Educ Dent Suppl 1998;22:S 30-6.

54.Kristy Dolan, Sara Montgomery, Bradley Buchheit, Louis DiDone, Melanie Wellington, Damian J. Krysan. Antifungal Activity of Tamoxifen: In Vitro and In Vivo Activities and Mechanistic Characterization. Antimicrob Agents Chemother. 2009 Aug; 53(8): 3337–3346.

55.M Baloğlu , E GökalpÖzkorkmaz . Biochemical and immunohistochemical investigations on bone formation and remodelling in ovariectomised rats with tamoxifen citrate administration.FoliaMorphol(Warsz). 2019;78(4):789-797.

56. Duvall CL, Taylor WR, Weiss D,et al. Impaired angiogenesis, early callus formation, and late stage remodeling in fracture healing of osteopontin-deficient mice. J Bone Miner Res. 2007; 22(2): 286–297.

57. Aihara T., Suemasu K. , Takei H., Hozumi Y. , Takehara M. ,Saito T. , Ohsumi S. , Masuda N., Ohashi Y. Effects of Exemestane, Anastrozole and Tamoxifen on Bone Mineral Density and Bone Turnover Markers in Postmenopausal Early Breast Cancer Patients: Results of N-SAS BC 04, the TEAM Japan Substudy. Oncology 2010;79:376–381.https://doi.org/10.1159/000323489

58. Peyman Hadji, Lina Asmar, Johanna G. H. van Nes, Thomas Menschik, Annette Hasenburg, Joachim Kuck, Johan W. R. Nortier, Cornelis J. H. van de Velde, Stephen E. Jones & May Ziller. The effect of exemestane and tamoxifen on bone health within the Tamoxifen Exemestane Adjuvant Multinational (TEAM) trial: a meta-analysis of the US, German, Netherlands, and Belgium sub-studies.Journal of Cancer Research and Clinical Oncology 2011; 137: 1015–1025.

59.Gonnelli S, Cadirni A, Caffarelli C, Petrioli R, Montagnani A, Franci MB, Lucani B, Francini G, Nuti R. Changes in bone turnover and in bone mass in women with breast cancer switched from tamoxifen to exemestane. Bone. 2007 Jan;40(1):205-10. doi: 10.1016/j.bone.2006.06.027. Epub 2006 Aug 14.

60. Sabashini K Ramchand ,Yee-Ming Cheung ,Belinda Yeo ,Mathis Grossmann. The effects of adjuvant endocrine therapy on bone health in women with breast cancer. J Endocrinol. 2019 Jun 1;241(3):R111-R124. doi: 10.1530/JOE-19-0077.

61. Yoneda K, Tanji Y, Ikeda N, Miyoshi Y, Taguchi T, Tamaki Y, Noguchi S. Influence of adjuvant tamoxifen treatment on bone mineral density and bone turnover markers in postmenopausal breast cancer patients in Japan. Cancer Lett. 2002 Dec 5;186(2):223-30. doi: 10.1016/s0304-3835(02)00345-2.

62.Marttunen MB, Hietanen P, Titinen A, Roth HJ, Viinikka L, Ylikorkala O. Effects of tamoxifen and toremifene on urinary excretion of pyridinoline and deoxypyridinoline and bone density in postmenopausal patients with breast cancer. Calcif Tissue Int. 1999 Nov;65(5):365-8. doi: 10.1007/s002239900714.

63. Kenny AM, Prestwood KM, Pilbeam CC, Raisz LG. The short term effects of tamoxifen on bone turnover in older women. J Clin Endocrinol Metab. 1995 Nov;80(11):3287-91. doi: 10.1210/jcem.80.11.7593440.

64. Ustaoğlu G, GöllerBulut D, Üyetürk Ü, Uysal Ö. Evaluation of periodontal health in breast cancer patients undergoing tamoxifen or aromatase inhibitors drugs therapy: A cross-sectional study. Spec Care Dentist. 2021 Jan;41(1):41-48. doi: 10.1111/scd.12538. Epub 2020 Nov 6.

65. Taichman LS, Van Poznak CH, Inglehart MR. Oral health-related concerns, behavior, and communication with health care providers of patients with breast cancer: impact of different treatments. Spec Care Dentist. 2018 Jan;38(1):36-45. doi: 10.1111/scd.12266. Epub 2018 Jan 16.

66. Ottanelli S. Prevention and treatment of bone fragility in cancer patient.Clin Cases Miner Bone Metab. 2015 May-Aug;12(2):116-29. doi: 10.11138/ccmbm/2015.12.2.116. Epub 2015 Oct 26.

67.Waqas K, Lima Ferreira J, Tsourdi E, Body JJ, Hadji P, Zillikens MC. Updated guidance on the management of cancer treatment-induced bone loss (CTIBL) in pre- and postmenopausal women with early-stage breast cancer. J Bone Oncol. 2021 Mar 18;28:100355. doi: 10.1016/j.jbo.2021.100355. eCollection 2021 Jun.

68. L Susan Taichman , Aaron M Havens, Catherine H Van Poznak. Potential implications of adjuvant endocrine therapy for the oral health of postmenopausal women with breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2013 Jan;137(1):23-32. doi: 10.1007/s10549-012-2217-z.

69. Norderyd OM, Grossi SG, Machtei EE, et al. Periodontal status of women taking postmenopausal estrogen supplementation. J Periodontol. 1993;64:957–962.

70. Reinhardt RA, Payne JB, Maze CA, et al. Influence of estrogen and osteopenia/osteoporosis on clinical periodontitis in postmenopausal women. J Periodontol. 1999;70:823–828.

71. Pizzo G, Guiglia R, Licata ME, et al. Effect of hormone replacement therapy (HRT) on periodontal status of postmenopausal women. Med Sci Monit. 2011;17:PH23–PH27.

72.Lopez-Marcos JF, Garcia-Valle S, Garcia-Iglesias AA. Periodontal aspects in menopausal women undergoing hormone replacement therapy. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2005;10:132–141.

73. Evio S, Tarkkila L, Sorsa T, et al. 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. 2006;12:187–193.

74. Payne JB, Zachs NR, Reinhardt RA, et al. The association between estrogen status and alveolar bone density changes in postmenopausal women with a history of periodontitis. J Periodontol. 1997;68:24–31.

75. Civitelli R, Pilgram TK, Dotson M, et al. Alveolar and postcranial bone density in postmenopausal women receiving hormone/estrogen replacement therapy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Arch Intern Med. 2002;162:1409–1415.

76. Grodstein F, Colditz GA, Stampfer MJ. Post-menopausal hormone use and tooth loss: a prospective study. J Am Dent Assoc. 1996;127:370–377. quiz 392.

77. Krall EA. Osteoporosis and the risk of tooth loss. Clin Calcium. 2006;16:287–290.

78. Krall EA, Dawson-Hughes B, Hannan MT, et al. Post-menopausal estrogen replacement and tooth retention. Am J Med. 1997;102:536–542.

79. Paganini-Hill A. The benefits of estrogen replacement therapy on oral health. The Leisure World cohort. Arch Intern Med. 1995;155:2325–2329.

80. Megson E, Kapellas K, Bartold PM. Relationship between periodontal disease and osteoporosis. Int J Evid Based Healthc. 2011;8:129–139.

81. Payne JB, Reinhardt RA, Nummikoski PV, et al. Longitudinal alveolar bone loss in postmenopausal osteoporotic/osteopenic women. Osteoporos Int. 1999;10:34–40.

82. Klemetti E, Kolmakov S, Kroger H. Pantomography in assessment of the osteoporosis risk group. Scand J Dent Res. 1994;102:68–72.

83. Al Habashneh R, Alchalabi H, Khader YS, et al. Association between periodontal disease and osteoporosis in postmenopausal women in Jordan. J Periodontol. 2011;81:1613–1621.

84. Nicopoulou-Karayianni K, Tzoutzoukos P, Mitsea A, et al. Tooth loss and osteoporosis: the OSTEODENT study. J Clin Periodontol. 2009;36:190–197.

85. Tezal M, Wactawski-Wende J, Grossi SG, et al. Periodontal disease and the incidence of tooth loss in postmenopausal women. J Periodontol. 2005;76:1123–1128.

86. Krall EA, Dawson-Hughes B, Papas A, et al. Tooth loss and skeletal bone density in healthy postmenopausal women. Osteoporos Int. 1994;4:104–109.

87. Kribbs PJ. Comparison of mandibular bone in normal and osteoporotic women. J Prosthet Dent. 1990;63:218–222.

88. Takaishi Y, Okamoto Y, Ikeo T, et al. Correlations between periodontitis and loss of mandibular bone in relation to systemic bone changes in postmenopausal Japanese women. Osteoporos Int. 2005;16:1875–1882.

89. Streckfus CF, Baur U, Brown LJ, et al. Effects of estrogen status and aging on salivary flow rates in healthy Caucasian women. Gerontology. 1998;44:32–39.

90. Mott AE, Grushka M, Sessle BJ. Diagnosis and management of taste disorders and burning mouth syndrome. Dent Clin North Am. 1993;37:33–71.

91. Lopez-Jornet P, Camacho-Alonso F, Andujar-Mateos P, et al. Burning mouth syndrome: an update. Med Oral Patol Oral Cir Bucal. 2010;15:e562–e568.

92. Ferris GM. Alteration in female sex hormones: their effect on oral tissues and dental treatment. Compendium. 1993;14:1558–15564. 1566. quiz 1571.

93. Zakrzewska JM. Women as dental patients: are there any gender differences? Int Dent J. 1996;46:548–557.

94. Zakrzewska JM, Glenny AM, Forssell H. Interventions for the treatment of burning mouth syndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2001;1:CD002779.

95. Wardrop RW, Hailes J, Burger H, et al. Oral discomfort at menopause. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1989;67:535–540.

96. Gao J, Chen L, Zhou J, et al. A case-control study on etiological factors involved in patients with burning mouth syndrome. J Oral Pathol Med. 2009;38:24–28.

97. Forabosco A, Criscuolo M, Coukos G, et al. Efficacy of hormone replacement therapy in postmenopausal women with oral discomfort. Oral Surg Oral Med Oral Pathol. 1992;73:570–574.

98. Mock D, Chugh D. Burning mouth syndrome. Int J Oral Sci. 2010;2:1–4.

99. Gralow JR, Biermann JS, Farooki A, et al. NCCN Task Force Report: bone health in cancer care. J Natl ComprCancNetw 7 Suppl. 2009;3:S1–S32. quiz S33-S35.

100. Love RR, Mazess RB, Barden HS, et al. Effects of tamoxifen on bone mineral density in postmenopausal women with breast cancer. N Engl J Med. 1992;326:852–856.

101. Powles TJ, Hickish T, Kanis JA, et al. Effect of tamoxifen on bone mineral density measured by dual-energy X-ray absorptiometry in healthy premenopausal and postmenopausal women. J Clin Oncol. 1996;14:78–84.

102. Muthular M, Bálsamo F, Passero P, Jewtuchowicz V, Miozza V, Villalba MB, Brusca MI, Pérez C. Effects of tamoxifen on periodontal disease and Candida albicans of patients with breast cancer and other pathologies. Future Microbiol. 2019 Jan;14:129-137. doi: 10.2217/fmb-2018-0272. Epub 2019 Jan 23.

103. Cuesta AI, Jewtuchowicz V, Brusca MI et al. Prevalence of Staphylococcus spp and Candida spp in the oral cavity and periodontal pockets of periodontal disease patients. Acta Odontol. Latinoam. 23(1), 20–26 (2010).

104. Routh MM, Raut JS, Karuppayil SM. Dual properties of anticancer agents: an exploratory study on the in vitro anti-Candida properties of thirty drugs. Chemotherapy 57(5), 372–380 (2011).

105. Routh MM, Rajput SB, Raut JS et al. Anticancer drugs as enhancers of fluconazole sensitivity in Candida albicans. Afr. J. Microbiol. Res. 7(14), 1253–1261 (2013).

106. Routh MM, Chauhan NM, Rajput SB et al. Cancer drugs inhibit germ tube elongation in Candida albicans. JSRR 3(1), 97–109 (2014).

107. Wakharde AA, Halbandge SD, Phule DB et al. Anticancer drugs as antibiofilm agents in Candida albicans: potential targets. Assay Drug Dev. Technol. 16(5), 232–246 (2018).

108. Cornely OA, Maertens J, Winston DJ et al. Posaconazole vs. fluconazole or itraconazole prophylaxis in patients with neutropenia. N. Engl. J. Med. 356(4), 348–359 (2007).

109. Machado AG, Yukio Komiyama E, Soleo Ferreira dos Santos S ´ et al. In vitro adherence of Candida albicans isolated from patients with chronic periodontitis. J. Appl. Oral Sci. 19(4), 384–387 (2011).

110. Peters BA, Wu J, Hayes RB et al. The oral fungal mycobiome: characteristics and relation to periodontitis in a pilot study. BMC Microbiol. 17(1), 157 (2017) .

111. Kisanga ER, Gjerde J, Guerrieri-Gonzaga A et al. Tamoxifen and metabolite concentrations in serum and breast cancer tissue during three dose regimens in a randomized preoperative trial. Clin. Cancer Res. 10, 2336–2343 (2004).

112. Safdar A, Armstrong D. Prospective evaluation of Candida species colonization in hospitalized cancer patients: impact on short term survival in recipients of marrow transplantation and patients with hematological malignancies. Bone Marrow Transplant. 30, 931–935 (2002).

ПРИЛОЗИ

Прилог 1.

СОГЛАСНОСТ

Јас, _____ давам полноправна согласност за користење на личните податоци и клиничките параметри добиени со стоматолошкиот преглед во научно-истражувачки цели, согласно со потребите на Стоматолошкиот факултет во Скопје.

Дата Потпис

_____ _____

Прилог 2.

КАРТОН

Број на картон_____

КЛИНИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА ПАЦИЕНТОТ

ГЕНЕРАЛИИ НА ИСПИТАНИКОТ

- Име и презиме _____
- Датум на раѓање _____
- Контакт телефон_____

АНАМНЕСТИЧКИ ПОДАТОЦИ ЗА БОЛЕСТА

- ❖ Наследни/генетски фактори (родителска историја)_____
- ❖ Вид и локација_____
- ❖ Датум на дијагноза(година)_____
- ❖ Стадиум

1. I 2. II 3. III 4. IV

- ❖ Метод на дијагноза

1.Лабораториски испитувања

2.Биопсија

3.Снимања (сликовни испитувања)

- ❖ Лекување

Операција:

Датум на операција_____

Радиотерапија:

Датум на радиотерапија_____

Системско лекување:

1.Хемотерапија

2.Хормонска терапија

3.Имунотерапија

4.Целна терапија

5.Комбинација

Име на лек	Датумнапочетокналекување	Датумнакрајналекување
ТАМОКСИФЕН		

Испитување на коскени маркери (извештај од ендокринолог)_____.

ИНТРАОРАЛЕН СТАТУС

- 0 = нормален интраорален изглед
- 1 = промени на гингивата(облик,боја и структура)
- 2 = промени на тврдото и мекото непце
- 3 = промени на подот на усната празнина
- 4 = промени на образната лигавица
- 5 = промени на дорзалната и вентралната страна на јазикот(присуство на избразден,обложен или географски јазик)_____.

СТОМАТОЛОШКИ ПРЕГЛЕД

- Одредување индекс на гингивална инфламација по Sillnes & Loe(за утврдување на состојбата на гингивата)

0= нормална,здрава гингива

1= блага промена во боја и контура,без крварење при сондирање

2= умерено воспаление со присутно крварење при сондирање

3= тешко воспаление со црвенило и хипертрофија со знаци на спонтано крварење

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

- Пародонтален индекс и потребен третман (CPITN)

  0 = здраво

  1 = крварење

  2 = забен камен

  3 = пародонтален џеб 4-5 mm

  4 = пародонтален џеб ≥ 6mm

17-14	13-23	24-27
47-44	43-33	34-37

- <u>Дентален статус (КЕП индекс)</u>

1.Здрав заб=З

2.Кариес=К

3.Пломба=П

4.Екстракција=Е

18	17	16	15	14	13	12	11	21	22	23	24	25	26	27	28
48	47	46	45	44	43	42	41	31	32	33	34	35	36	37	38

Земање на брис од јазик за да се потврди прсуство или отсуство на хифи од кандида(препарат под микроскоп).

Резултат:_____

БИОГРАФИЈА

Д-р. Славица Ѓоргиевска Јовановска е родена на 14.01.1986 година во Охрид. Основно образование завршува во Ресен. Се запишува во средно медицинско училиште во Битола, отсек забен техничар, истото го завршува во 2004 година. Во истата година започнува со студии на Стоматолошкиот факултет при Универзитетот "Св. Кирил и Методиј" во Скопје. Дипломира во 2009 година со што се здобива со титулата Доктор по општа стоматологија. Со работна лиценца се стекнува после предвиденото стажирање и положување на државниот испит во 2010 година. Стажирала и волонтирала во повеќе стоматолошки ординации во Ресен и Скопје. Во 2014 година се запишува на магистерски студии на Стоматолошкиот факултет. Учесник е на повеќе конгреси и семинари од областа на стоматологијата, а како предавач учествува на 7-от Конгрес на стоматолозите од Македонија со меѓународно учество на тема "Препознавање,третман и превенција на денталните ерозии". Од 2015 година работи во сопствена ординација по општа стоматологија "ДЕНТ-С" с.Крани Ресен, што и овозможи развивање на интересите во струката и постојано следење на сите најнови светски достигнувања од областа на стоматологијата преку посета на бројни конгреси во земјата и странство. Во 2016 година магистрира на Стоматолошкиот факултет при Универзитетот "Св. Кирил и Методиј" во Скопје и се запишува на специјализација по пародонтологија на горенаведениот факултет и постанува специјализант на оделот за болести на устата и пародонтот. Во 2018 година како предавач учествува на 8-от Конгрес на стоматолозите од Македонија со меѓународно учество на тема "Орален статус кај деца на школска возраст од рурална област на Република Македонија". Во истата година се запишува на трет циклус на студии по областа на оралната медицина и пародонтологија. Во 2020 година специјализира и се здобива со звање специјалист по пародонтологија. Автор и коавтор е на повеќе стручни и научни трудови од областа на стоматологијата во наши и странски списанија. Активно го владее англискиот јазик.

СПИСОК НА ОБЈАВЕНИ ТРУДОВИ

1. **Ѓоргиевска-Јовановска С.**, Георгиева С., Георгиев З., Ивановски Ќ, Пандилова М., Пешевска С. Клинички промени на гингивата кај деца на школска возраст од рурална област на Република Македонија. Макед. Стоматол.Прегл. 2017; 40 (1-2): 47-63.

2. **Ѓоргиевска-Јовановска С.**, Георгиева С., Георгиев З., Ивановски Ќ, Пандилова М., Пешевска С. Евалуација на оралното здравје кај деца на школска возраст од рурална област на Република Македонија. Макед. Стоматол.Прегл. 2018; 41 (4):125-131.

3. **Ѓоргиевска С.** Препознавање, третман и превенција на денталните ерозии .VII Конгрес на стоматолозите од Македонија со Меѓународно учество; 2015 Јуни 11-14; Охрид.

4. **Ѓоргиевска С.** Орален статус кај деца на школска возраст од рурална област на Република Македонија. VIII Конгрес на стоматолозите од Македонија со Меѓународно учество; 2018 Септември 20 - 23; Охрид.

5. **Ѓоргиевска Јовановска С.**, Георгиева С., Стефановска Е., Дирјанска К., Митиќ К.Односот помеѓу естрогенот и пародонтопатијата кај возрасни жени. Макед. Стоматол.Прегл. (во печат).

6. **Ѓоргиевска-Јовановска С.**, Георгиева С., Пешевска С., Марковиќ С., Васев Н., Симонова Д. Влијанието на тамоксифенот врз пародонталниот статус. Макед. Стоматол. Прегл. (во печат).

7. Митиќ К.,Пешевска С., Стефановска Е., Миндова С., Ристоска С., Ристоска Н.,**Ѓоргиевска Јовановска С.**, Доковска Х. Улогата на циклоспорините во апоптозата на гингивалните ткива. I Конгрес на лекарите од Косово и Метохија; 2019 Ноември 29 – 01 Декември ; Косовска Митровица. J.Praxis Medica; 2019.S 35.

8. Ристеска Н., Ивановски Ќ., Пешевска С., Митиќ К., **Ѓоргиевска Јовановска С.** Процентуална застапеност на хронична и агресивна парадонтопатија кај средношколската популација во Република Северна Македонија. I Конгрес на лекарите од Косово и Метохија; 2019 Ноември 29 – 01 Декември ; Косовска Митровица. J.Praxis Medica; 2019.S 39.

9. **Ѓоргиевска Јовановска С.**, Георгиева С.,Митиќ К.,Стефановска Е., Ристоска С., Ристоска Н., Дирјанска К. Пратење на воспалителните процеси на гингивата кај децата на школска возраст од руралните подрачја на Република Северна Македонија. I Конгрес на лекарите од Косово и Метохија; 2019 Ноември 29 – 01 Декември ; Косовска Митровица. J.Praxis Medica; 2019.S 04.