

T.C
TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL
ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM
DALI

Tez Yöneticisi
Doç. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL
Yardımcı Tez Yöneticisi
Dr. Öğr. Üyesi Yasin DURAN

İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİTTE
MAKROFAJ ALT TİPLERİNİN TEDAVİ YANITINI
BELİRLEMEDEKİ ÖNEMİ

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Makbule Begüm BALKAN

TEKİRDAĞ- 2021

TEŞEKKÜR

Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda değerli bilgi birikimi ve araştırmacı kimliği ile bana yol gösteren danışmanım Doç. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL'a;

Başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Tamer SAĞIROĞLU olmak üzere; uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeği geçen Genel Cerrahi Anabilim Dalı Öğretim üyelerine ve asistan arkadaşlarıma;

Bu tezi gerçekleştirmemde yardımcı olan Patoloji Anabilim Dalı'ndan Dr. Öğr. Üyesi Meltem ÖZNUR'a;

Her zaman bana destek olan ve hiçbir şeyi esirgemeyen aileme, öğrencilikten uzmanlığa olan yolculuğumda bana her konuda destek olan Çağıl'a, Nilay'a ve Gizem'e

TEŞEKKÜR EDERİM.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER.....	ii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	iv
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
MEME ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ.....	3
MASTİT	6
Periduktal mastit.....	7
Eozinofilik Mastit.....	8
Sarkoidoz Mastiti.....	8
Diyabetik Mastopati	8
Tüberküloz Mastiti	8
Otoimmün Mastit.....	9
İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT	10
İmmünopatoloji	11
Etiyoloji	12
Klinik Bulgular.....	14
Ayırıcı tanı.....	16
Görüntüleme	16
Histopatolojik Tanı.....	20
Tedavi	23
GEREÇ VE YÖNTEM.....	28
BULGULAR	33

TARTIŞMA.....	53
SONUÇLAR.....	60
ÖZET	62
SUMMARY	63
KAYNAKLAR.....	64
EK.....	75



SİMGE VE KISALTMALAR

AAT: alfa-1 antitripsin

ABUS: Otomatik meme ultrasonu

ADK: Alt dış kadran

AİK: Alt iç kadran

ANA: Anti-nükleer antikor

DM: Diyabetik Mastopati

ENA: Ekstrakte nükleer antijen

EZN: Ehrlich-Ziehl-Neelsen

GM: Granülomatöz Mastit

H&E: Hemotoksilen&eozin

IFN- γ : İnterferon gama

IL: İnterlökin

İGM: İdiyopatik Granülomatöz Mastit

İİAB: İnce iğne aspirasyon biyopsisi

LAP: Lenfadenopati

LPS: Lipopolisakkarit

MGC: Multinükleer dev hücreler

MMG: Mamografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

MTX: Metotreksat

NSAİİ: Non-streoidal antiinflamatuvar ilaç

OKS: Oral kontraseptif

PDM: Periduktal Mastit

SLE: Sistemik lupus eritematozus

Th1: T helper 1

Th2: T helper 2

TM: Tüberküloz Mastiti

TNF: Tümör nekroz faktör

USG: Ultrasonografi

ÜDK: Üst dış kadran

ÜİK: Üst iç kadran

NOT:

Bu tez Doç. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL'ın yürütücülüğünü yaptığı NKUBAP.02.TU.20.261 numaralı ‘İdiyopatik Granülomatöz Mastitte Makrofaj Alt Tiplerinin Tedavi Yanıtını Belirlemedeki Önemi’ başlıklı proje ile ilişkili olmak üzere Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir.

GİRİŞ VE AMAÇ

Mastit; apse oluşturmeyen ve memenin geniş alanını tutan meme dokusunun enflamasyonu olarak tanımlanmaktadır (1). Etkene bağılı olarak üçe ayrılır; enfeksiyöz, non-enfeksiyöz, malign (2).

Mastitler genelde laktasyonel ve laktasyonel olmayan mastit olarak iki gruba ayrılır (3). Enflamasyona enfeksiyon eşlik edebilir veya etmeyebilir. Bakteriyel enfeksiyonlar her iki mastit grubunun da ana nedenidir (1,3,4). Memenin nonspesifik enfeksiyonları çoğunlukla laktasyon zamanında görülür ve laktasyonel mastit adını alır. En sık sebebi gram pozitif koklardır. Meme kanserinin bir türü olan enflamatuvar meme kanserinde de mastit benzeri enflamasyon görülebilir (5,6).

Laktasyon ve gebelik dışında görülen memedeki enflamasyonlar nadir görülen mastitler olarak tanımlanırlar. Granümatöz mastit (GM) memenin nadir görülen kronik enflamatuvar hastalığıdır. Klinik ve radyolojik olarak meme kanseri ile karışabilen özelliklere sahiptir (7). Patolojisinde granülom oluşturan spesifik etkenlere bağılı mastitler (tüberküloz, sarkoidoz, Corynebacterium, çeşitli mikotik ve parazitik enfeksiyonlar, yabancı cisim, Wegener Granülomatozu vd.) granümatöz mastit tanımlaması dışında tutulmuştur (8,9).

GM olarak tanımlanan idiyopatik granümatöz mastit (İGM); etkeni bilinmeyen, belirlenmiş kesin tedavi protokolü olmayan, patogenezi tam olarak aydınlatılmamış, klinik ve radyolojik olarak meme kanseri ile ayırıcı tanı yapılması gereken ve kronikleşme eğilimleri nedeni ile selim meme hastalıklarından sayılmalarına rağmen hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalık olduğu için önemlidir (7,10).

İGM'nin kesin tanısı meme dokusundan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi ile konulmaktadır. Granülatöz enflamasyon aktive olmuş makrofajların agregatlar haline gelmesiyle oluşan özel bir kronik enflamasyondur (10,11).

Makrofajların polarizasyon durumlarına göre M1 makrofaj ve M2 makrofaj olarak adlandırılan iki farklılaşma paterni karakterize edilmiştir (12). M1 makrofajlar proenflamatuvar fenotiptir, T helper 1 (Th1) immün yanıtında, tümörosidal aktivitede rol oynarlar ve Th1 model hastalıklarda yüksek oranda bulunurlar. M2 makrofajlar ise T helper 2 (Th2) immün yanıtında, doku onarımında, yeniden şekillenmede rol oynarlar ve Th2 model hastalıklarda yüksek oranda bulunurlar (13-15). M1 ve M2 makrofajlar iNOS, metaloproteinazlar ve arginazlar gibi çeşitli moleküllerin diferansiyel ekspresyonu ile ayırt edilmekle birlikte bu antijenlerin hiçbiri polarize makrofajların immünohistokimyasal olarak tanımlanması için tek başına yeterli değildir (16).

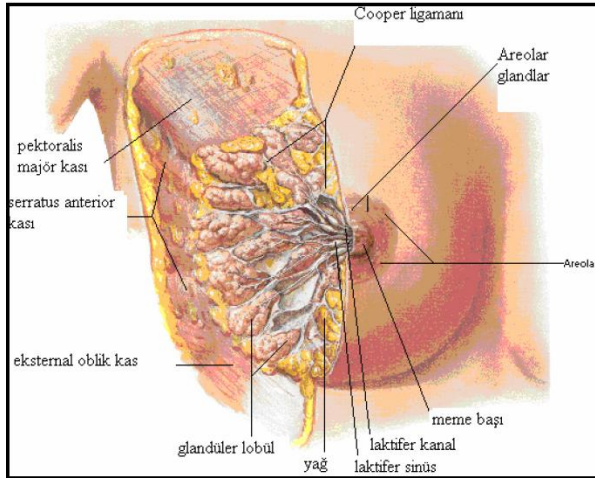
CD163, makrofaj belirteçidir ve dokudaki toplam makrofaj sayısını tespit etmekte kullanılabilir. Ancak tek başına M1 ve M2 makrofajlarını ayırt etmede yeterli değildir. CMAF, makrofajlarda IL-10 gen ekspresyonu için temel bir transkripsiyon faktörüdür (17). Notch sinyalinin makrofajların M1 polarizasyonunu belirlediği ve RBP-J'nin bu sinyal yolunun önemli bir aracı olduğu tanımlanmıştır (18,19). CD163/CMAF dual boyaması M2 makrofajların, CD163/RBP-J dual boyaması ise M1 makrofajların sayısının tespitinde kullanılabilir.

Bizim bu çalışmamızda amacımız; ülkemizde sık görülen ve daha çok genç yaştaki kadınları etkileyen, mevcut tedavilere yanıtı belirsiz olan, hastaların yaşam kalitesini düşüren, yönetimi zor olan İGM hastalığının tanısında M1-M2 makrofajların sayıları, ortalamaları ve M1/M2 makrofaj oranları tespit edilerek tedavi yanıtını belirlemedeki önemini saptamak ve çıkan sonuçlar doğrultusunda hastalara en uygun tedavi protokolünü başlatmaktır.

GENEL BİLGİLER

MEME ANATOMİSİ VE FİZYOLOJİSİ

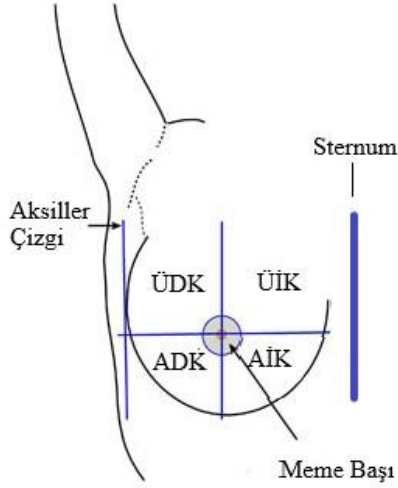
Meme, lateral ve anterior göğüs duvarının yüzeysel fasyasının arasında bulunan, her biri yaklaşık 150-225 gr ağırlığında, meme başı areola yapısı (nipple-areola kompleksi) etrafında radyal şekildedeki laktiferöz kanallar ve loblardan oluşan, epidermal kökenli, siklik hormonal değişikliklerden etkilenen bezdir (Şekil 1) (20,21).



Şekil 1. Meme yapısı (22)

Anterior göğüs duvarında pektoralis majör kasının üzerinde sternum ile orta aksiller hat arasında bulunur. Meme, meme başından geçen yatay ve dikey çizgiler ile dört kadrana ayrılır. Bunlar üst dış kadrana (ÜDK), alt dış kadrana (ADK), üst iç kadrana (ÜİK), alt iç kadrana

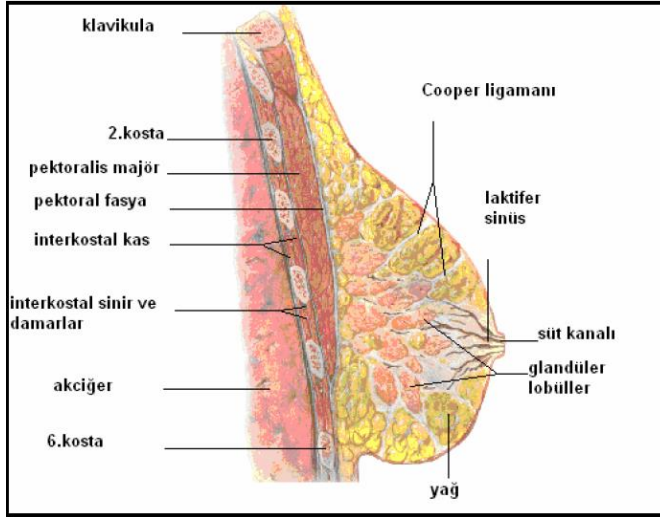
(AİK) olarak adlandırılır ve ÜDK embriyolojik gelişime bağlı olarak diğer kadranlardan daha fazla glandüler yapı içerir. Retroareolar bölge bu kadranların dışında tutulur (Şekil 2).



Şekil 2. Memenin kadranları

Gelişmiş meme alveollerden, duktuslardan ve stromal elemanlardan meydana gelir. Anatomik olarak her bir meme 10-100 alveolden oluşan 20-40 lobül ve lobüllerden oluşan 15-20 lobdan oluşur. Her bir lob meme şeklinin oluşmasında etkilidir ancak memenin asıl büyüklüğünü belirleyen yağ dokusu miktarıdır. Cooper bağları (Astley Cooper Bağları) olarak adlandırılan bağ dokusundaki fibröz kalınlaşmalar pektoralis majör kasının üzerindeki yüzeysel fasyadan cilt altına kadar uzanarak memeye destek sağlar ve bu asıcı bağlar özellikle memenin üst kısmında belirgindir (Şekil 3) (23,24).

Meme başı (papilla) genellikle dördüncü interkostal aralık ile orta klaviküler çizgide bulunan, laktiferöz kanalların açıldığı, çok sayıda duyu siniri ve dermal papilladaki Meissner yapılarını içeren çıkıntıdır. Meme başını çevreleyen 15-60 mm çapında olan pigmente alana areola denir. Meme başı ve areolanın pigmentasyonu pubertede artar, gebelikte ise areola büyüyerek daha da pigmente hale gelir. Areolada ter bezleri, yağ bezleri ve aksesuar meme bezleri (Montgomery) bulunur. Aksesuar meme bezleri areolada kabarıklıklar şeklinde görülür ve bu kabarıklıklara Montgomery tüberkülleri denir (25).



Şekil 3. Meme glandı sagittal kesit (22)

Memenin sekretuar yapısı yaş, gebelik ve laktasyon durumuna göre değişiklik gösterir. Pubertede overlerin östrojen ve progesteron üretmesi ile meme bezi gelişimi başlar ve bu döneme telarj ismi verilir. Memedeki büyüme yağ doku ile kollejenöz bağ dokusunun artmasına ek olarak süt kanallarındaki genişleme ve dallanmaların kümeleşmesi sonucudur.

Erişkin memede menstrüel döngünün başlarında duktuslar çok küçük lümenli kordlar şeklindedir. Östrojen salgısındaki artış luminal hücrelerin uzamasını, lümenlerin oluşmasını, sekresyonların duktuslarda ve alveollerde birikmesini, duktuslarda sekretuar değişiklikler oluşturarak stromanın daha vasküler hale gelmesini sağlar. Premenstrüel dönem meydana gelen memedeki büyüme ve rahatsızlık hissi interlobüler ödem gelişmesi nedeniyledir. Menstruasyonla beraber hormonların hızla düşmesi ile ödem ve sekretuar aktivite azalır. Menstruasyonun 5-7. günlerinde meme hacmi minimumdur.

Gebelikte meme bezi laktasyona hazırlık sürecindeki gelişme ve proliferasyon dönemine girer. Yağ ve bağ dokusundaki artış glandüler bez yapısındaki değişiklikler ile beraberdir. Östrojen, progesteron, prolaktin, büyüme hormonu ve tiroid hormonlarının hepsi duktusların uzaması, dallanması ve alveollerin tomurcuklanarak laktasyon için hazırlanmasında gerekli hormonlardır.

Mastit gibi birçok benign meme hastalığı gebelik ve laktasyon dönemlerinde yapısal ve hormonal değişiklikler nedeniyle daha sık görülmektedir (26).

MASTIT

Mastit, pratikte meme enfeksiyonu ile eş anlamlı olarak kullanılmakla beraber meme dokusunun tamamında veya bir bölümünde çeşitli nedenlerle oluşan enflamatuvar hastalığı ifade eder. En sık laktasyon döneminde olmak üzere üreme çağındaki 18-50 yaş arası kadınlarda daha sık görülür (2,6,10).

Meme dokusundaki enflamasyon, tedavisi kolay enfeksiyöz bir ajanın meydana getirdiği basit mastit olabileceği gibi enflamatuvar meme kanseri gibi ciddi bir durumun belirtisi de olabilir.

Enflamasyonun klinik ve histopatolojik özellikleri etkene bağlı olarak farklılıklar göstermektedir. En sık klinik bulguları; etkilenen bölgede ağrı, kızarıklık, şişlik, ısı artışı, ödemdir. Apse varlığında fluktuasyon, ciltte incelme, fistüller görülebilir. Hastada üşüme, titreme, ateş yüksekliği ve laboratuvar sonuçlarında lökositoz ve akut faz reaktanlarında artış gözlenebilir (27,28).

Meme apsesi şüphesi varlığında; klinik olarak mastit ile karışabileceğinden hastaya meme ultrasonografisi (USG) yapılmalı ve varlığında mutlaka antibiyotik tedavisine ek olarak apse drenajı yapıp materyalden sorumlu etkene yönelik kültür çalışılmalıdır. Meme apsesi memenin benign hastalıkları içinde tek acil girişim gerektiren durumdur (29).

Mastitler genelde laktasyonel ve laktasyonel olmayan mastit olarak iki gruba ayrılır (3). Laktasyon döneminde görülen laktasyonel mastit özellikle primipar kadınlarda gözlenmektedir. En sık saptanan etken *Staphylococcus aureus*'tur. Meme apsesine dönüşmediği sürece antibiyotik tedavisi ile hasta takibe alınarak stazi engelleme amacıyla kontrendikasyon olmadığı sürece emzirme sürecine devam edilmelidir (30).

Laktasyonel olmayan mastit tekrarlamaya yatkın ve tedavisi daha zor durumları kapsamaktadır. Santral ve periferik olmak üzere ikiye ayrılırlar. Sigara en önemli etken olmakla beraber obezite, diyabetes mellitus gibi kronik hastalıklar da etkenler arasında yer almaktadır. Klinik bulguları laktasyonel mastit ile benzerdir. Anaerob ve aerob bakteriler etkenler arasındadır. Geniş spektrumlu antibiyotikler daha uzun süreli kullanılmakta ve sigara içen hastalara mutlaka sigarayı bırakması önerilmektedir. Apsenin varlığında drenaj uygulanmalı ve enfeksiyon tablosu geriledikten sonra mutlaka meme kanseri açısından hasta değerlendirilmelidir (31).

Tekrarlayan mastit ve apse saptanan hastalardan enflamatuvar meme kanseri, GM veya tüberküloz ekartasyonu açısından mutlaka trucut biyopsi ya da cerrahi müdahale sırasında doku biyopsisi alınmalı ve araştırılmalıdır.

Mastit türleri ve mastit yapan etkenleri içeren sınıflama Tablo 1’de verilmiştir. Mastitleri patolojik etkenleri dikkate alarak enfeksiyöz, nonenfeksiyöz ve malign olarak sınıflandırabiliriz (2).

Nadir görülen mastit türlerinden periduktal mastit, eozinofilik mastit, sarkoidoz mastiti, diyabetik mastopati, tüberküloz mastiti ve otoimmün mastitten kısaca bahsedilecektir (5).

Tablo 1. Mastit sınıflaması (2)

ENFEKSİYÖZ MASTİT	NONENFEKSİYÖZ MASTİT	MALİGN MASTİT
• Basit mastitler	• Periduktal mastit/ Duktal Ektazi	• Enflamatuvar meme kanseri
-Laktasyonel mastit -Laktasyonel olmayan mastit	• Plazma Hücreli Mastit	• Malign apse
• Komplike mastitler	• Granülomatöz Mastit	
-Apse -Fistül -Enfekte kistler -Enfekte galaktosel	• Diyabetik Mastopati	
• Spesifik mastitler	• Işın sonrası	
-Tüberküloz -Mantar enfeksiyonları	• Sekonder mastitler	
	-Vasküler hastalıklar -Kollajen bozuklukları -Posttravmatik yağ nekrozu -Yabancı cisimler	

Periduktal mastit

Periduktal mastit (PDM), 1850 yılında Birkett tarafından ‘laktiferöz kanalların morbid bir durumu’ olarak tanımlanmış olup subareolar kanalların enflamatuvar durumudur (32). Züska hastalığı tekrarlayan PDM olarak da adlandırılır ve tüm meme hastalıklarının %1-2’sini temsil eder. Laktiferöz fistüllerle ilişkili, tekrarlayan santral veya periareolar laktasyonel olmayan apselerin kliniğini tanımlar (33,34). Sigara kullanım öyküsü tipiktir (35). Sıklıkla

unilokülerdir ve tek kanalla ilişkilidir. Antibiyotik tedavisi tatmin edici sonuçlar vermektedir ve gerektiğinde apse drenajı tekrarlanmalıdır ancak fistüllerle tekrarlayan apse de fistülektomi yaşı bakılmaksızın öncelikli olarak tercih edilmektedir. Fistülektomi sonrası nüks görülen tercihen yaşlı hastalarda total kanal eksizyonu önerilmektedir (36).

Eozinofilik Mastit

Eozinofilik mastit, memenin eozinofilik infiltrasyonu ile karakterize benign bir durumdur. Semptomlar nonspesifiktir, malignite ile karışabilir ve kesin tanı için biyopsi şarttır. Sadece kortikosteroidlere iyi yanıt verir. Tanı konması gereksiz cerrahi girişimi ve oluşacak komplikasyonları önleme açısından önemlidir (37,38).

Sarkoidoz Mastiti

Sarkoidoz; etyolojisi bilinmeyen, kronik enflamatuvar multisistemik granülomatöz hastalıktır (39). Meme tutulumu sarkoidoz vakalarının %1'inde gözlenir ve klinikte ağrısız kitle olarak farkedilir (40). Nonkazeifiye granülomlarla karakterize Wegener Granülomatozu ve İGM gibi lezyonlardan ayırıcı tanısı önemlidir (40,41). Tedavide kortikosteroidler kullanılmaktadır ve sistemik sarkoidoz gibi immünsüpresif tedavi gerektirmemektedir (41).

Diyabetik Mastopati

Diyabetik mastopati (DM); uzun hastalık sürecine sahip Tip 1 veya insülin tedavisi gereken Tip 2 diyabetik, 40 yaş civarı premenapozal hastalarda gözlenen benign bir hastalıktır (42). Özel epitelooid hücreler içeren yoğun keloid benzeri fibrozun diğer otoimmün nedenlerden ayırmak için patognomonik olduğu ve lobüllerin etrafındaki yoğun lenfoid infiltrasyonun DM'ye özgü olduğu öne sürülmüştür (40). Klinik olarak takip önerilir ve tedavi gerektirmez (42,43).

Tüberküloz Mastiti

Tüberküloz, çoğunlukla *Mycobacterium Tuberculosis*'in sebep olduğu kronik Granülomatöz bir hastalıktır (44). Meme dokusu tüberküloz basilinin yaşamasına ve

çoğalmasına dirençlidir ve endemik ülkelerde bile nadir görülen klinik durumdur (45). Tüberküloz mastiti (TM) endemik bölgelerdeki tüm meme lezyonlarının %3-4'ünü oluşturmakta iken gelişmiş ülkelerde %0.1'ini oluşturmaktadır (46,47). TM gelişiminde immünosupresyon, laktasyon, multiparite, tüberküloz öyküsü risk faktörleri arasındadır (44,46,47). Klinikte, endemik bölgelerde sinüs traktı ve deri ülseri ilişkili kitle ile başvuran hastalarda şüphelenmelidir (45). Histopatolojik olarak kazeöz nekrozlu kronik granüloamatöz enflamasyonun tanımlanması önemlidir (46). Tedavide antitüberküloz ilaçlar kullanılır, uygun medikal tedavi ile iyileşme oranları yüksek ve nüks oranları düşüktür (48,49).

Otoimmün Mastit

Otoimmün mastit, spesifik tedavi gerektiren enfeksiyöz meme hastalıkları ve meme kanserinden sonra üçüncü sırada gelmektedir. Histopatolojik incelemede lenfositik infiltrasyon, duktal ektazi, granüloamatöz mastit ve vaskülit tablosu ile karşımıza çıkmakta olup klinik bulguları geniş bir spektrumdadır. Pek çok sistemik otoimmün ve romatolojik hastalık memeyi etkilemektedir. Klinik tanıdaki zorluklar nedeniyle sistemik hastalığın eşlik ettiği meme tutulumlarında disiplinler arası iş birliği yapmak hastanın iyi yönetimi için önemlidir (50).

Organ spesifik hastalıklardan diyabet, graves ve tiroidit, bağ dokusu hastalıklarından Sistemik Lupus Eritematosus (SLE), sjögren, mikst bağ dokusu hastalığı, vaskülitlerden Wegener Granüloatozu, poliarteritis nodosa, Churg-Strauss Sendromu, temporal arterit, Behçet hastalığı, granüloamatöz hastalıklardan sarkoidoz, enflamatuvar bağırsak hastalıkları (Chron, Ülseratif kolit) , IgG4 ilişkili hastalıklar, memeye spesifik otoimmün hastalıklardan İGM gibi hastalıklar meme dokusunu hedef alabilmekte olup Tablo 2'de gösterilmiştir (50,51).

Tablo 2. Meme dokusunu hedef alabilen otoimmün hastalıklar (50,51)

ORGAN SPESİFİK HASTALIKLAR
Diyabet
Tiroidit
Graves Hastalığı
Diğerleri
BAĞ DOKUSU HASTALIKLARI
SLE
Sjögren
Mikst Bağ Dokusu Hastalığı
Diğerleri
VASKÜLİTLER
Granulomatöz poliangitis (Wegener Granulomatozu)
Mikroskopik polianjitis
Eozinofilik Granulomatöz Poliangitis (Churg-Strauss Sendromu)
Poliarteritis nodosa
Dev hücreli Arterit (Temporal arterit)
Behçet
GRANULOMATÖZ HASTALIKLAR
Sarkoidoz
Enflamatuvar Bağırsak Hastalıkları (Crohn, ülseratif kolit)
IgG4 İLİŞKİLİ HASTALIKLAR
MEMEYE SPESİFİK OTOİMMÜN HASTALIKLAR
İGM
DİĞER

İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT

İdiyopatik granülomatöz mastit non-enfeksiyöz mastitler içerisinde yer alan, nadir görülen, etiyojisi için çeşitli faktörler öne sürülen ancak etiyojisi tam olarak saptanmamış kronik enflamatuvar meme hastalığıdır. Granülomatöz lobülit veya granülomatöz lobüler mastit olarak da isimlendirilmekte olup gerçek prevalansı bilinmemektedir (7,52,53).

Milward ve Gough tarafından 1970 yılında tanımlanmış olsa da ilk kez enfeksiyöz ya da spesifik granülomatöz hastalıklarla ilişkili olmayan granülomlarla karakterize olan beş olguyu 1972 yılında Kessler ve Wolloch bildirmiştir (7,54). 1977 yılında Cohen (55) tarafından beş vakalık bir seri ile ayrıntılı olarak anlatılmış, Fletcher ve ark. (56) 7 İGM vakası yayınlamış hastalığın klinik ve histopatolojik tanımlamasına katkı sağlamışlardır. Baslam ve ark. (52) 2007 yılında yayınladıkları çalışmada benign meme hastalığı olan 1106 hastayı inceleyerek GM oranının histopatolojik olarak %1,8 olduğunu bildirmişlerdir.

Genellikle genç-orta yaşlarda (3-4. dekad) doğurganlık çağında ve 5 yıl içinde gebelik veya laktasyon hikayesi olan kadınlarda görülmekle birlikte literatürde en geç 11 en yaşlı 83 yaşında vakalar da mevcuttur. Erkek hastalar da literatürde bildirilmiştir (57,58).

Etnik predispozan faktör bildirilmemiş olup yapılan yayınlara bakarak prevelansının Akdeniz ve Asya ülkelerinde fazla olduğu görülmektedir (59,60).

İmmünopatoloji

Makrofajlar ilk defa Elie Metchnikoff tarafından 19. Yüzyılın sonunda bağışıklıkta önemli bir rol oynayan büyük fagositik mononükleer hücreler olarak tanımlanmıştır (61). Makrofaj; hücre içi parazit, bakteri, tümör hücreleri, yaşlı hücreler ve apoptoz hücrelerinin öldürülmesinde görevli olan ve fagositoz özelliğine sahip olan hücreler için kullanılan genel bir terimdir (13,62).

Makrofajların öncüleri olarak görev yapan ve kan lökositlerin yaklaşık %5'ini oluşturan monositler, kemik iliğinde üretilerek 1-3 gün süren olgunlaşma evresinin ardından kan dolaşımına katılır ve diapedez yoluyla dokulara geçerek sitokinler aracılığıyla farklılaşırlar (63-65).

Hem doğal immün sistem hem de edinsel immün sistemde rolü olan makrofajlar vücutta yaygın olarak bulunurlar ve homeostazı sürdürmek ve patojen istilasına direnmek için kullanılırlar (66). Farklı dokulardaki makrofajlar çevrelerindeki değişikliklere göre M1 makrofaj ve M2 makrofaj gibi farklı alt tiplere dönüşürler (12). Mikrobiyal bileşen lipopolisakkarit (LPS) makrofaj polarizasyonunu M1 fenotipine dönüştürürken, interlökin 4 (IL-4) M2 fenotipine dönüştürür (67). M1 makrofajları proenflamatuvar faktörler olan IL-6, IL-12 ve tümör nekroz faktörü (TNF) üreterek proenflamatuvar cevaba neden olurken M2 makrofajlar antienflamatuvar yanıtın ve hasarlı doku onarımından sorumludur (68,69). M1 ve M2 makrofaj dengesinin bozulması kronik enflamasyon ve hastalığa neden olur (70,71).

Enfeksiyöz ajanlar ve yabancı cisim dahil birçok enflamatuvar ve etiyojisi bilinmeyen otoimmün hastalıklar granülom oluşumuna neden olur (72,73). Granülomlar; etkenin bulaşıcı olup olmamasına, makrofajların morfolojik değişime uğrayıp uğramamasına bağlı granülomun yapı ve kompozisyonuna ve makrofaj döngüsünün yüksek ya da düşük olmasına göre sınıflandırılmış olsalar da bu sınıflandırmalar granülom oluşum mekanizmasını net olarak aydınlatamamıştır (74,75).

Yabancı cisimlere bağılı oluşan granülomdaki makrofajların membranları birbirine gevşek şekilde bağlanmaktadır (74). Granülom makrofajları diffüz sitoplazmik boyanma ve uzamış çekirdekler ile karakterize epiteloid dönüşüme uğrayabilir ve bu dönüşüm granülom yapısı oluşumundan günler sonra gerçekleşebilir (76,77). Granülom zamanla daha epiteloid hale gelirken en kronik aşamada bile yüksek düzeyde aktif, enfekte, epiteloid olmayan makrofajlar epiteloid hücrelerin yanında bulunmaktadır.

Multinükleer dev hücreler (MGC) ilk olarak 150 yıldan daha uzun süre önce Theodor Langhans tarafından tanımlanmış olup ölümünden sonra Langhans dev hücreleri adını almıştır (78). Adından da anlaşılacağı gibi MGC'ler histolojik olarak mononükleer bir lökositten çok daha büyük, bir hücre içinde üç veya daha çok uniform çekirdek bulunduran bir yapıdadırlar ve makrofajların farklılaşması ile oluşmuşlardır (78,79).

Granülomlarda T hücre alt kümeleri de bulunmaktadır. CD4+T hücreleri doğal bağışıklık yanıtını güçlendirirler. Th1'e farklılaşarak salgıladıkları interferon gama (IFN- γ) ve TNF ile makrofajların mikrobisidal aktivitesini uyarırlar (80,81). Th2'ye farklılaşp IL-4 ve IL-13 salgılayarak antiparazital etki oluşturup iyileşmeye katkıda bulunurlar (81,82).

Granülomlarda belirgin şekilde fibrozis vardır ve çoğunlukla patolojik olup şiddetli morbidite ile ilişkilidir. Fibroza neden olan sitokinler granülomların yapısında bulunan monositler, makrofajlar, T hücreleri, lenfositler ve eozinofiller gibi birçok hücreden salgılanabilirler (83-86).

Granülom makrofajları nekroza uğrayarak granülom içindeki nekrotik alanları oluşturmaktadırlar. Anlaşılamamış nedenlerle bazı granülomlarda nekroz görülmemektedir (73). Nekroz varlığının patolojik olduğu saptanmış ve morbidite ile ilişkilendirilmiştir.

İdiyopatik granülomlarda yapılan kapsamlı çalışmalara rağmen enfeksiyöz etiyoloji saptanmamıştır. Çeşitli enflamatuvar ve otoimmün hastalıklar bu kategoriye girmekte ve granülom varlığı kötü prognoz ile ilişkilendirilmektedir. Bunun aksine tümörlere verilen granümatöz reaksiyonlar iyi prognoz ile ilişkilendirilmektedir (87-89).

Etiyoloji

Etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olsa da ilişkili olabileceği durumlardan bahsedilmiştir. İnsidansının düşük olması nedeniyle literatürde yeterli sayıda yüksek volümlü

çalışma mevcut değildir. Meme kanserini klinik ve radyolojik olarak taklit edebileceğinden multidisipliner yaklaşım önemlidir (90).

Patogenezinde en rasyonel teori puerperal olmayan sekresyon ile başlayan bir süreç olduğudur (91). İmmünolojik temel öneren hipotez günümüzde en çok kabul edilen hipotezdir (92). Non-kazeöz granülomlarla karakterize, nekroz, dev hücre formasyonu ve nötrofil infiltrasyonunun görüldüğü lokalize bir immün reaksiyon olarak başladığından oluşum mekanizması dikkate alınarak lobüllerden ekstravaze olan sekresyona otoimmün cevap geliştiği düşünülmüştür. Steroid ve immünosüresif tedaviye iyi yanıt vermesi, meme dışı tutulum varlığı ve yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda T lenfosit baskınlığının gösterilmesi bu hipotezi desteklemektedir (93). Ama bunun yanı sıra Altıntoprak ve ark. (94) yaptıkları çalışmada 26 İGM hastasında anti-nükleer antikor (ANA) ve ekstrakte nükleer antijen (ENA) pozitifliklerini değerlendirmiş ancak otoimmüneyi destekleyen bir sonuç elde edememişlerdir.

Genellikle 50 yaş altında görülmesi ve sıklıkla yakın dönemde doğum veya emzirme öyküsünün mevcut olması bu faktörlerin hastalığın etiyolojisinde rol oynadığını düşündürmüştür (95). Gebe ve emziren kadınlarda daha sık görülmesine rağmen literatürde doğum yapmamış kadınlarda, erkeklerde ve geniş yaş aralığında görülmesi sadece gebelik, doğum ve emzirmeyi sorumlu tutmayı zorlaştırmaktadır (93).

Sekresyon teorisi İGM patofizyolojinde önemli yere sahip olduğundan ve oral kontraseptifler (OKS) meme sekresyonunu artırıcı etki gösterdiklerinden etiyolojik faktör olarak kabul edilmişlerdir (96). Fakat yapılan araştırmalarda hastaların yalnızca üçte birinde OKS kullanımı saptanmıştır (97-99). OKS ile İGM arasında kesin bir ilişki saptanmamıştır (91).

Prolaktin seviyelerinin duktal sekresyonların artışına katkıda bulunarak duktal epitelde hasara yol açabileceği hipotezi öne sürülmüştür (100). Çeşitli çalışmalarda hiperprolaktineminin eşlik ettiği İGM vakaları olsa da büyük kısmında prolaktin seviyesinin normal olması etiyolojideki etkisini kanıtlamamaktadır (101-103).

Sigara kullanımı, etnik köken, alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği, meme travması, diyabet gibi faktörlerle de ilişkili olabileceği belirtilmektedir. Sigara ile İGM arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır. Amerika Birleşik Devletleri'nde Hispanik etnik köken ile ilişkilendirilmiş ve beyaz olmayan kadınlarda insidansın artmış olduğu raporlanmıştır (95,104). İran, Ürdün, Suudi Arabistan ve ülkemizde de farklı vaka serileri bildirilmiş olup

İGM'nin küresel olarak tespit edildiği görülmektedir (52,94,101,105-108). Akdeniz bölgesi ve Asya'daki gelişmekte olan ülkelerde raporlanması çevresel etkenlerle beraber genetik bir yakınlık olabileceğini düşündürmektedir (52). AAT, hepatik hücrelerden sentezlenen bir glikoproteindir ve aktive edilmiş nötrofillerden salgılanan proteazların yıkıcı etkilerini önlemede görevlidir. Schelfout ve ark. (109) bildirdikleri vaka sunumunda İGM tanısı almış 37 yaşındaki kadın hastada AAT eksikliğini göstermiştir ve başka etiyolojik faktör belirleyemediklerinden etiyolojik faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir; ancak bu konuda fazla çalışma yapılmamıştır.

İGM'nin gram pozitif, hareketsiz, spor oluşturmeyen, pigmentsiz difteroid *Corynebacterium kropenstedtii* ile kesin olmayan ilişkisi mevcuttur (57,99,110). Taylor ve ark. (111) yaptığı çalışmada *Corynebacterium* izole edilen hastalarda fistül gelişme sıklığının ve bilateral meme tutulumunun daha fazla olduğunu görmüştür. Kontaminasyon kaynağı olan *Corynebacterium*ların mikrobiyolojik kültürdeki sonucu ayırt etmedeki zorluğuna rağmen bir apsede pürülan maddeyi veya >10⁴ CFU/mL dominant *Corynebacterium* türlerini tespit etmek önemlidir (112,113). Al-Suliman ve ark. (114) GM tanısı almış 8'ine tetanoz profilaksisi uygulandığı saptanan 14 hastanın granülom oluşumlarının aşılama sonrası oluştuğunu bildirmiştir.

Sonuç olarak, bahsedilen faktörler birinci etiyolojik faktörler değil, daha çok birincil faktör olayı tetiklediğinde sürece eşlik edebilecek ya devam eden süreci hızlandıracak ikincil faktörlerdir. Belirli coğrafi bölgelerde daha çok vaka rapor edilmesi ve hastanın steroid tedavisine iyi yanıt vermesi etnik köken ve otoimmünite hipotezlerine odaklanılmasını işaret etmektedir (91).

Klinik Bulgular

Belirti ve bulgu yelpazesi geniştir, her iki memede eşit sıklıkta genellikle unilaterale görülmekle beraber bilateral de olabilir (101). Klinik bulguları ile memenin enflamatuvar hastalıklarını ve meme kanserini taklit eden bir klinik gösterebilir. En sık kliniği 30-45 yaşları arasındaki postpartum bir kadında sert, tam tanımlanamayan bir kitle şeklindedir (91). Memenin herhangi bir kadranında ortaya çıkabilir, ancak ÜDK ve periareolar bölgede daha sıktır (94,115). Kitle çoğunlukla ağrılı ve hassastır üzerindeki ciltte eritem ve endurasyonun eşlik edebildiği, palpasyonda kitle formasyonu oluşturan, apse ve fistüllerle komplike olabilen, meme başında çekinti yapan, 'peau d'orange' görünümüne sebep olabilen, aksiller

lenfadenopatilerin (LAP) de eşlik edebildiği klinik oluşturmaktadır (Şekil4-5) (7,8,10,52,57). Ateş gibi sistemik semptomlar genelde görülmez (116). Rekürrensler siktir olmakla birlikte bazı vakalarda semptomlar kendiliğinden gerileyebilmektedir (92).

Kıyak ve ark. (117) hastaların %50'sinden fazlasında ÜDK veya periareolar bölgelerde lezyonlar, %66'sında cilt değişiklikleri, %30'unda yaygın meme tutulumu bildirmiştir. Larsen ve ark. (118) hastaların önemli bir kısmının başvuru sırasında antibiyotik kullanmaları nedeniyle baskılanmış klinik bulgular gösterdiğini belirtmiştir. 54 hastadan oluşan seride 15 hastada (%28) reaktif aksiller LAP olduğunu ve lezyonların 1 ile 8,2 cm arasında değiştiğini bildirmişlerdir.



Şekil 4. Apse, sinüs traktı ve fistülü olan İGM tanılı hasta



Şekil 5. Periareolar lezyonu olan kitle ve ağrı şikayeti ile başvuran İGM'li hasta

Ayırıcı tanı

Ayırıcı tanıda meme kanseri ilk sırada olmak üzere enfeksiyöz hastalıklardan tüberküloz, lepra, fungal ve parazitik enfeksiyonlar; sistemik hastalıklardan sarkoidoz, Wegener granülomatozu, Poliarteritis Nodoza; yağ dokusunda reaksiyon sonucu olduğu düşünülen yağ nekrozu ve periduktal mastit, komplike olmuş laktasyonel mastit, ve yabancı cisim reaksiyonları ekarte edilmelidir (8,9,57).

Tüberküloz Mastiti, İGM gibi genç yaştaki kadınlarda ortaya çıkan, kliniği ve görüntülemesi benzer fakat yönetimi farklı olan mastit çeşididir. Kesin tanı için histopatolojik inceleme ve mikrobiyolojik araştırma gerektirmektedir. Nötrofil hakimiyeti ve kazeöz nekroz yokluğu IGM lehinedir (119-122).

İGM'li hastalar tanı öncesi uzun süreli hastalık dönemine sahip olduğundan genelde antibiyotiklerle tedavi edilmeye çalışılmaktadırlar. Bu nedenle hastaların kliniği incelenmeli, görüntüleme ve patolojik tanı yöntemleri kullanılarak ayırıcı tanısı yapılmalıdır (99,101,123).

Görüntüleme

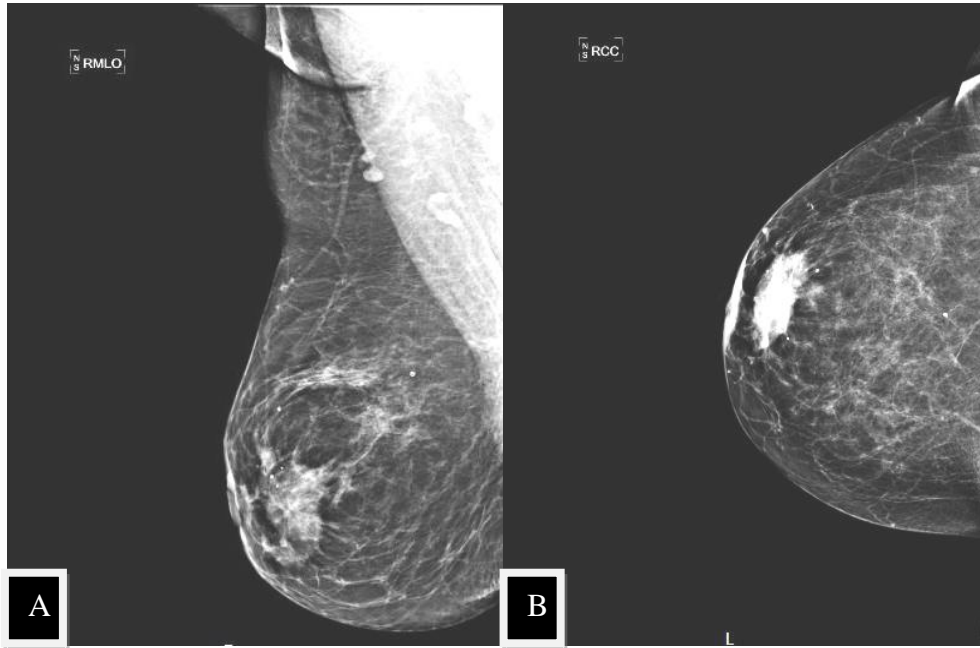
Tanı veya takipte hangi görüntüleme yöntemi tercih edilirse edilsin radyoloğun amacı lezyonların sayısını, lokalizasyonunu ve boyutunu belirlemek, apse formasyonu mevcut mu ve varsa girişim yapıp yapılamayacağını saptamak, lezyonların takipteki değişikliklerini belgelemek, tedaviye cevabı değerlendirmek ve takipte nüks ya da başka odak gelişimini tespit etmek olmalıdır (124).

İGM mamografide (MMG) zamanlama, hastalığın yaygınlığı ve öncesinde yapılan girişimlere sekonder farklı bulgular verebilir (125). IGM en sık asimetrik dansite artışları, kitle olmadan cilt kalınlaşması, meme başı çekintisi, aksillada LAP şeklinde görülür. MMG bulguları normal olarak da saptanabilir (11,126). Mikrokalsifikasyonlar nadirdir ancak İGM'nin altta yatan maligniteyi gizlediği ve bunların tedavi sonrasındaki kontrol MMG'lerde mikrokalsifikasyon olarak tespit edildiği vakalar bildirilmiştir (127). Radyasyon içermesi ve İGM'nin en sık görüldüğü hastaların yaş aralığında kullanımının sınırlı olması dezavantajlarından. Daha çok komplike ve malignite şüphesi bulunan durumlarda tercih edilmektedir (Şekil 6) (128).

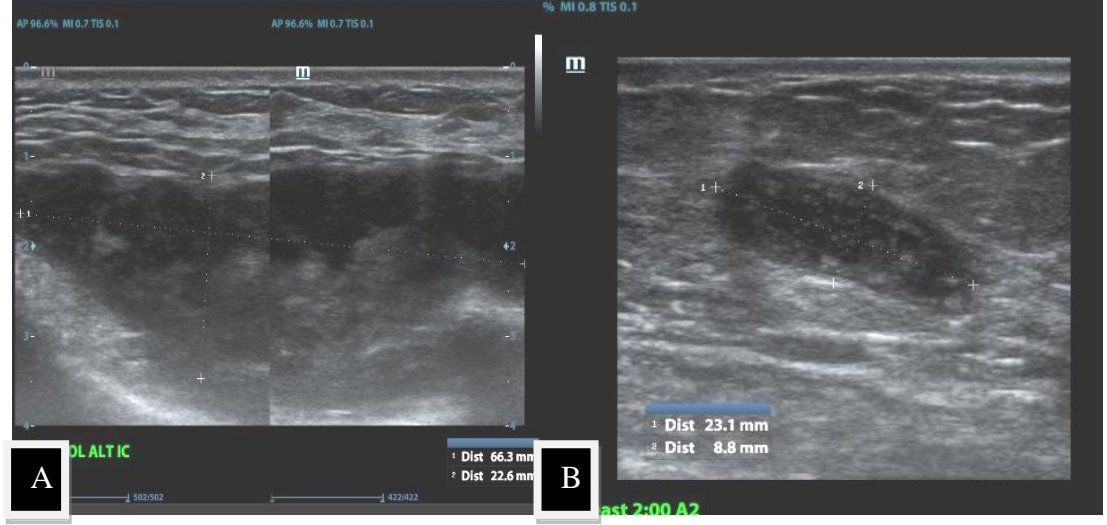
Ultrasonografi (USG) MMG'nin tamamlayıcısı durumundadır. En sık karşılaşılan bulgu sıklıkla multipl, düzensiz sınırlı, büyük heterojen hipokoik kitle ve kitleyle devamlılık

gösteren tübüler uzantılar şeklindedir. Bu bulgu hastaların %59'unda bildirilmiştir (129). Sinüs traktları ve kortikal kalınlaşma gösteren lenf nodları saptanabilir (Şekil 7) (125). Han ve ark. (130) özellikle tübüler hipoekoik lezyonların anlamlı bulgular olduğunu söylemişlerdir. Otomatik meme ultrasonu (ABUS) koronal görüntüleme sağladığından ve daha geniş bir alanı görüntülediğinden hastalığın yayılımını göstermede ve takipte faydalı olabilir (131).

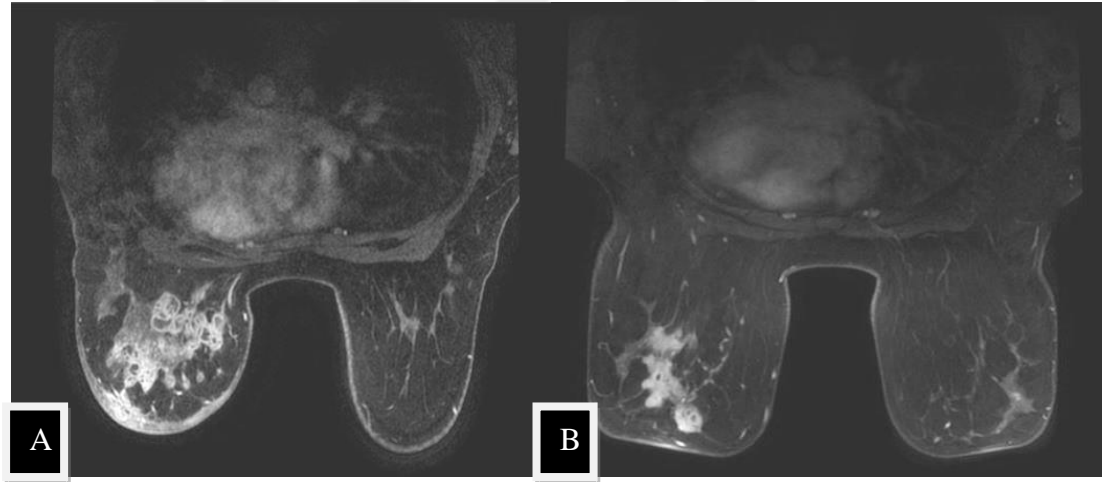
Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yüksek kontrast rezolusyonuna sahip olması, multiplanar görüntü alabilmesi, dinamik kontrastlı görüntülemeye olanak tanınması nedeniyle seçilmiş olgularda tanı koydurucu ve problem çözücü hale gelmiştir. Karşı meme de dahil olmak üzere hastalığın yaygınlığını belirlemede en başarılı yöntemdir ayrıca tedavi sonrası rezidü hastalığın belirlenmesinde veya hastaların takibinde kullanılabilir (93,125,131). Ancak farklı evrelerdeki enflamatuvar süreçlerden kaynaklanan değişken görünümeler mevcuttur ve İGM' ye spesifik görünüm bildirilmemiştir (132). En sık T2 sekanslarda hiperintens (ödeme bağlı), T1 sekanslarda ise sıvı dansitesinde görünüm izlenmektedir (Şekil 8) (93,125,133). Bulguların çoğunun enflamatuvar meme kanseri ile örtüşmesi nedeniyle İGM ayırımında güvenilir değildir (92,119). Birleşme eğilimindeki ve intravenöz kontrast madde sonrası halkasal kontrast madde tutulumu gösteren lezyonların İGM için karakteristik olduğunu belirten yayınlar bulunmaktadır (124).



Şekil 6. Sağ memede kitle şikayeti ile başvuran MMG raporu BIRADS 5 olan İGM tanılı hastanın MMG görüntüsü: A-Sağ MLO, B-Sağ CC



Şekil 7. İGM'nin USG bulguları: A-Düzensiz sınırlı, heterojen hipoekoik kitle, B-Düzgün sınırlı paralel yerleşimli kitle



Şekil 8. İGM tanımlı hastaların MRG görüntüleri: A-Sol memede yaygın cilt ve parankim ödemi olan hasta, B-Apse ile uyumlu lezyonların olduğu hasta

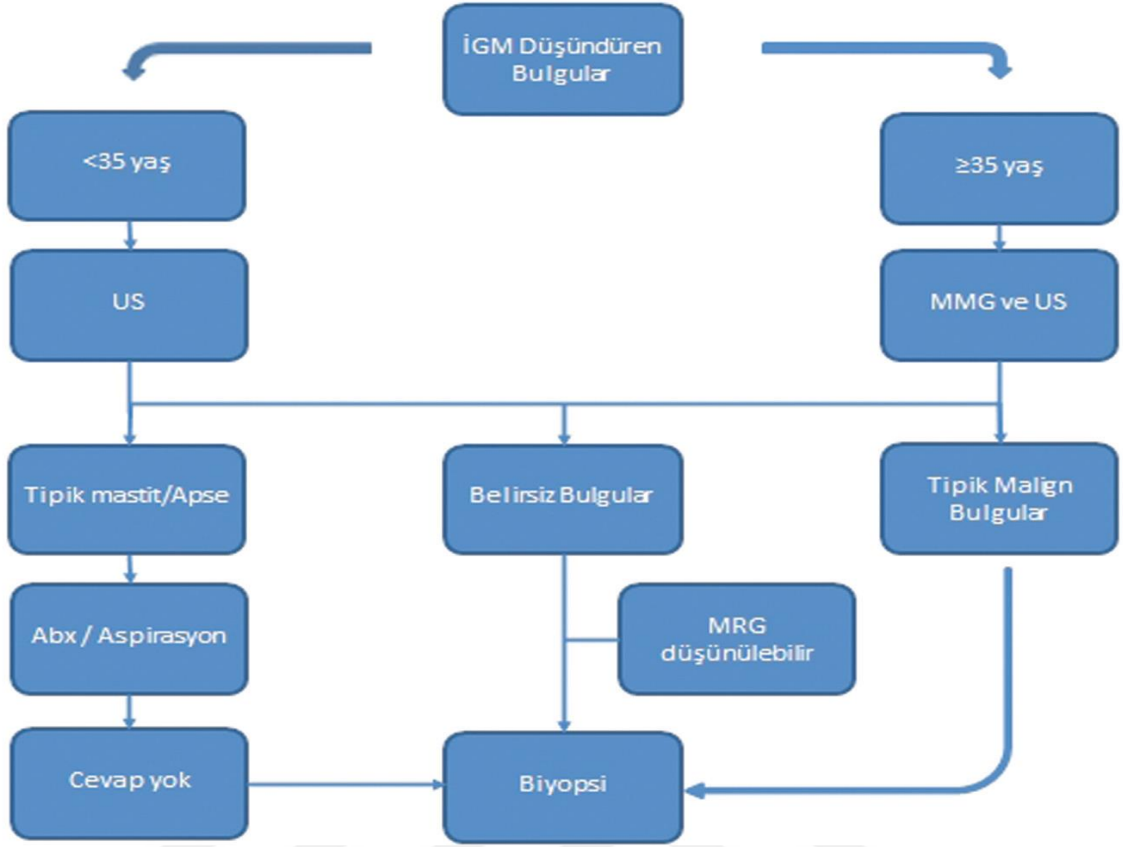
Sonuç olarak İGM şüphesi varlığında görüntüleme için 35 yaş altı hastalarda USG ile başlanmalı, 35 yaş ve üzerine ise MMG ile başlanıp buna USG eklenmelidir. Tipik mastit bulguları ya da apse formasyonu mevcut ise uygun antibiyotik tedavisi ve girişim yapılmalıdır. Bulguların gerilemezse biyopsi yapılmalıdır. İlk görüntülemelerde belirsiz ya da yaygın bulgular olması halinde biyopsi öncesi ayırıcı tanıya yardımcı olmak, hastalığın yaygınlığını belirlemek amacıyla MRG yapılabilir. İlk görüntülemelerde şüphe varsa biyopsi

zaman kaybetmeden yapılmalıdır. İGM’de görüntüleme bulguları Tablo 3’de özetlenmiş olup İGM düşündüren bulguları olan hastada tanı algoritması Şekil 9’da gösterilmiştir (131).

Tablo 3. İGM’in MMG, USG ve MRG’de bulguları (124,131)

MMG	USG	MRG
Fokal veya global asimetri	Tübüler uzanımı bulunan düzensiz hipoekoik kitle	Stromada T2A görüntülerde sinyal artışı (ödem)
Memede asimetrik dansite artışı	Sınırları belirsiz, lobüle veya angüler kenarları olan heterojen hipoekoik kitle	Cidar kontrastlanması gösteren kitleler (mikroapseler) ya da heterojen kontrastlanan kitleler; bunlara eşlik eden/etmeyen KOK
Normal bulgular	Keskin sınırlı hipoekoik kitle	Segmenter ya da bölgesel KOK
Aksiller LAP	Ciltte kalınlaşma ve ödem	Tip 1 ya da daha az sıklıkla Tip 2 kontrast kinetiği
İrregüler fokal kitle	Apse ve/veya sinüs traktı	Kontrast tutulumu gösteren, düzensiz kenarlı, T2A görüntülerde hipointens kitle
Ciltte kalınlaşma veya trabeküler kalınlaşma	Kitle olmaksızın akustik gölgelenmenin eşlik ettiği/etmediği yapısal distorsiyon	Difüzyon Ağırlıklı Görüntü: Kısıtlanmış difüzyon özellikle T2A sinyal intensitesi yüksek alanlarda sık izlenir
Yapısal distorsiyon	Aksiller adenopati	
Keskin sınırlı kitle	Normal bulgular	
Mikrokalsifikasyon *	Parankimde heterojenite, parankim ödemi	

KOK: Kitlesel olmayan kontrastlanma; (*) Çok nadir bulgu.



Şekil 9. İGM düşündürülen bulguları olan hastada tanı algoritması (131)

Abx: Antibiyoterapi

Histopatolojik Tanı

Kesin tanı için doku örneklemesi yapılması gereklidir. Doku örneklemesi için ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB), trucut biyopsi gibi perkutan iğne biyopsileri, eksizyonel ve insizyonel biyopsi gibi cerrahi müdahale ile alınan biyopsiler kullanılmaktadır.

İİAB ucuz, pratik, komplikasyonu az olan yöntem olmasına rağmen alınan dokunun sınırlı ve genelde hücresel düzeyde olması nedeniyle İGM’de enflamatuvar hücrelerin saptanması dışında tanıda etkin değildir.

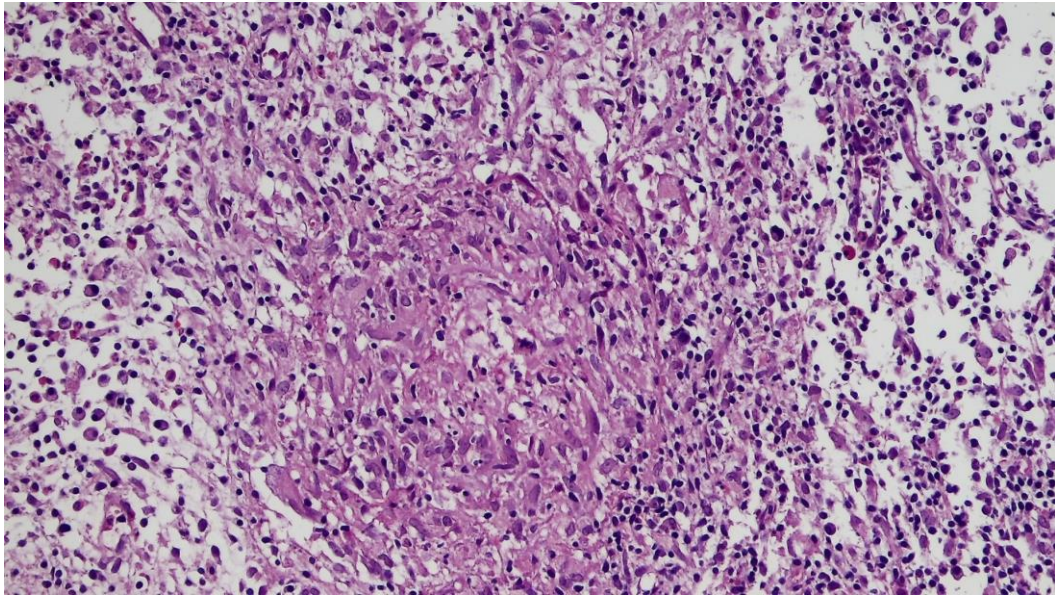
Trucut biyopsi USG ve MMG eşliğinde de kullanılabilen İİAB’ ye göre histolojik tanı yeterliliği yüksek olan İGM’de en çok tercih edilen biyopsi yöntemidir.

Cerrahi işlem sırasında alınan biyopsiler tanı açısından elverişlidir. Ancak kozmetik sorunlara yol açma ve daha sonraki görüntülemelerde yanıltıcı olabilmeleri nedeniyle gerekli olmadıkça tercih edilmemelidir (123).

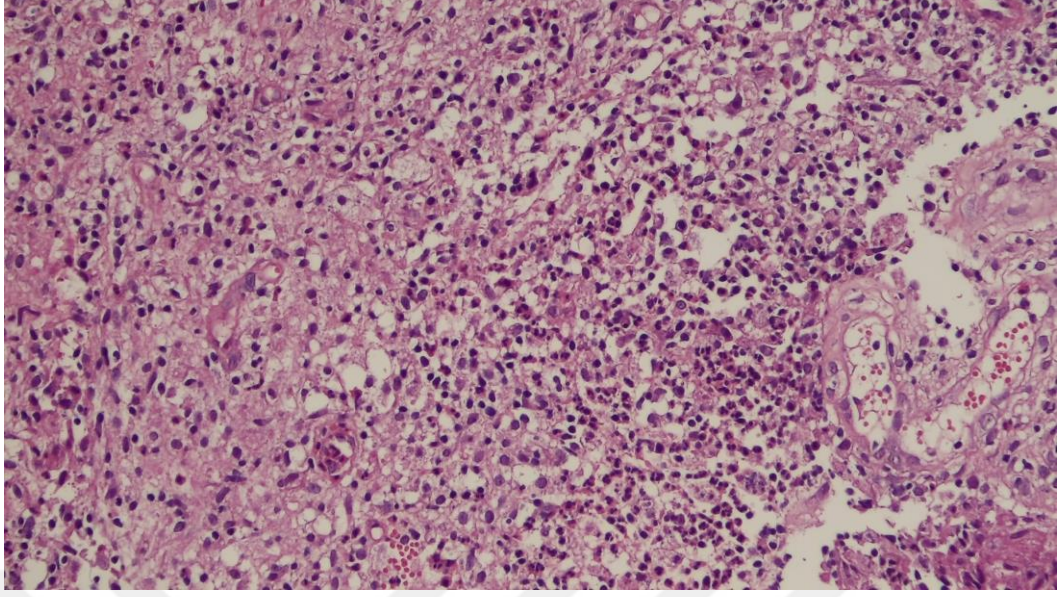
Makroskopik olarak bulguları spesifik olmamakla birlikte kesit yüzeyinde sınırları belirsiz, gri-krem renkli, nodüler kitle şeklindedir ve küçük boyutlu apseler görülebilir (93).

Primer histopatolojik bulgu lobüllere odaklı granümatöz enflamatuvar reaksiyon olan granümatöz lobülittir. Granülomlar lobüllerin içerisinde ve çevresinde izlenmekte olup değişen oranlarda epiteloid histiyositler ve Langhans tipi dev hücrelerden oluşur (Şekil 10). Epiteloid histiyositler hemen her vakada saptanır (134). Perilobüler enflamasyon nötrofil polimorflardan zengindir ve değişen oranlarda lenfositler, plazma hücreleri ve eozinofillerden oluşur (Şekil 11,12). Mikroapseler lobülün merkezinde ve çevre normal meme dokusunda oluşur. Periduktal fibrozis, kalsifikasyon, asteroid cisimler, Schaumann cisimleri nadir olarak saptanabilir. Nonkazeöz nekroz zaman zaman görülebilir (52,57,93,134,135).

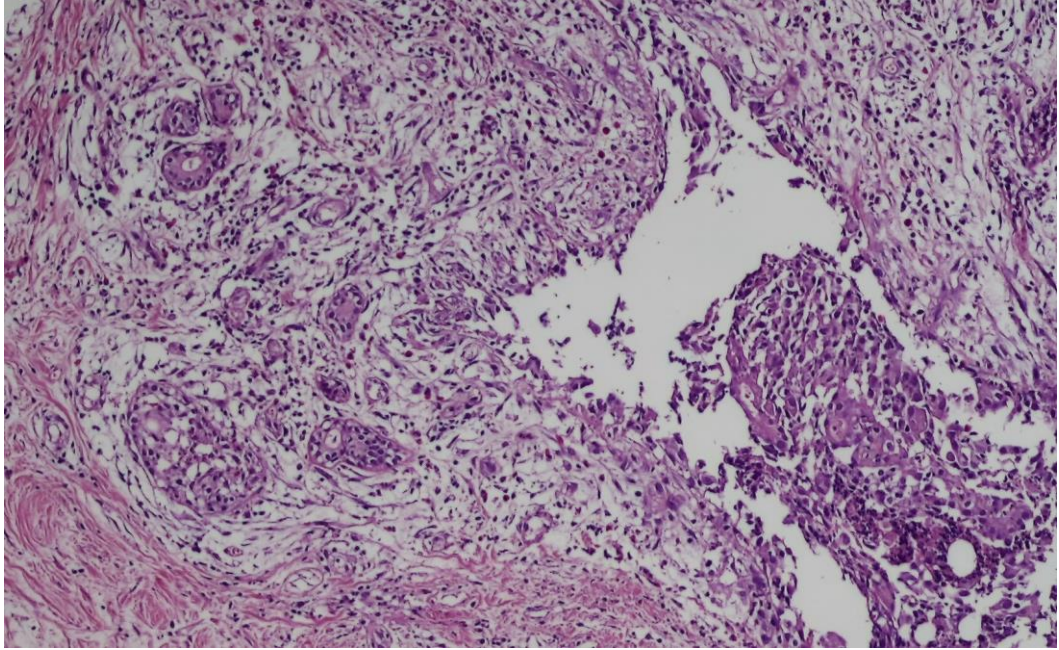
Enflamatuvar süreç ilerlediğinde granülomların birleşmesi, yağ nekrozu varlığı, apse formasyonu ve fibrozis lobülosentrik dağılımı gizleyebilir (136). İGM'de vaskülit bulgusu nadirdir (137).



Şekil 10. İGM'de epiteloid histiyosit ve Langhans tipi dev hücrelerden oluşan granülom (x10)



Şekil 11. İGM. Nötrofil, lenfosit, plazma hücreleri içeren mikst tipte enflamasyon (x10)



Şekil 12. İGM. Lobüllerde mikst tip enflamasyon (x10)

Ayırıcı tanıda memede granümatöz enflamasyona neden olan kistik nötrofilik granümatöz mastit, granümatöz enfeksiyonlar, vaskülit, sarkoidoz, IgG4 ile ilişkili sklerozan mastit, malignite ve yabancı cisim reaksiyonu bulunur.

Kistik nötrofilik granüloamatöz mastitte; memede ağrılı kitle ile başvuran hastanın histopatolojik incelemesinde multinükleer dev hücreler içeren mikst enflamatuvar infiltrasyon ve infiltrasyonun içinde lipid vakuolleri izlenir. Gram boyamada lipid vakuollerinde saptanan gram pozitif bakteriler enflamasyonun çevresinde izlenmez. Kültürde Corynebacterium üremesi çoğunlukla saptanır (138,139).

Granüloamatöz enfeksiyonlar içerisinde tüberküloz en önemli ayırıcı tanıdır. Histopatolojik olarak İGM ile tüberkülozun pek çok ortak noktası vardır (140). Epiteloid histiyositler, Langhans tipi dev hücreler görülür ve infiltrasyon eozinofillerden zengin olup mikroapse formasyonu nadirdir. İGM lobüller ile ilişkili iken tüberküloz daha çok duktuslar ile ilişkilidir ve en önemli fark kazeöz nekroz varlığıdır (134,141). Tespitinde en önemli yöntem tüberküloz basili DNA'sının PCR ile saptanmasıdır (142).

Sistemik granüloamatöz hastalıklardan olan sarkoidozda İGM'de görülen nekroz ve nötrofilleri içeren enflamasyon izlenmez (143). Vaskülitler Wegener Granülomatozu başta olmak üzere memeyi etkileyerek nekrotizan arterite ya da nekrotizan granüloamatöz anjite neden olabilir ancak vaskülit İGM'nin doğal bir parçası değildir (144,145). IgG4 ile ilişkili sklerozan mastitli hastalar, İGM'den farklı olarak ağrısız kitle ile başvururlar. Histopatolojik incelemede yoğun lenfoplazmasitik infiltratlar, stromal skleroz ve obliteratif flebit ana bulgulardır ayrıca plazma hücrelerinin %40'dan fazlası IgG4 pozitifdir (141). İnvaziv ve insitu karsinomlarda gelişen immün yanıt İGM ile ayırıcı tanı oluşturabilir (146). Yabancı cisimlere karşı gelişen reaksiyonlarda tümör benzeri kitleler veya granülomlar oluşabilir ve ayırıcı tanıda dışlanması gereken durumlardır (141).

Tedavi

İGM tedavisinde standart tedavi protokolü henüz belirlenmemiştir. Kronik, kendini sınırlayan benign bir hastalık olması nedeniyle tedavisi klinik bulgular ışığında şekillenmiş olup yaklaşım tedavisiz takipten mastektomi gibi radikal tedaviye kadar geniş bir skaladadır (57,147).

Klinik bulgular nedeniyle kesin tanı konulmadan önce çoğu hastaya antibiyotik tedavisi verilmektedir. Antibiyotik tedavisinin hastalara faydası gösterilmemiş olup sekonder bakteriyel enfeksiyon durumunda kısmi yanıt alınabilmektedir (57).

Klinik bulguları hafif olan hastalara tedavisiz takip yapılabilir. Davis ve ark. (148) 2006-2019 arası takip ettikleri 120 hastayı içeren retrospektif çalışmada İGM'nin sadece drenajla immünespresif ajan kullanılmadan tedavi edilebileceğini savunmuşlardır. Lai ve ark. (59) hafif seyirli hastaların tedavisiz takip edildiklerinde spontan regrese olabileceğini ve oral steroid tedavisinin ciddi klinik bulgusu olan hastalarda kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir ancak bu seride hasta yaşı ortalaması diğer serilerden daha ileridir.

Kortikosteroidler antiinflamatuvar, immünespresif ve antiproliferatif olmak üzere üçlü etki göstermektedirler. Glukokortikoidler intravenöz, oral ve lokal olmak üzere üç şekilde uygulanabilmektedirler (149). İGM tedavisinde oral steroid ilk olarak 1980 yılında DeHertogh (150) tarafından uygulanmıştır. Oran ve ark. (108) 31 hastadan oluşan çok merkezli çalışmalarında kombine tedaviler uygulamışlar ve İGM'nin gerek birincil tedavisi gerekse kombinasyon ve nüks tedavilerinde steroidlerin temel başağı oluşturduğu anlaşılmıştır. Yan etkilerinin fazla olması nedeniyle İGM tedavisinde ilk olarak 60mg/gün dozunda tanımlanan sistemik steroid dozunun azaltılması gerektiği görüşü hakim olmaya başlamış, 0.8mg/kg/gün veya 25mg/gün gibi daha düşük dozlarda kullanılmış ve başarılı sonuçlar elde edilmiştir (151). Literatürdeki sistemik steroid kullanılan bazı çalışmaların sonuçları Tablo 4'te özetlenmiştir (149).

Klinik bulguları daha hafif olan veya sistemik steroid tedavisi uygulanamayan hastalara günde 2 kez etkilenen bölgeye uygulanan topikal kortikosteroid ile de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (147). İntra-lezyoner steroid tedavisinden ilk olarak 2012 yılında Munot ve ark. (152) tarafından 4 vakalık bir özette bahsedilmiştir. 2020 yılında Tang ve ark.'nın (153) intra-lezyoner steroid uygulaması, gözlem ve eksizyonu karşılaştırdığı çalışması yayımlanmıştır ve bu çalışmada seçilmiş vakalarda sadece gözlemlerle karşılaştırıldığında enjeksiyonun hastalık süresini kısalttığı ve iyileşmede etkili olabileceği düşünülmüştür. Alper ve ark. (154) 28 İGM hastasına intra-lezyoner steroid uyguladıkları ve ilk bulgularını paylaştıkları çalışmada steroidin lokal ve sistemik yan etkisine rastlamadıklarını belirtmişlerdir.

Tablo 4. İGM tedavisinde sistemik steroid kullanılmış olan çalışmalar ve sonuçları (149)

	Yıl	Hasta sayısı	Steroid dozu	Kullanım süresi	Başarı oranı	Nüks
Kayahan ve ark.	2012	12	60mg/gün	-	%87,5	%12,5
Oran ve ark.	2013	25	32mg/gün	6 hafta ve kademeli azaltma	%80	%20
Kuba ve ark.	2009	31	60mg/gün- 5mg/gün	2 hafta-13 ay	%93,5	%6,5
Pandey ve ark.	2014	44	10mg/gün	Kademeli azaltma 5-10mg/2-4 hafta	%77	%23
Neel ve ark.	2013	13	40mg/gün	15 ay (4-117)	%85	%15
Atak ve ark.	2015	6	0.8mg/kg/gün	Kademeli azaltma 8 hafta	%83,4	%16,6
Kavlani ve ark.	2018	156	-	-	%75,6	%24,4

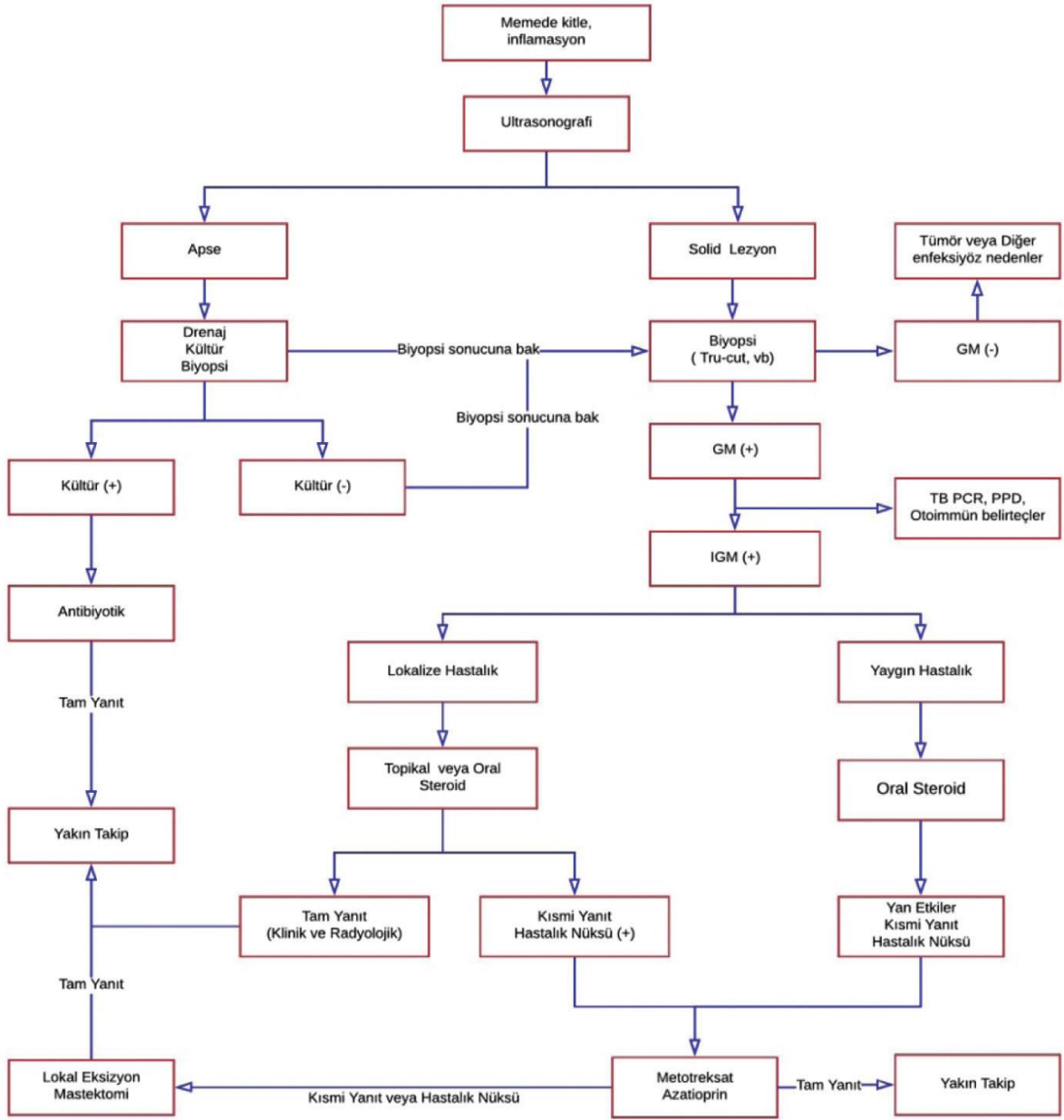
Erözgen ve ark. (97) günlük steroid kullanımına 2 hafta devam edip 2 ay içerisinde doz azaltıp kesmişlerdir ve 25 hastada klinik düzelme görülmüştür ancak çalışmadaki hastalara steroid tedavisi öncesi apse drenajı veya cerrahi eksizyon uygulamışlardır. Öcal ve ark. (155) lokal nüksü olan 6 hastaya cerrahi işlem sonrası 2 ay 30mg/gün steroid uygulayarak nüks görülmediğini bildirmişlerdir. Karanlık ve ark. (156) düşük doz steroid tedavisi ile lezyon küçüldükten ve enflamatuvar süreç azaldıktan sonra cerrahi uygulaması yapmış ve kombine tedavi sonuçlarının sadece steroid uygulanan grupla karşılaştırıldığında yüz güldürücü sonuçlar elde edildiğini bildirmişlerdir.

Sistemik steroide bağlı gelişen komplikasyonları minimuma indirmek amacıyla son zamanlarda Metotreksat (MTX) kullanımı yaygınlaşmıştır ve tedaviye eklendiğinde steroid dozunun azaltılmasına paralel olarak yan etkilerin azaldığı birçok çalışmada ileri sürülmüştür (157-160). Wilson ve ark. (161) steroid ile kombine; Schmajuk ve Genoovese (162) ise 2 ay süre ile tek başına kullanmışlar ve klinik iyileşme bildirmişlerdir. Ancak bu iki çalışmada da

uzun süreli takip yapılmamıştır. Alternatif tedavi seçeneği olarak steroid ile kombine veya tek başına folik asit eklenerek kullanılırken ayda 1-2 kez tam kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Oral alımı tolere edemeyen hastalarda subkutan kullanıma olanak sağlaması önemli avantajıdır ve steroidden ayırma tedavisi olarak da kullanılmaktadır (163,164).

1980 öncesi dönemde geniş cerrahi eksizyon temel tedavi yöntemini oluştururken günümüzde hastalığın kliniğine göre kullanılmaktadır. İGM benign bir hastalık olarak bilinmesine rağmen meme kanserini taklit edebilmesi, apselerle karakterize olması nedeniyle cerrahi yaklaşım takip ve tedavisinde önemli yer tutmaktadır. Cerrahi tedavi sıklıkla uygulanan en erken tedavi yöntemi olup kısa sürede uygulanabilmesi, yüksek kür ve düşük nüks oranları etkin bir tedavi olsa da apse ve fistüllerle komplike lezyonlarda ciddi kozmetik sorunlara yol açabilmektedir (107,165). Hastalarda nüksler nedeniyle cerrahinin tekrarlanması gerekebileceği görülmüştür (166). Aktif semptomların kontrolünden sonra cerrahi uygulamak ve steroidle tedaviye devam etmek daha iyi sonuçlar verebilmektedir (161). Asoğlu ve ark. (107) medikal tedaviye cevapsız ve ağır seyreden olgularda geniş lokal eksizyon gerekirse mastektomi bile uygulanabileceğini bildirmişlerdir. Son yıllarda hasta sayısı ve çalışmaların artması nedeniyle cerrahi ve konservatif tedaviyi karşılaştıran meta-analizler yayınlanmıştır. Zhou ve ark.'nın (167) 2020 yılında yayınladıkları 10 çalışma ve 1101 hastayı içeren meta-analizde cerrahi ve konservatif tedavi arasında nüks açısından anlamlı fark saptanmadığı vurgulanmıştır. Çoğu otör, İGM tedavisinde cerrahinin en uygun yöntem olmadığını düşünmektedir ve bu konuda bir fikir birliği oluşması için daha geniş hasta serileri ve prospektif çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır (101,106,163).

Mevcut literatür verileri sonucunda İGM hastalığı için henüz standardize edilmiş bir tedavi protokolü bulunmamaktadır. Bu nedenle tedavi klinik duruma göre bireyselleştirilmeli, tedavi modaliteleri kombine edilmeli ve tedavilerin birbirlerini tamamlayıcı etkisinden faydalanılmalıdır (168). Akbulut ve ark.'nın (168) literatürden ve kendi klinik deneyimlerinden oluşturduğu tedavi akış şeması özetlenmiştir (Şekil 13).



Şekil 13. Tedavi akış şeması (168)

GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik kurulunun 26/11/2019 tarihli, 2019.223.11.20 protokol ve 20 karar numaralı etik kurul onayı alınarak yapıldı. Etik kurul onay yazısı ekte sunuldu.

Bu çalışmaya Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim dalında, 2011-2019 yılları arasında hastanenin genel cerrahi ve meme polikliniğine başvuran histopatolojik olarak İGM tanısı konmuş hastalar retrospektif olarak tarandı. İGM tanısı alan 99 hastanın kayıtları Mergen Hastane Yönetim Bilgi Sistemi ve arşiv dosyaları taranarak incelendi. 38 hasta dosya bilgileri ve sistem tarama sonuçlarındaki eksiklikler nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

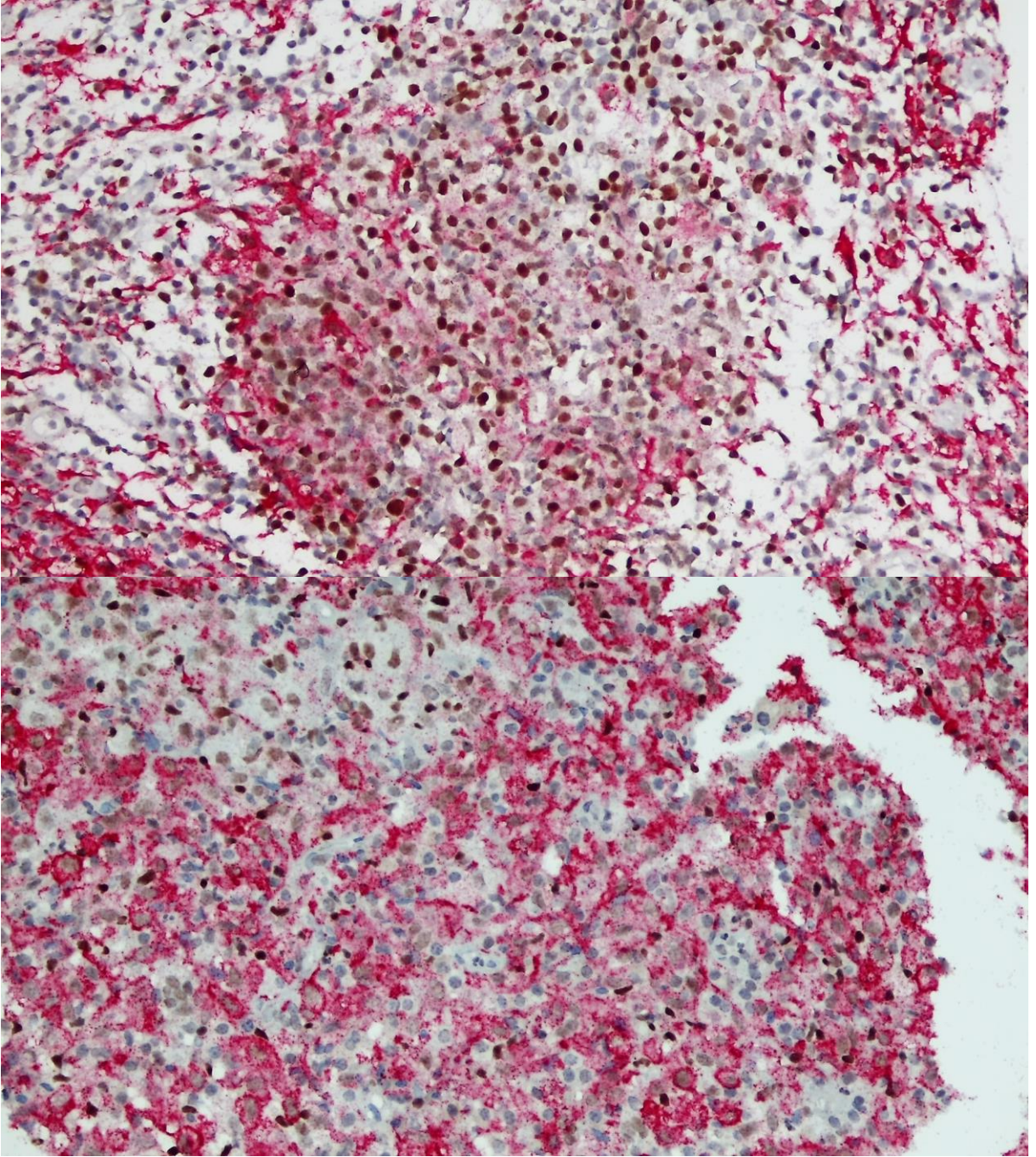
Bilgilerine ulaşılan 61 hastanın tamamı tedavi sonrası en az 2 yıldır klinik olarak takip edilmiş, tüberküloz açısından taranmış, sistemik steroid tedavisi almış hastalardan oluşmaktaydı. Hastalar aranıp kontrole çağırılarak güncel durumları yeniden değerlendirildi. Hastalar iyi klinik yanıt ve kötü klinik yanıt olmak üzere iki gruba ayrıldı. İyi klinik yanıt kriterleri; nüks olmaması, hastalık süresinin 12 aydan az olması ve sistemik steroid tedavisine iyi yanıt vermesi olarak belirlendi. Kötü klinik yanıt kriterleri ise nüks varlığı, hastalık süresinin 12 ay ve üzerinde olması ve sistemik steroid tedavisine direnç varlığı olarak belirlendi. 28 hasta iyi klinik yanıtlu grupta iken 33 hasta kötü klinik yanıtlu grupta olarak değerlendirildi.

İki gruba ayrılan 61 hastanın formalin fikse, parafine gömülü blokları Patoloji Anabilim dalı ile görüşülerek Patoloji Laboratuvarı arşivinden çıkarıldı. Çalışma için yeni doku toplanmadı ve çalışmaya dahil edilmeden önce tüm histolojik tanımlar gözden geçirildi.

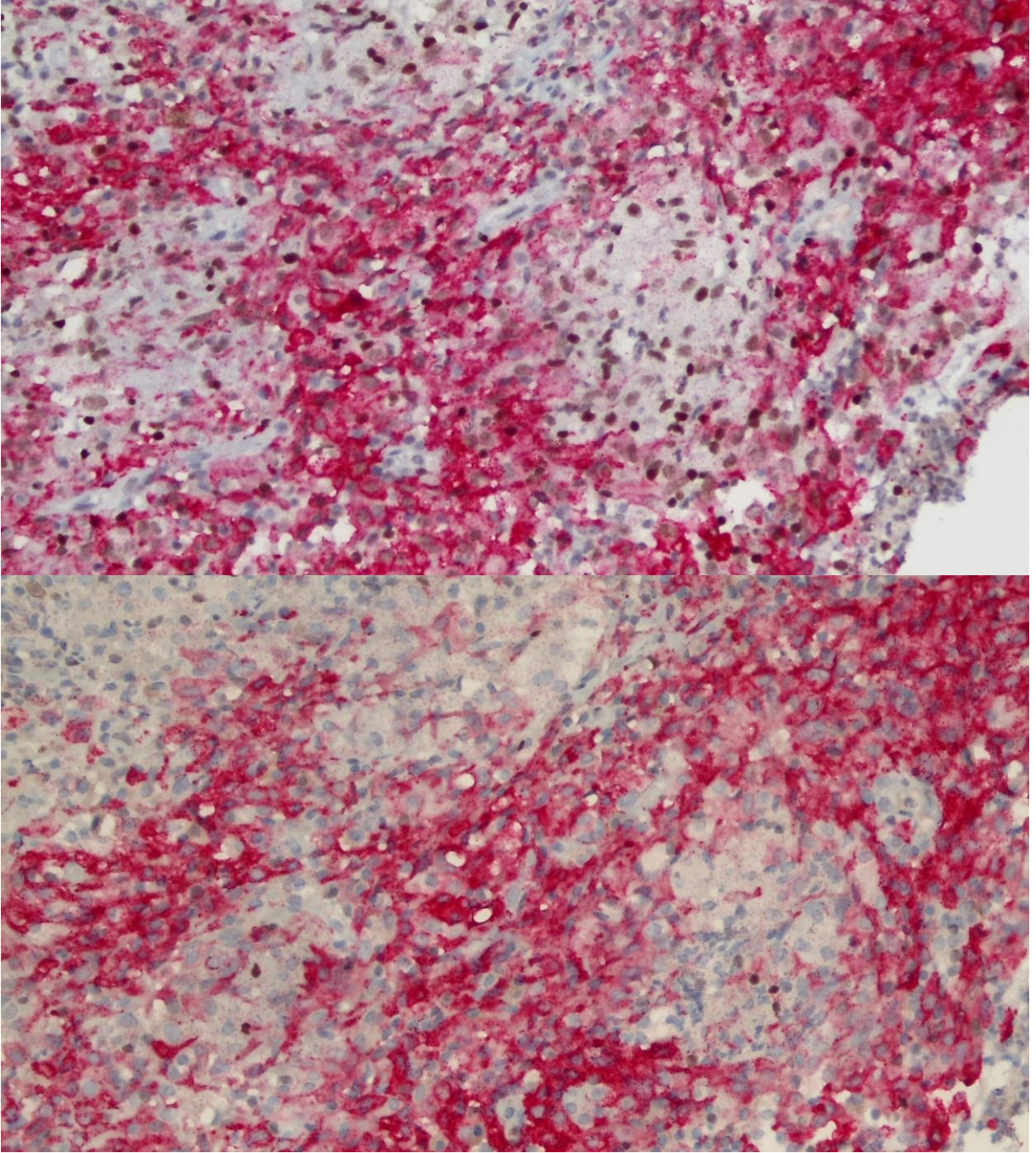
Doku tanısı almış hastaların hepsine hematoksilin&eoziin (H&E) ile boyama yapılmış olup beraberinde doku ve apse kültürlerinde mikroorganizma üremesi, gram boyama ve Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN) boyama yapılmıştı. 4 tanesi iyi klinik yanıtı 10 tanesi kötü klinik yanıtı gruptan 14 hastanın blokta kalan dokularının immünohistokimyasal çalışma için yetersiz olması nedeniyle çalışmaya dahil edilmedi. Dokuları yeterli 47 hastaya ait olan bloklardan 22 tanesi iyi ve 25 tanesi kötü klinik yanıtı grupta idi. Her iki gruptan 20'şer hasta rastgele seçildi.

40 hastaya ait parafin blokların her birinden immünohistokimya çalışabilmek için 4 mikronluk kesitler yapıldı ve dokuların dökülmemesi için pozitif şarjlı lamalara alındı. Kesitler 60° C'lik etüvde bir saat bekledikten sonra 15 dakika ksilol ile deparafinize edildi. Derecesi giderek azalan alkollerden geçirilerek hidrate edilip distile suda yıkandı. BenchMark XT marka makineye yerleştirildi. CD163 (10D6, Novocastra), RBP-J (D104, Cell Signaling) ve CMAF (Poliklonal, ABCAM) antikörleri uygulanarak CD163/RBP-J ve CD163/CMAF dual (ikili) boyama gerçekleştirildi. Otomatik boyama cihazında boyanan preparatlar sıvı bazlı kapama maddesi kullanılarak lamel ile kapatıldı.

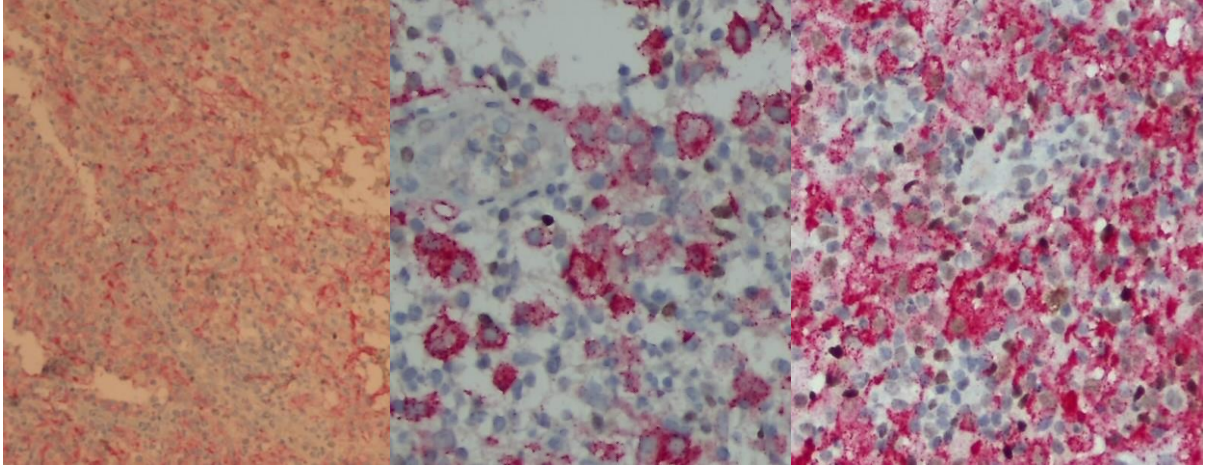
CD163 nükleer boyanma gösteren bir antikor olup, RBP-J ve CMAF antikörleri sitoplazmik boyanma göstermektedir. Tüm camlar Olympus (CX41, München, Germany) marka mikroskopta değerlendirildi. CD163/RBP-J ve CD163/CMAF dual boyamalarında sadece double pozitif hücreler değerlendirilmeye alındı ve tüm vakalarda boyanan hücrelerin değerlendirilmesi H&E boyalı histolojik kesitlerle birlikte yapıldı. CD163/RBP-J boyaması ile M1 makrofajlar ve CD163/CMAF boyaması ile M2 makrofajlar boyanma gösterdi (Şekil 14,15). Her vaka için enflamasyonun yoğun olduğu ve granülom yapısının izlendiği alanlarda 200x büyütmede 10 adet bölgedeki CD163/RBP-J ve CD163/CMAF ile dual boyanan hücreler tek tek sayıldı. Değerlendirilen alanlardaki en az ve en fazla hücre sayısı da belirlenerek M1 ve M2 makrofaj sayılarının ortalamaları alındı ve M1/M2 makrofaj oranları belirlendi. Ayrıca boyanma yoğunluğu hafif orta ve yoğun olmak üzere 3 grupta değerlendirildi (Şekil 16) (169).



Şekil 14. CD163/RBP-J dual boyama ile boyanan M1 makrofaj: A- CD163/ RBP-J ile çok sayıda makrofajın dual boyanma gösterdiği izlenmektedir, B-CD163/CMAF ile az sayıda makrofajın dual boyanma gösterdiği izlenmektedir (x200).



Şekil 15. CD163/CMAF dual boyama ile boyanan M2 makrofaj: A- CD163/CMAF ile çok sayıda makrofajın dual boyanma gösterdiği izlenmektedir, B-CD163/RBP-J ile az sayıda makrofajın dual boyanma gösterdiği izlenmektedir (x200).



Şekil 16. Boyanma yoğunluklarına göre gruplar: A- Hafif, B-Orta, C-Yoğun (x200)

Çalışmamızda verilerin istatistiksel analizi için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL, USA) programının 25.0 versiyonu kullanıldı. Başlangıç analizleri olarak normal dağılımın değerlendirilmesinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma (gerekli yerlerde ortanca ve minimum-maksimum) olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında ki-kare test istatistiği kullanıldı. İki grup arası karşılaştırmalarda parametrik verilerin karşılaştırılmasında bağımsız gruplarda t testi, parametrik olmayan verilerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla gruplar arası karşılaştırmalarda varsa parametrik verilerde One way ANOVA, non parametrik verilerde Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. Çalışmamızda incelenen M1 ve M2 boyanma durumlarının incelenmesi analizinde ROC eğrisi çizildi, eğri altında kalan alan hesaplaması yapıldı ve ideal sınır (cut-off) değerinin belirlenmesi amacıyla analizler gerçekleştirildi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p < 0.05$ ise istatistiksel anlamlı olarak tanımlandı.

BULGULAR

Çalışmaya 2011-2019 tarihleri arasında IGM tanısı almış 99 hasta değerlendirilerek başlandı. 38 hasta sistem verilerine ulaşılabilmesi ve takiplerindeki yetersizlik nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Verilerine ulaşılan ve tedavi sonrası en az 2 yıllık takip sonuçları incelenen 61 hastadan 47 hastanın blokları Patoloji Ana Bilim Dalı arşivinden çıkarıldı. Klinik olarak tedaviye yanıt açısından iyi ve kötü yanıt olarak iki gruba ayrılan hastalardan 20'ser olmak üzere toplam 40 hasta rastgele seçilerek incelendi. Çalışmamızdaki hastaların tamamı kadın olup, yaş ortalamalarına bakıldığında tüm hastaların yaş ortalaması 36 ± 7.62 (değişim aralığı 24-58) yıl, iyi yanıt grubunda yaş ortalaması 35.25 ± 6.98 (değişim aralığı 28-55) yıl ve kötü yanıt grubunda ise 36.75 ± 8.32 (değişim aralığı 24-58) yıl olarak saptandı. İncelenen hastaların yaş ortalamaları iki grup için benzerdi ($p=0.541$) (Tablo 5).

Tablo 5. Çalışmada incelenen hastaların yaş ortalamalarının dağılımı

		YAŞ				
		Ortalama	En Büyük	En Küçük	Std.Sapma	p değeri
YANIT	İYİ YANIT	35.25	55	28	6.98	0.541
	KÖTÜ YANIT	36.75	58	24	8.32	
	Total	36	58	24	7.62	

Hastaların gelmiş olduğu coğrafi bölgelere bakıldığında; en çok hastanın (21 hasta, %52.5) Marmara bölgesinden geldiği, takiben Doğu Anadolu (13 hasta, %32.5) ve Karadeniz (6 hasta, %15.0) bölgelerinden geldikleri belirlendi. Hastaların coğrafi bölgeleri açısından iyi ve kötü yanıt grupları arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p=0.673$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların coğrafi bölgelere göre dağılımı

		YANIT				p değeri
		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
COĞRAFİ BÖLGE	KARADENİZ	4	20.00%	2	10.00%	0.673
	MARMARA	10	50.00%	11	55.00%	
	DOĞU ANADOLU	6	30.00%	7	35.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	

Hastalarımızın tamamında öncesinde doğum ve emzirme hikayesi mevcuttu ancak hastalığın ortaya çıkışı ile gebelik arasında bir ilişki saptanmadı ($p=1.000$). Çalışmamızdaki tüm hastaların menarş yaşı, ilk doğum yapma yaşı, düşük sayısı ve kürtaj sayısı değerlendirildi. Ortalama menarş yaşı iyi yanıt grubunda 13.05 ± 1.19 yıl iken kötü yanıt grubunda 12.50 ± 1.47 yıl, tüm hastalarda ise 12.77 ± 1.35 yıl olarak kaydedildi. Menarş yaşı açısından tedavi yanıt grupları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p= 0.654$) (Tablo 7). İlk doğum yaşı da iyi yanıt grubunda 22.90 ± 3.40 , kötü yanıt grubunda 22.60 ± 3.72 ve tüm hastalarda 22.75 ± 3.52 olarak kaydedildi. İlk doğum yaşı açısından da iki grup birbirine benzerdi ($p=0.354$) (Tablo 7). Doğum sayısına bakıldığında; iyi yanıt grubundaki kadınların ortalama 2.20 ± 0.89 , kötü yanıt grubundakilerin ise 2.25 ± 0.96 doğum yaptıkları belirlenmiş olup iki grup ortalamaları birbirine benzerdi ($p=0.989$) (Tablo 7). Düşük sayısı da iyi yanıt grubunda ortalama 0.45 ± 0.68 , kötü yanıt grubunda da 0.50 ± 0.82 olup iki grup birbirine benzerdi ($p=0.836$) (Tablo 7). Kürtaj sayısı da sırasıyla 0.10 ± 0.30 ve 0.20 ± 0.41 'dir, iki grubun ortalamaları arasında anlamlı fark yoktu ($p=0.389$) (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların menarş yaşı, ilk doğum yaşı, düşük ve kürtaj sayısının değerlendirilmesi

	YANIT						p değeri
	İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
MENARŞ YAŞI	13.05	1.19	12.50	1.47	12.77	1.35	0.654
İLK DOĞUM YAŞI	22.90	3.40	22.60	3.72	22.75	3.52	0.334
DOĞUM SAYISI	2.20	0.89	2.25	0.96	2.22	0.92	0.989
DÜŞÜK SAYISI	0	1	1	1	0	1	0.836
KÜRTAJ SAYISI	0	0	0	0	0	0	0.389

Toplam emzirme süresi de iki grup için karşılaştırıldı. Toplam emzirme süresi iyi yanıt grubu için 41.15 ± 24.08 ay (6-96 ay) ve kötü yanıt grubu için de 45.95 ± 33.14 ay (6-144 ay) olarak kaydedildi. Tüm hastalarımızda ortalama toplam emzirme süresi 43.55 ± 28.70 ay (6-144 ay) olarak belirlendi. Emzirme süresi gruplar için benzer olarak bulundu ($p=0.745$) (Tablo 8).

Tablo 8. Toplam emzirme süresinin değerlendirilmesi

		TOPLAM EMZİRME SÜRESİ				p değeri
		Ortalama	Std.Sapma	En Büyük	En Küçük	
YANIT	İYİ YANIT	41.15	24.08	96	6	0.745
	KÖTÜ YANIT	45.95	33.14	144	6	
	Total	43.55	28.70	144	6	

Çalışmamızda incelenen hastaların kendilerinde ve ailelerinde otoimmün hastalık bulunup bulunmadığı da incelendi. Buna göre, iyi yanıt grubundaki hastaların %75'inde (15/20 hasta) ve kötü yanıt grubundaki hastaların %70'inde (14/20 hasta) otoimmün hastalık öyküsü olmadığı belirlendi. Hastalarda en sık saptanan otoimmün hastalıklar, üç hastada diyabet, iki hastada romatoid artrit ve birer hastada behçet hastalığı, ülseratif kolit, ürtiker, hashimato tiroiditi ve graves hastalığı olarak saptandı. Hastaların otoimmün hastalıkları yönünden tedavi grupları birbirine benzerdi ($p=0.164$) (Tablo 9).

Tablo 9. Hastaların eşlik eden otoimmün hastalık durumlarının değerlendirilmesi

		YANIT		Total
		İYİ YANIT	KÖTÜ YANIT	
OTOİMMÜN HASTALIKLARI	YOK	15	14	29
	BEHÇET HASTALIĞI	0	1	1
	DİYABET	1	2	3
	GRAVES	0	1	1
	HASHİMATO TİROİDİTİ	1	1	2
	ROMATOİD ARTRİT	2	0	2
	ÜLSERATİF KOLİT	1	0	1
	ÜRTİKER	0	1	1
	Total	20	20	40

Ailede otoimmün hastalık öyküsü açısından bakıldığında; iyi yanıt grubunun %70'inde kötü yanıt grubunun ise %60'ında ailede otoimmün hastalık öyküsünün olmadığı, en sık görülen otoimmün hastalığın ise diyabet olduğu, 1er hastada da psöriazis ve romatoid artrit de görüldü. Ailede otoimmün hastalık öyküsü açısından iki grup benzerdi (p=0.652) (Tablo 10).

Tablo 10. Hastaların ailelerinde otoimmün hastalık öyküsü varlığının değerlendirilmesi

		YANIT		Total
		İYİ YANIT	KÖTÜ YANIT	
AİLEDE OTOİMMÜN HASTALIK ÖYKÜSÜ	YOK	14	12	26
	DİYABET	5	6	11
	PSÖRİAZİS	0	1	1
	ROMATOİD ARTRİT	1	1	2
	Total	20	20	40

İGM tanısı alarak başvuran kadın hastalarda ailede meme kanseri öyküsü sorgulandığında çalışmadaki 36 hastanın (%90) ailesinde meme kanseri öyküsü olmadığı belirlenirken; kötü yanıt grubunda 3 hastanın (birinde hala, birinde teyze ve birinde ise başka aile üyesinde), iyi yanıt grubunda ise 1 hastanın aile üyelerinde meme kanseri öyküsü olduğu saptandı. Burada gruplar arasında bir farklılık olmakla birlikte istatistiksel açıdan anlamlı düzeyde olmadığı tespit edildi (p=0.410) (Tablo 11).

Tablo 11. Hastaların ailede meme kanseri öyküsünün değerlendirilmesi

		YANIT				P değeri
		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
AİLEDE MEME KANSERİ ÖYKÜSÜ	HALA	0	0.00%	1	5.00%	0.410
	TEYZE	0	0.00%	1	5.00%	
	VAR	1	5.00%	1	5.00%	
	YOK	19	95.00%	17	85.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	

Oral kontraseptif kullanımı açısından bakıldığında; iyi yanıt grubundaki 16 hasta (%80), kötü yanıt grubundaki 13 hastanın (%65) OKS kullanmadığını saptandı. OKS kullanan toplam 11 hastada ortalama kullanım süresi ise 3.65 ay olup iki grup için benzerdi ($p=0.404$) (Veri tabloda gösterilmemiştir).

Menapoz durumuna bakıldığında; her iki gruptaki 20'şer hastanın 2'sinde menopoz olduğu belirlendi. Doğum sayısı ortalamaları iki grup için benzer olup; sigara kullanımına bakıldığında iki grupta sırasıyla %25 ve %20 hastada sigara kullanımı olduğu belirlendi. Çalışmamızdaki 40 hastanın hiçbirinin hormon replasman tedavisi kullanmadığı ve alkol almadığını belirlendi (Tablo 12).

Tablo 12. Hastaların menopoz durumu, doğum sayısı, sigara kullanımı, hormon replasman tedavisi ve alkol kullanım durumlarının değerlendirilmesi

		YANIT						p değeri
		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
MENAPOZ DURUMU	VAR	2	10.00%	2	10.00%	4	10.00%	1.000
	YOK	18	90.00%	18	90.00%	36	90.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
DOĞUM SAYISI	1	5	25.00%	4	20.00%	9	22.50%	0.523
	2	7	35.00%	9	45.00%	16	40.00%	
	3	7	35.00%	6	30.00%	13	32.50%	
	4	1	5.00%	0	0.00%	1	2.50%	
	5	0	0.00%	1	5.00%	1	2.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
SİĞARA KULLANIMI	VAR	5	25.00%	4	20.00%	9	22.50%	0.705
	YOK	15	75.00%	16	80.00%	31	77.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
HRT	YOK	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	1.000
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
ALKOL KULLANIMI	YOK	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	1.000
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	

Hastaların başvuru nedenlerine bakıldığında, tüm hastaların ağrı, kitle ve/veya kızarıklık şikayetlerinden biri ile başvurduğu belirlendi. Çalışmada incelenen 40 hastanın 19'u (%47.5) ağrı şikayeti ile başvurmuştu. 13 hasta kitle, 8 hasta ise kızarıklık şikayeti ile hastaneye gelmişti. Başvuru nedenleri gruplar arasında analiz edildiğinde iyi yanıt ve kötü yanıt grupları arasında anlamlı fark olmadığı belirlendi ($p=0.285$) (Tablo 13).

Tablo 13. Hastaların coğrafi bölge, başvuru nedeni ve ailede meme kanseri öyküsünün değerlendirilmesi

		YANIT				p değeri
		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
BAŞVURU NEDENİ	AĞRI	7	35.00%	12	60.00%	0.285
	KİTLE	8	40.00%	5	25.00%	
	KIZARIKLIK	5	25.00%	3	15.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	

Aksillada LAP varlığı yönünden yapılan değerlendirmede; iyi yanıt grubunda %25 hastada, kötü yanıt grubunda ise %45 hastada aksiller LAP varlığı saptandı. Aksiller LAP yönünden iki grup birbirine benzerdi ($p=0.183$) (Tablo 14).

Tablo 14. Aksiller LAP varlığı değerlendirilmesi

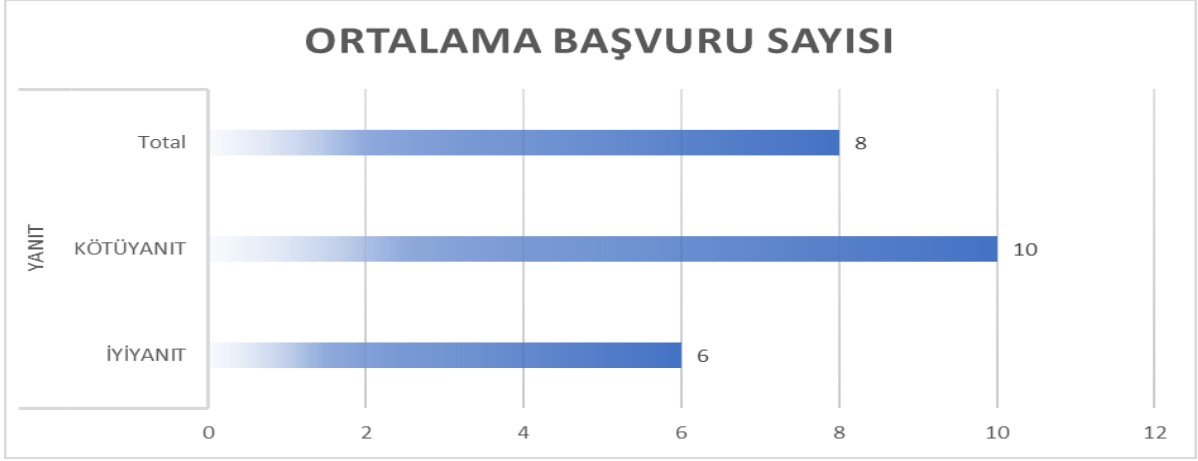
		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
AKSİLLADA LAP	VAR	5	25.00%	9	45.00%	14	35.00%	0.183
	YOK	15	75.00%	11	55.00%	26	65.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	

Hastaların başvuru şikayetleri incelendiğinde; 40 hastanın 30'unun kitle şikayetinin olduğu belirlendi. İyi yanıt grubunda 13 hasta (%65) ve kötü yanıt grubunda ise 17 hastanın (%85) kitle şikayeti mevcut olup, gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlendi ($p=0.144$) (Tablo 15). İyi yanıt grubunda 5 hasta (%25), kötü yanıt grubunda ise 4 hastanın (%20) meme başı akıntısı şikayeti olduğu belirlenmiş olup, iki grup arasındaki fark anlamlı değildi ($p=0.705$) (Tablo 15). Benzer şekilde meme başında çekinti iyi yanıt grubunda %20, kötü yanıt grubunda %15 hastada saptandı ($p=0.677$) (Tablo 15). Kızarıklık şikayeti sırasıyla %85 ve %75 hastada, şişlik şikayeti %90 ve %100 hastada, döküntü şikayeti sadece kötü yanıt grubundaki 1 hastada (%5), mastalji şikayeti iki gruptaki %90'ar hastada, apse şikayeti sırasıyla %85 ve %80 hastada, fistül şikayeti de %45 ve %50 hastada saptanmış olup; tüm bu şikayetler iyi yanıt ve kötü yanıt grubundaki hastalar için benzer bulundu (p değerleri sırasıyla $p=0.427$, $p=0.090$, $p=0.235$, $p=1.000$, $p=0.677$, $p=0.752$) (Tablo 15).

Tablo 15. Hastaların başvuru şikayetlerinin değerlendirilmesi

		YANIT						p değeri
		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
KİTLE	VAR	13	65.00%	17	85.00%	30	75.00%	0.144
	YOK	7	35.00%	3	15.00%	10	25.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
MEME BAŞI AKINTI	VAR	5	25.00%	4	20.00%	9	22.50%	0.705
	YOK	15	75.00%	16	80.00%	31	77.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
MEME BAŞI ÇEKİNTİ	VAR	4	20.00%	3	15.00%	7	17.50%	0.677
	YOK	16	80.00%	17	85.00%	33	82.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
KIZARIKLİK	VAR	17	85.00%	15	75.00%	32	80.00%	0.427
	YOK	3	15.00%	5	25.00%	8	20.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
ŞİŞLİK	VAR	18	90.00%	20	100.00%	38	95.00%	0.090
	YOK	2	10.00%	0	0.00%	2	5.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
DÖKÜNTÜ	VAR	0	0.00%	1	5.00%	1	2.50%	0.235
	YOK	20	100.00%	19	95.00%	39	97.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
MASTALJİ	VAR	18	90.00%	18	90.00%	36	90.00%	1.000
	YOK	2	10.00%	2	10.00%	4	10.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
APSE	VAR	17	85.00%	16	80.00%	33	82.50%	0.677
	YOK	3	15.00%	4	20.00%	7	17.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
FİSTÜL	VAR	9	45.00%	10	50.00%	19	47.50%	0.752
	YOK	11	55.00%	10	50.00%	21	52.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	

Hastaların hastaneye başvuru sayıları da incelendi. Buna göre 40 hastamızın hastaneye ortalama başvuru sayısı 8 olarak saptandı. Bu sayı iyi yanıt grubunda ortalama 6 iken kötü yanıt grubundaki hastalarda ise ortalama 10 idi. Başvuru sayısı açısından kötü yanıtlı hasta grubundaki hastaların istatistiksel anlamlı oranda daha fazla sayıda hastaneye başvurdukları belirlendi (p=0.032) (Şekil 17).



Şekil 17. Hastaların hastaneye başvuru sayılarının değerlendirilmesi. Kötü yanıtlu gruptaki hastalar, istatistiksel anlamlı oranda daha fazla sayıda hastaneye başvuru yapmışlardır (p=0.032)

Biyopsi yöntemi açısından; iyi yanıt grubundaki hastaların tamamına trucut biyopsi yapıldığı belirlendi. Kötü yanıt grubundaki hastaların ise 11'ine sadece trucut, 8'ine trucut biyopsiye ek olarak eksizyonel biyopsi yapıldığı ve bir hastada da bunlara ek olarak dış merkezde İİAB yapıldığı belirlendi. Biyopsi yöntemi açısından gruplar arasında anlamlı fark tespit edildi, kötü yanıtlu grupta trucut biyopsiye ek yöntemler (eksizyonel ve İİAB) daha fazla sayıda gerekmiştir (p=0.001) (Tablo 16).

Tablo 16. Biyopsi yöntemlerinin değerlendirilmesi

		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
BİYOPSİ YÖNTEMİ	TRUCUT	20	100.00%	11	55.00%	31	77.50%	0.001
	TRUCUT, EKSİZYONEL	0	0.00%	8	40.00%	8	20.00%	
	TRUCUT, EKSİZYONEL, İİAB	0	0.00%	1	5.00%	1	2.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	

Hastalarımızda yapılan toplam biyopsi sayısı da incelendi. Buna göre; iyi yanıt grubundaki 20 hastaya ortalama 1.05 ± 0.22 biyopsi yapılırken, kötü yanıt grubunda bu değer 1.75 ± 0.96 biyopsi olarak belirlendi. İki grup arasında, kötü yanıt grubu lehine anlamlı oranda daha fazla sayıda biyopsi yapılmıştır (p=0.002) (Tablo 17).

Tablo 17. Biyopsi sayısının gruplar arasında karşılaştırılması

	BİYOPSİ SAYISI		P değeri
	Ortalama	Std.Sapma	
İYİ YANIT	1.05	0.22	0.002**
KÖTÜ YANIT	1.75	0.96	
Total	1.40	0.77	

MMG değerlendirmelerin analizinde; iyi yanıt grubundaki hastaların %85'inde bu tetkikin yapılmadığı belirlendi. MMG yapılan 3 hastanın birinde BIRADS-0, birinde BIRADS-2 ve birinde de BIRADS-5 sonuç görüldü. Kötü yanıt grubunda da %70 hastada mamografi yapılmadığı belirlendi. MMG yapılan 6 hastanın 4'ünde BIRADS-0, 2'sinde ise BIRADS-2 raporlama yapıldığı saptandı. MMG açısından iki grup arasında anlamlı farklılık olmadığı belirlendi (p=0.268) (Tablo 18).

Tablo 18. MMG değerlendirilmesi

		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
MMG	BIRADS 0	1	5.00%	4	20.00%	5	12.50%	0.268
	BIRADS 2	1	5.00%	2	10.00%	3	7.50%	
	BIRADS 5	1	5.00%	0	0.00%	1	2.50%	
	YOK	17	85.00%	14	70.00%	31	77.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	

Görüntüleme yöntemi olarak USG ve MRG kullanılmıştır. Hastalarımızın USG ile elde edilen görüntüleme sonuçları santimetre (cm) cinsinden kaydedildi ve 1-10 cm arasında değişen lezyon boyutları kaydedildi. Buna göre iyi yanıt grubundaki hastaların USG lezyon boyutu ortalama 3.95 ± 1.57 cm iken kötü yanıt grubunda bu ortama 4.35 ± 2.79 cm olarak kaydedildi. İki grup arasında USG lezyon boyutu açısından anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.815) (Tablo 19). MRG'de, USG'ye kıyasla daha ileri bir görüntüleme yöntemi olup çalışmamızdaki hastalara %62,5 oranında uygulandığı belirlendi. MRG'de lezyon boyutları da USG ile yakın olup; iyi yanıt grubunda ortalama 4.30 ± 1.49 cm, kötü yanıt grubunda ise ortalama 4.91 ± 3.08 cm olarak kaydedildi. MRG'de lezyon boyutu da iki grup için benzerdir (p=0.956) (Tablo 19).

Tablo 19. USG ve MRG’de saptanan lezyon boyutunun (cm cinsinden) gruplar arasında karşılaştırılması

BOYUT	İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
	Ort.	Std.Sapma	Ort.	Std.Sapma	Ort.	Std.Sapma	
USG (cm)	3.95	1.57	4.35	2.79	4.15	2.24	0.815
MRG (cm)	4.30	1.49	4.91	3.08	4.60	2.36	0.956

İGM’nin hangi memede görüldüğüne göre yapılan değerlendirmede; iyi yanıtli hastaların hiçbirinde bilateral hastalık gözlenmezken, kötü yanıt grubundaki hastaların %10’unda (2/20 hasta) bilateral hastalık saptandı. İyi ve kötü yanıtli gruptaki hastaların eşit şekilde %30’unda hastalık sağ memede görülürken, geri kalan hastalarda sol memede görülmüş olup, gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.231) (Tablo 20).

Hastalığın kadrana göre lokalizasyonuna bakıldığında; ADK, AİK, ÜDK, ÜİK ve periareolar bölgede gelişme oranlarının iki grup için benzer olduğu belirlendi (p=0.563). Hastalarımızda en sık lokalizasyon ÜDK olarak saptandı. Toplamda 18 hastamızda, yani tüm hastalarımızın %45’inde hastalık ÜDK’da saptandı. Bunu takiben en sık ADK %17.50, ve periareolar bölge %15.0, ÜİK %12.50 oranında bulundu. İyi yanıtli hasta grubunda en sık ÜDK ve ardından periareolar bölge; kötü yanıtli grupta da en sık ÜDK, ardından ADK ‘da lokalize olduğu saptandı (Tablo 20).

Tablo 20. İGM’de taraf, kadrana açısından grupların karşılaştırılması

		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
TARAF	BİLATERAL	0	0.00%	2	10.00%	2	5.00%	0.231
	SAĞ	6	30.00%	6	30.00%	12	30.00%	
	SOL	14	70.00%	12	60.00%	26	65.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
KADRAN	ADK	3	15.00%	4	20.00%	7	17.50%	0.563
	AİK	3	15.00%	1	5.00%	4	10.00%	
	PERİAREOLAR	4	20.00%	2	10.00%	6	15.00%	
	ÜDK	7	35.00%	11	55.00%	18	45.00%	
	ÜİK	3	15.00%	2	10.00%	5	12.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	

Steroid tedavisine direnç, iyi yanıtlı hasta grubunda görülmezken (%0), kötü yanıtlı hasta grubunun temel özelliğini oluşturmaktadır. Dolayısıyla bu iki grup arasında steroid tedavisine direnç (p=0.001) ve steroide yanıt (p=0.001) açısından anlamlı farklılık olduğu belirlendi (Tablo 21).

Tablo 21. Steroide direnç ve steroid yanıtı açısından grupların karşılaştırılması

		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
STEROİDE DİRENÇ	VAR	0	0.00%	20	100.00%	20	50.00%	0.001*
	YOK	20	100.00%	0	0.00%	20	50.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
STEROİDE YANIT	İYİ	20	100.00%	0	0.00%	20	50.00%	0.001*
	KÖTÜ	0	0.00%	11	55.00%	11	27.50%	
	PARSİYEL	0	0.00%	9	45.00%	9	22.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	

İGM tedavisi de gruplar arasında karşılaştırıldı. Hastaların büyük çoğunluğu tanı öncesi olan süreçte dış merkezde antibiyotik kullanmıştı. Antibiyotik kullanımı iyi yanıt grubunun %90'ında mevcutken kötü yanıt grubunda bu oran %85 olup iki grup için benzerdi (p=0.632) Antibiyotik yanıtı, bütün hastalarda kötü olarak saptandı, bu bakımdan iki grup benzerdi (Tablo 22). Antibiyotik kullanma süre ortalamaları iyi yanıt grubu için 3.25±2.75 hafta, kötü yanıt grubu için ise 5.30±6.92 hafta olarak belirlendi. Antibiyotik kullanma süresi kötü yanıtlı grupta daha uzun olsa da, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildi (p=0.226) (Tablo 23).

Sistemik ve topikal steroid tedavilerinin süreleri ve yanıtları değerlendirildi. İyi yanıt grubundaki tüm hastaların %65'i, kötü yanıt grubundakilerin ise %70'i topikal steroid tedavisi kullanmıştı (Tablo 22). Topikal steroid tedavisi kullanma süre ortalamaları iyi yanıt grubu için 13.10±11.98 hafta, kötü yanıt grubu için ise 27.10±31.21 hafta olarak belirlendi. Kötü yanıt grubunda topikal steroid kullanım süre ortalaması belirgin şekilde daha fazla olsa da, istatistiksel açıdan iki grup arasındaki fark, muhtemelen hasta sayısının azlığına bağlı olarak, anlamlı düzeye erişemedi (p=0.132) (Tablo 23).

İyi yanıt ve kötü yanıt grubundaki hastaların sistemik steroid tedavisine verdiği yanıtlara göre ayrıldığı çalışmamızda; sistemik steroid tedavisine %100 oranında iyi yanıt veren 20 hasta iyi yanıt grubu olarak ayrılmıştır. Kötü yanıt grubundaki 20 hastamızın ise 17'si sistemik steroid tedavisine kötü yanıt verirken 3 hasta ise parsiyel yanıt vermiştir. Bu bakımdan iki grup arasındaki fark, çalışmamızın grupları arasındaki temel farkı oluşturmaktadır (Tablo 22).

Sistemik steroid tedavisi açısından yapılan karşılaştırmada ise iyi yanıt grubundaki hastaların ortalama tedavi süresi 10.40±5.41 hafta iken, kötü yanıt grubunda bu süre ortalaması 22.80±21.40 hafta olarak belirlendi. Kötü yanıt grubundaki hastalar, istatistiksel anlamlı olarak daha uzun süre sistemik steroid tedavisi kullanmışlardı. (p=0.013) (Tablo 23).

Tablo 22. Kullanılan tedaviler ve yanıtlarının değerlendirilmesi

	İYİ YANIT			KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
ANTİBİYOTİK KULLANIMI	VAR	18	90.00%	17	85.00%	35	87.50%	0.632
	YOK	2	10.00%	3	15.00%	5	12.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
ANTİBİYOTİK YANITI	KÖTÜ	18	90.00%	17	85.00%	35	87.50%	0.632
	YOK	2	10.00%	3	15.00%	5	12.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
SİSTEMİK STEROİD KULLANIMI	VAR	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	1.000
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
SİSTEMİK STEROİD YANITI	İYİ	20	100.00%	0	0.00%	20	50.00%	0.001*
	KÖTÜ	0	0.00%	17	85.00%	17	42.50%	
	PARSİYEL	0	0.00%	3	15.00%	3	7.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
TOPIKAL STEROİD KULLANIMI	VAR	13	65.00%	14	70.00%	27	67.50%	0.736
	YOK	7	35.00%	6	30.00%	13	32.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
TOPIKAL STEROİD YANITI	İYİ	15	75.00%	0	0.00%	15	37.50%	0.001*
	KÖTÜ	0	0.00%	4	20.00%	4	10.00%	
	PARSİYEL	0	0.00%	13	65.00%	13	32.50%	
	YOK	5	25.00%	3	15.00%	8	20.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	

Tablo 23. Kullanılan tedavilerin süresinin (hafta cinsinden) karşılaştırılması

	YANIT	Hasta Sayısı	Ortalama	Std.Sapma	p değeri
ANTİBİYOTİK KULLANIM SÜRESİ	İYİ YANIT	20	3.25	2.75	0.226
	KÖTÜ YANIT	20	5.30	6.92	
SİSTEMİK STEROİD KULLANMA SÜRESİ	İYİ YANIT	20	10.4	5.41	0.013*
	KÖTÜ YANIT	20	22.8	21.40	
TOPIKAL STEROİD KULLANMA SÜRESİ	İYİ YANIT	20	13.1	11.98	0.132
	KÖTÜ YANIT	20	27.1	31.21	

Ortalama hastalık süresi de çalışmamızda incelendi. İyi yanıt grubundaki hastaların ortalama hastalık süresi 7.05 ± 3.28 ay (2-11 ay) iken, kötü yanıt grubunda bu süre ortalaması 22.15 ± 12.09 ay (12-48 ay) olarak saptandı. Hastalık süresi kötü yanıt grubunda anlamlı oranda daha uzundu ($p=0.001$) (Tablo 24).

Tablo 24. Hastalık süresinin (ay cinsinden) gruplar arasında karşılaştırılması

	İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
Hastalık Süresi (ay)	7.05	3.28	22.15	12.09	14.60	11.62	0.001**

İGM tanısı ile takip edilen ve tedavi verilen hastaların kür ve nüks durumu incelendi. Buna göre, iyi yanıtlı hastaların tamamı (%100) kür olmuştu. Buna karşın kötü yanıt grubundaki hastaların ise %50'sinde kür sağlanabilmiş, 6 hastada (%30) parsiyel yanıt alınmış, 2 hastada (%10) menapoz sonrası kür sağlanabilirken 2 hastada ise kür sağlanamamıştır. Kür oranları kötü yanıtlı grupta anlamlı oranda daha düşüktü ($p=0.001$) (Tablo 25).

Nüks oranlarına bakıldığında da benzer şekilde iyi yanıtlı grupta hiçbir hastada nüks gözlenmedi. Kötü yanıtlı grupta ise %80 (16/20 hasta) oranında nüks meydana gelmişti. Nüks gelişimi kötü yanıt grubunda anlamlı oranda daha fazladır ($p=0.001$) (Tablo 25). Kötü yanıt grubundaki 16 hastanın 12'sinde 1 defa nüks meydana gelirken, 2'ser hastada ise 3 ve 4 defa nüks meydana geldiği belirlendi ($p=0.001$) (Tablo 25).

Tablo 25. Kür, nüks ve nüks sayısı değerlendirmesi

		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
KÜR	PARSİYEL	0	0.00%	6	30.00%	6	15%	0.001*
	VAR	20	100.00%	10	50.00%	30	75%	
	MENAPOZ SONRASI	0	0.00%	2	10.00%	2	5%	
	YOK	0	0.00%	2	10.00%	2	5%	
NÜKS	VAR	0	0.00%	16	80.00%	16	40%	0.001*
	YOK	20	100.00%	4	20.00%	24	60%	
NÜKS SAYISI	0	20	100.00%	4	20.00%	24	60%	0.001*
	1	0	0.00%	12	60.00%	12	30%	
	3	0	0.00%	2	10.00%	2	5%	
	4	0	0.00%	2	10.00%	2	5%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100%	

İGM tedavisinde antibiyotik, topikal ve sistemik steroid tedavilerinin dışında kullanılan tedavilere bakıldığında; kötü yanıt grubundaki 1 hastaya MTX, iyi yanıt grubundaki 1 hastaya da NSAİİ tedavisi verildiği belirlendi. Her iki grupta da diğer 19'ar hastaya başka bir tedavi verilmemiştir. Diğer ilaçların kullanım oranı ve sıklığı açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmadı (p=0.250) (Tablo 26).

İyi yanıt grubundaki 20 hastanın hiçbirinde (%0) total eksizyon yapılmazken, kötü yanıt grubundaki hastaların ise %25'inde total eksizyon yapılmıştı. Kötü yanıt grubundaki hastalara total eksizyon yapılma oranı anlamlı oranda daha yüksekti (p=0.017) (Tablo 26).

Apse drenajı sayısına bakıldığında; iyi yanıt grubundaki 11 hastaya (%55) hiç apse drenajı yapılmazken, 6 hastaya 1'er defa, 3 hastaya ise 2'şer defa apse drenajı yapılmıştı. Kötü yanıt grubundaki 5 hastaya (%25) apse drenajı yapılmamıştı. 6 hastaya 1'er, 5 hastaya 2'şer, 2'şer hastaya da üçer ve dörder defa apse drenajı yapılmıştı. Apses drenajı yapılan hasta sayısı ve yapılma oranı, kötü yanıt grubunda anlamlı oranda daha yüksekti (p=0.012) (Tablo 26).

Tablo 26. Kullanılan diğer tedaviler, total eksizyon ve apse drenajı açısından yapılan değerlendirme sonuçları

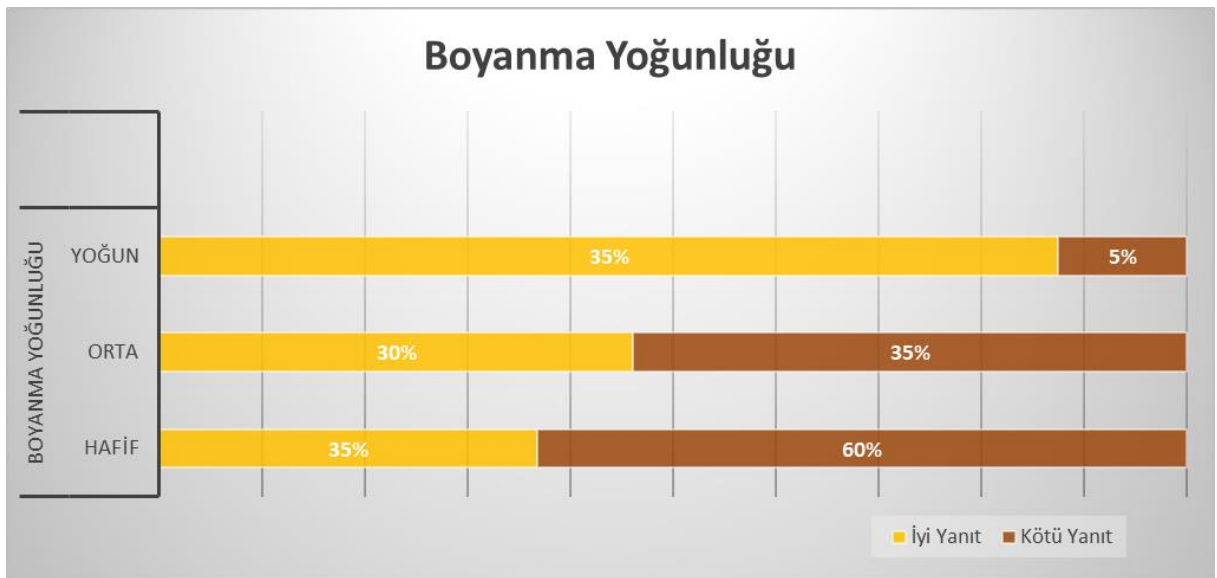
	İYİ YANIT			KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
DİĞER İLAÇLAR	MTX	0	0.00%	1	5.00%	1	2.50%	0.250
	NSAİİ	1	5.00%	0	0.00%	1	2.50%	
	YOK	19	95.00%	19	95.00%	38	95.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
TOTAL EKSİZYON	VAR	0	0.00%	5	25.00%	5	12.50%	0.017*
	YOK	20	100.00%	15	75.00%	35	87.50%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	
APSE DRENAJİ	0	11	55.00%	5	25.00%	16	40.00%	0.012*
	1	6	30.00%	6	30.00%	12	30.00%	
	2	3	15.00%	5	25.00%	8	20.00%	
	3	0	0.00%	2	10.00%	2	5.00%	
	4	0	0.00%	2	10.00%	2	5.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	

Çalışmamızda CD163/RBP-J ve CD163/CMAF dual boyamalarında sadece double pozitif hücreler değerlendirilmeye alındı ve tüm vakalarda boyanan hücrelerin değerlendirilmesi histolojik kesitlerle birlikte yapıldı. CD163/RBP-J boyama ile M1 makrofajlar ve CD163/CMAF boyama ile M2 makrofajlar boyanma gösterdi. Her vaka için enflamasyonun yoğun olduğu ve granülom yapısının izlendiği alanlarda 200x büyütmede 10 adet bölgedeki CD163/RBP-J ve CD163/CMAF ile dual pozitif boyanan hücreler tek tek sayıldı. Değerlendirilen alanlardaki en az ve en fazla hücre sayısı da belirlenerek M1 ve M2 makrofaj sayısının ortalamaları alındı ve M1/M2 makrofaj oranları belirlendi. Ayrıca boyanma yoğunluğu hafif, orta ve yoğun olmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

Boyanma yoğunluğunun değerlendirilmesi için yapılan analizde; iyi yanıt grubundaki hastaların %35'inde hafif, %30'unda orta, ve %35'inde de yoğun boyanma görülürken; kötü yanıt grubunda %60 hafif, %35 orta ve sadece %5 oranında yoğun boyanma olduğu dikkatleri çekti. Gruplar arası karşılaştırmada, kötü yanıt grubu lehine daha fazla oranda hafif boyanma ve daha az oranda yoğun boyanma olduğu belirlendi (p=0.039) (Tablo 27) (Şekil 18).

Tablo 27. Boyanma yoğunluğunun gruplara göre karşılaştırılması

		İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
		Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	Sayı (n)	Yüzde (%)	
BOYANMA YOĞUNLUĞU	HAFİF	7	35.00%	12	60.00%	19	47.50%	0.039*
	ORTA	6	30.00%	7	35.00%	13	32.50%	
	YOĞUN	7	35.00%	1	5.00%	8	20.00%	
	Total	20	100.00%	20	100.00%	40	100.00%	



Şekil 18. Boyanma yoğunluğunun gruplara göre karşılaştırılması

M1 ve M2 makrofaj sayıları değerlerinin gruplara göre karşılaştırması da ayrıca yapıldı.

Özellikle M2 makrofaj için ortalama değerlerin, iyi yanıt grubunda anlamlı oranda daha yüksek olduğu dikkatleri çekti. M2 makrofaj ortalama değeri iyi yanıt grubunda 5 ± 2.4 iken, kötü yanıt grubunda ortalama 0.8 ± 3.2 olarak kaydedildi ($p=0.001$) (Tablo 28).

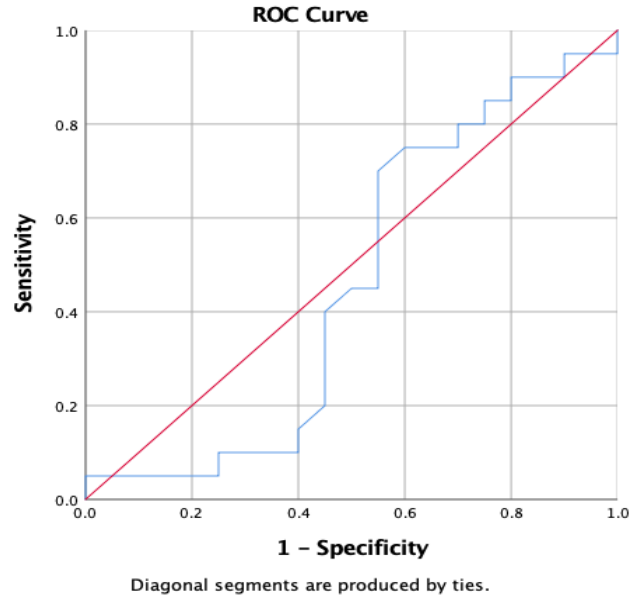
M1 makrofaj için yapılan analizde ise, iki grup arasında anlamlı farklılık saptanmadı. M1 makrofaj ortalaması iyi yanıt grubunda 38 ± 12 iken, kötü yanıt grubunda ise bu değer 35.1 ± 9 olarak kaydedildi ($p=0.655$) (Tablo 28).

M1/M2 makrofaj oranı da, kötü yanıt grubunda anlamlı oranda daha yüksek bulundu. İyi yanıt grubunda ortalama 9.04 ± 4.34 olan bu değer, kötü yanıt grubunda ise 51.02 ± 69.23 olarak kaydedildi ($p=0.001$) (Tablo 28).

Tablo 28. M2 ve M1 makrofaj değerlendirmesinin gruplara göre karşılaştırılması ve M1/M2 makrofaj oranı

	İYİ YANIT		KÖTÜ YANIT		Total		p değeri
	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	Ortalama	Std. Sapma	
M2 MAKROFAJ SAYISI EN AZ	2	2	0	1	1	2	0.001*
M2 MAKROFAJ SAYISI EN FAZLA	8	3	3	1	6	4	0.001*
M2 MAKROFAJ ORTALAMASI	5	2.4	1.3	0.8	3.2	2.6	0.001*
M1 MAKROFAJ SAYISI EN AZ	25	12	24	7	24	10	0.797
M1 MAKROFAJ SAYISI EN FAZLA	53	13	49	11	51	12	0.350
M1 MAKROFAJ ORTALAMASI	38	12	35.1	9	36.5	10.6	0.655
M1/M2 MAKROFAJ ORANI	9.04	4.34	51.02	69.23	30.03	52.88	0.001*

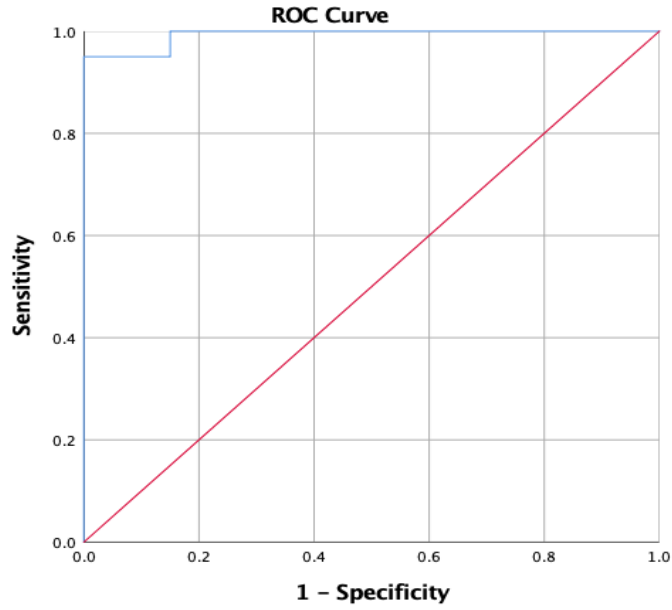
Son olarak, M1 makrofaj, M2 makrofaj ve M1/M2 makrofaj oranlarının ideal sınır (cut-off) değerlerini belirlemek için eğri altında kalan alan analizi yapıldı. Buna göre; ortalama M1 makrofaj değeri parametresinin kötü yanıtı öngörmedeki değeri için ROC analizinde eğri altında kalan alan %45.9 olup, p değeri 0.655 olarak belirlendi. Sensitivite (x) spesifite'nin en yüksek olduğu nokta cut-off değeri olarak kabul edildi. Buna göre, M1 makrofaj değerinin 32.3 ve üzeri olması, kötü yanıtı öngörmede en yüksek spesifite x sensitivite değerine sahiptir. Sınır değeri 32.3 alındığında, kötü yanıtı öngörmede sensitivitesi %70, spesifitesi de %45 olarak belirlendi (Şekil 19).



Şekil 19. M1 makrofaj ortalama değerleri için ROC Eğrisi (eğri altında kalan alan 0.459, p=0.655)

Bizim çalışmamızda da bu sınır değeri baz alınarak bir analiz yapıldığında; Ortalama M1 makrofaj değeri için sınır olarak 32.3 alındığında; toplamda 25 hastamızın (%62.5) ortalama M1 makrofaj değeri 32.3'den yüksekti. Bu hastaların da 14'ü kötü yanıt grubundaki hastalardı. Yani Ortalama M1 makrofaj değeri için sınır değerin 32.3 olması, çalışmamızda kötü yanıt grubunda yer alan hastaların %70 sensitivite ile tespit edilmesine imkan sağladı. Ancak iyi yanıt grubunda olduğu halde ortalama M1 makrofaj değeri sınır değerin üzerinde, yani 32.3'ten yüksek 11 hasta mevcuttu. Bu da iyi yanıt grubundaki hastaların %55'ine denk gelmekte idi. Başka bir deyişle, Ortalama M1 makrofaj değerinin kötü yanıtlı hastaları tespit etmedeki spesifitesi sadece %45'tir.

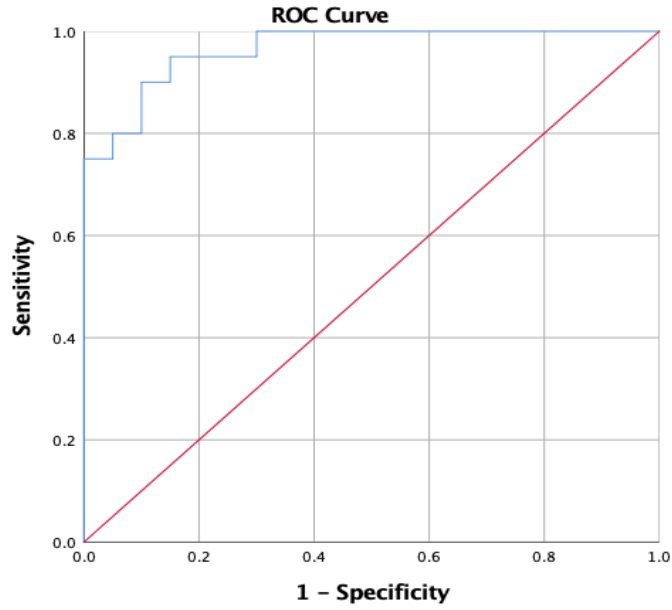
Ortalama M2 makrofaj değeri parametresinin kötü yanıtı öngörmedeki değeri için ROC analizinde eğri altında kalan alan %99.3 olup, $p < 0.001$ olarak belirlendi. Sensitivite (x) spesifite'nin en yüksek olduğu nokta cut-off değeri olarak kabul edildi. Buna göre, M2 makrofaj değerinin 3 ve altında olması, kötü yanıtı öngörmede en yüksek spesifite x sensitivite değerine sahiptir. Sınır değeri 3 alındığında, kötü yanıtı öngörmede sensitivitesi %95, spesifitesi de %100 olarak belirlendi (Şekil 20).



Şekil 20. M2 makrofaj ortalama değerleri için ROC Eğrisi (eğri altında kalan alan 0.993, $p < 0.001$)

Nitekim bizim çalışmamızda da bu sınır değeri baz alınarak bir analiz yapıldığında; Ortalama M2 makrofaj değeri için sınır olarak 3 alındığında; kötü yanıt grubundaki hastalarımızın tamamında M2 makrofaj değerinin 3'ün altında olduğu görüldü. İyi yanıt grubunda ise sadece 1 hastada ortalama M2 makrofaj değeri 3'den düşüktü. Yani bizim çalışmamızdaki verilere göre ortalama M2 makrofaj için sınır değeri (3'ün üstü iyi yanıtı, 3'ün altı değerler ise kötü yanıtı öngörecekte) 3 alındığında %95 sensitivite ve %100 spesifite ile tahmin yapabildiği ortaya kondu.

Ortalama M1/M2 makrofaj oranı değeri parametresinin kötü yanıtı öngörmedeki değeri için ROC analizinde eğri altında kalan alan %96.5 olup, $p < 0.001$ olarak belirlendi. Sensitivite (x) spesifite'nin en yüksek olduğu nokta cut-off değeri olarak kabul edildi. Buna göre, M1/M2 makrofaj oranı değerinin 13.75 ve üzeri olması, kötü yanıtı öngörmede en yüksek spesifite x sensitivite değerine sahiptir. Sınır değeri 13.75 alındığında, kötü yanıtı öngörmede sensitivitesi %90, spesifitesi de %90 olarak belirlendi (Şekil 21).



Şekil 21. M1/M2 makrofaj oranı ortalama değerleri için ROC Eğrisi (eğri altında kalan alan 0.965, $p < 0.001$)

Çalışmamızdaki hastalar üzerinde yapılan analizde de, ortalama M1/M2 makrofaj oranı değeri için sınır 13.75 olarak alındığında; tam 20 hastanın 13.75'in üzerinde, 20 hastanın da 13.75'den düşük M1/M2 makrofaj oranı değerine sahip olduğu belirlendi. İyi yanıt grubundaki hastaların 18'inde (%90) M1/M2 makrofaj oranı değeri 13.75'in altında iken; kötü yanıt grubundaki hastaların ise 18'inde (%90) bu değer 13.75'in üzerindedir. Yani ortalama M1/M2 makrofaj oranı değeri için sınır değer olarak 13.75 ve üzeri alındığında; kötü yanıtlı hastaları %90 sensitivite ve %90 spesifite ile belirlemek mümkün olabilmektedir.

Özetlenecek olursa;

****Ortalama M1 makrofaj değeri için sınır değeri 32.3 ve üzeri olduğunda kötü yanıtı öngörmede sensitivitesi %70, spesifitesi %45'tir.**

****Ortalama M2 makrofaj değeri için sınır değeri 3 ve altında olduğunda kötü yanıtı öngörmede sensitivitesi %95, spesifitesi ise %100'dür.**

****Ortalama M1/M2 makrofaj oranı değeri için sınır değeri 13.75 ve üzeri olduğunda kötü yanıtı öngörmede sensitivitesi %90 ve spesifitesi de %90'dır.**

TARTIŞMA

İdiyopatik Granülatöz Mastit (İGM) non-enfeksiyöz mastitler içinde yer alan, nadir görülen, benign, kronik enflamatuvar meme hastalığıdır. İlk kez 1972 yılında Kessler ve Wolloch tarafından tanımlanmıştır (7).

Hastalığın gerçek prevalansı bilinmemekte olup tüm dünyada ve ırklarda görülebilmektedir. Baslam ve ark. (52) 2007 yılında 1106 hastayı inceleyerek yaptıkları çalışmada benign meme hastalığı olan kadınların %1.8'ine histopatolojik olarak İGM tanısı koymuşlardır. Akdeniz ve Asya ülkelerinde daha yaygın olduğu düşünülmektedir (60). Çalışmamıza dahil edilen hastaların tamamı Türkiye'de yaşamakta olup coğrafi bölgelere göre değerlendirildiğinde klinik yanıt açısından anlamlı farklılık saptanmadı.

Hastalık çoğunlukla üçüncü ve dördüncü dekatta, gebelik ve/veya emzirme öyküsü olan kadınlarda görülmekte olup literatürde erkek hastalar da bildirilmiştir (94). Çalışmamızdaki hastaların tamamı kadınlardan oluşmaktaydı. Yaş ortalamalarına bakıldığında tüm hastaların yaş ortalaması 36 ± 7.62 , iyi klinik yanıt grubunda yaş ortalaması 35.25 ± 6.98 ve kötü klinik yanıt grubunda ise 36.75 ± 8.32 olarak saptandı. Bulgular literatürle uyumlu ve klinik yanıt açısından her iki grubun yaş ortalaması benzerdi.

İGM'nin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte ilişkili olabileceği durumlardan bahsedilmiştir. Çeşitli hipotezler üzerinde durulmuştur ve bunlar otoimmünite, doğum veya emzirme öyküsü, OKS kullanımı, hiperprolaktinemi, sigara kullanımı, AAT eksikliği vd. olarak incelenmiştir (91,93-100,104,109). Çalışmamızdaki hastaların verileri incelendiğinde tüm hastaların doğum ve emzirme öyküsü olduğu, toplam emzirme süresinin (43.55 ± 28.70) ve doğum sayılarının (2.22 ± 0.92) benzer olduğu görüldü ve klinik yanıt

açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Yapılan araştırmalarda hastaların üçte birinde OKS kullanımı saptanmıştır (97-99). Çalışmamızda OKS kullanımı %27,5 bulunmuş olup literatürle uyumlu olarak bulundu. İGM ile sigara arasında kesin ilişki bulunmamış olup çalışmamızdaki hastalarda sigara kullanımı %22,5'tu ve klinik yanıt açısından farklılık saptanmadı. Otoimmünite açısından değerlendirildiğinde sadece %27,5 hastada otoimmün hastalık eşlik etmekte olup bunlardan en sık görüleni diyabetti ve ailede görülen otoimmün hastalıklar da benzer sonuçlar vermekte idi. Hastalarımızın hiçbirinde hormon replasmanı ve alkol kullanım öyküsü yoktu. Ailedeki meme kanseri öyküsü de sorulmuş olup istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç tespit edilmedi. Sonuç olarak hastalığın etiolojisinin aydınlatılması için daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Belirti ve bulgu yelpazesi geniş, genellikle unilateral olup bilateral de görülebilen, kanseri taklit edebilen kliniğe sahip hastalıktır (91,101). En sık başvuru sebebi ağrı ve kitledir (91). Larsen ve ark. (118) 54 hastadan oluşan seride 15 hastada (%28) reaktif aksiller LAP saptandığını bildirmiştir. Çalışmamızdaki hastaneye başvuru sebepleri incelendiğinde tüm hastaların ağrı, kitle ve/veya kızarıklık şikayetleri ile başvurduğu belirlendi. En sık başvuru sebebi %47,5 ile ağrı şikayeti olmakla beraber klinik yanıt açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Meme başı akıntısı, meme başı çekintisi, şişlik, döküntü, apse, fistül gibi diğer şikayetler de incelendiğinde sonuçların iyi ve kötü klinik yanıt grubundaki hastalar için benzer olduğu saptandı. Hastaneye başvuru sayıları incelendiğinde ortalama başvuru sayısı 8 iken bu sayı iyi klinik yanıt grubunda 6, kötü klinik yanıt grubunda 10 idi. Kötü klinik yanıt grubundaki hastaların istatistiksel olarak anlamlı oranda daha fazla sayıda hastaneye başvurdukları görüldü. Aksillada LAP varlığı değerlendirildiğinde; iyi klinik yanıt grubunda %25, kötü klinik yanıt grubunda %45, ortalama %35 olduğu saptandı ve bulguların iki grupta benzer ve literatür ile uyumlu olduğu görüldü.

Hastalığın ayırıcı tanısında meme kanseri başta olmak üzere enfeksiyöz hastalıklar, sistemik hastalıklar, yağ nekrozu ve yabancı cisim reaksiyonları ekarte edilmelidir (8,9,57). Klinik olarak benzerlik gösterse de histopatolojik inceleme ve mikrobiyolojik araştırma ile tanı konulmaktadır (119-122). Trucut biyopsi altın standarttır ancak eksizyonel biyopsi ve İİAB de tanı koymada kullanılan yöntemler arasındadır (123). Biyopsi yöntemi açısından değerlendirildiğinde; çalışmamızda iyi klinik yanıt grubundaki hastaların tamamına trucut biyopsi yapıldığı belirlendi. Kötü klinik yanıt grubundaki hastaların ise 11'ine sadece trucut biyopsi, 8'ine ek olarak eksizyonel biyopsi ve 1 hastaya bunlara ek olarak İİAB yapıldığı belirlendi. Toplam biyopsi sayısı kötü klinik yanıt grubunda anlamlı oranda daha fazla olarak

belirlendi. Biyopsi sayısı ve yöntemi açısından iki grup arasında anlamlı fark saptanmış olup sebebinin kötü klinik yanıt grubunda nükslerin olması ve hastalık süresinin 12 aydan daha uzun olması sonucu tanı tekrarına gidilmesi olduğu düşünüldü.

Görüntüleme MMG, USG ve MRG kullanılan yöntemlerindedir. MMG’de en sık asimetrik dansite artışları, kitle olmaksızın cilt kalınlaşması ve aksillada LAP görülmektedir (11). Mikrokalsifikasyonların da tespit edildiği vakalar bildirilmiştir (127). Çalışmamızda hastaların sadece %22.5’ine MMG çekildiği görüldü. Mikrokalsifikasyon sadece BIRADS-5 olarak raporlanan hastada görüldü. İki grup açısından anlamlı farklılık saptanmadı. İGM’nin sık görüldüğü yaş ortalamasında kullanımının sınırlı olması, daha çok komplike ve malignite şüphesi bulunan olgularda tercih edilmesi MMG’nin görüntüleme yöntemi olarak daha az kullanılma nedenlerinden birkaçı olduğu düşünüldü.

USG ve MRG, İGM tanısında en sık kullanılan görüntüleme yöntemlerindedir. USG’de en sık karşılaşılan bulgular multipl, düzensiz sınırlı, büyük heterojen hipoeoik kitle ve kitle ile devamlılık gösteren tübüler uzantılardır ve bu bulgular hastaların %59’unda bildirilmiştir (129). Han ve ark. (130) özellikle tübüler hipoeoik lezyonların anlamlı bulgular olduğunu söylemişlerdir. Larsen ve ark. (118) 54 hastadan oluşan serilerinde lezyonların 1 ile 8,2 cm arasında değiştiğini bildirmişlerdir. Hur ve ark.nın (170) yaptığı bir çalışmada ortalama lezyon boyutu 4 cm olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda tüm hastalara USG çekilmiş olup %62.5’ine MRG görüntüleme yöntemi kullanılmıştı. MRG’nin daha düşük oranda kullanılmasının nedeni ayırıcı tanıda spesifik görünüm bildirilmemesi ve daha ileri bir teknik olması olarak değerlendirildi. USG ve MRG ile elde edilen sonuçlar cm cinsinden kaydedildi. Lezyonların boyutlarının 1-10 cm arası değişkenlik gösterdiği iyi klinik yanıtlu grupta ortalama 3.95 ± 1.57 cm, kötü klinik yanıtlu grupta ortalama 4.35 ± 2.79 cm ve totalde ortalama 4.15 ± 2.24 cm olduğu kaydedildi. Sonuçların; USG ve MRG görüntüleme her iki grupta benzer olup, arasında anlamlı fark saptanmadığı ve literatür ile uyumlu olduğu belirlendi.

İGM genellikle her iki memede eşit sıklıkta unilateral olup bilateral olgular %1-9 arasında bildirilmiştir (101,124). Bununla birlikte %18’e varan bilateralite oranları bildirilen yayınlar mevcuttur (93). Memenin herhangi bir kadranında ortaya çıkabilmekle birlikte en sık ÜDK ve periareolar bölgede görüldüğü bildirilmiştir (94,115). Kıyak ve ark. (117) hastaların %50’sinden fazlasında ÜDK veya periareolar bölgelerde lezyonlar, %66’sında cilt değişiklikleri, %30’unda yaygın meme tutulumu bildirmiştir. Çalışmamızda iyi klinik yanıtlu gruptaki hastaların hiçbirinde bilateralite gözlenmezken, kötü klinik yanıtlu gruptaki

hastalarda %10 oranında, totalde %5 oranında saptandı. Bilateralite literatürle uyumlu olup gruplar arasında anlamlı fark saptanmadı. Unilateralite %95 olup sol memede %65 oranla daha sık görülmüştür. Literatürde her iki memede eşit sıklıkta görüldüğü söylenmiş olup çalışmamızda sol memede daha sık saptandı. Hastalığın kadranlara göre lokalizasyonuna bakıldığında en sık lokalizasyon ÜDK (%45) olarak saptandı. Bunu takiben ADK %17.50, periareolar bölge %15, ÜİK %12.50 oranında bulundu. İyi klinik yanıtı hasta grubunda en sık ÜDK+periareolar bölge, kötü klinik yanıtı hasta grubunda ise ÜDK+ADK lokalizasyonları saptanmış olup sonuçlar literatürle uyumludur ve gruplar arasında anlamlı fark bulunmadı.

İGM'nin standart tedavi protokolü henüz belirlenmemiştir. Benign bir hastalık olması nedeniyle tedavisi klinik bulgular eşliğinde şekillenmiş olup yaklaşım tedavisiz takipten mastektomi gibi radikal tedaviye kadar genişleyen bir skaladadır (57,147). Klinik bulguları nedeniyle kesin tanı konulmadan önce çoğu hastaya antibiyotik tedavisi verilmektedir. Antibiyotik tedavisinin faydası gösterilmemiş olup sekonder bakteriyel enfeksiyon durumunda kısmi yanıt alınabilmektedir (57). Larsen ve ark. (118) hastaların önemli bir kısmının başvuru sırasında antibiyotik kullanmaları nedeniyle baskılanmış klinik bulgular gösterdiğini belirtmiştir. Üçüncü basamak hastane olduğumuz için hastaların büyük çoğunluğu ikinci bir görüş almak ve ileri tetkik amacıyla tarafımıza başvurmaktadır. Çalışmamızdaki hastaların büyük çoğunluğu tanı öncesi süreçte dış merkezde antibiyotik tedavisi almıştı. Antibiyotik kullanım oranı her iki grupta da benzer olup ortalaması %87,50 olarak saptandı. Antibiyotik tedavisine klinik yanıt kötü olup her iki grupta da benzer olarak saptandı. Antibiyotik kullanım süresi kötü klinik yanıtı hastalarda daha uzun olsa da aradaki fark anlamlı düzeyde değildi.

Klinik bulguları hafif olan hastalarda tedavisiz takip yapılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur. Davis ve ark. (148) 2006-2019 arası takip ettikleri 120 hastayı içeren retrospektif çalışmada İGM'nin sadece drenajla immünesupresif ajan kullanılmadan tedavi edilebileceğini savunmuşlardır. Lai ve ark. (59) hafif seyirli hastaların tedavisiz takip edildiklerinde spontan regrese olabileceğini ve oral steroid tedavisinin ciddi klinik bulgusu olan hastalarda kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir ancak bu seride hasta yaşı ortalaması diğer serilerden daha ileridir. Çalışmamıza tedavisiz takip edilen hastalar dahil edilmediğinden bu hastaların da dahil edildiği çalışmaların literatüre katkı sağlayabileceği düşünülmektedir.

İGM tedavisinde oral steroid ilk olarak 1980 yılında DeHertogh (150) tarafından uygulanmıştır. Oran ve ark. (108) 31 hastadan oluşan çok merkezli çalışmalarında kombine tedaviler uygulamışlar ve İGM'nin gerek birincil tedavisi gerekse kombinasyon ve nüks tedavilerinde steroidlerin temel basacağı oluşturduğu anlaşılmıştır. Çalışmamız iyi ve kötü klinik yanıt gruplarına sistemik steroid tedavisine verilen yanıtlara göre ayrılmış olup; iyi klinik yanıtlu grupta sistemik steroid tedavisine yanıt %100, kötü klinik yanıtlu grupta %85 kötü %15 parsiyel olarak belirlendi. Bu bakımdan iki grup yanıt oranları çalışmamızın grupları arasındaki temel farkı oluşturmaktadır. Sistemik steroid kullanma süreleri iyi klinik yanıtlu grupta ortalama 10.40 ± 5.41 hafta iken, kötü klinik yanıtlu grupta 22.80 ± 21.40 hafta olarak belirlendi. Kötü klinik yanıt grubundaki hastalar, istatistiksel anlamlı olarak daha uzun süre sistemik steroid tedavisi kullanmışlardır.

İyi ve kötü klinik yanıt gruplarına ayırırken kullandığımız kriterlerden diğerleri hastalık süresi ve nüks varlığı idi. Hastalık süresinin 12 aydan az olması ve nüks saptanmaması iyi klinik yanıt grubunu oluştururken, 12 aydan daha uzun hastalık süresi ve nüks varlığı kötü klinik yanıt grubunu oluşturmaktadır. Çalışmamızda ortalama hastalık süresi 14.60 ± 11.62 ay, iyi klinik yanıt grubundaki hastaların ortalama hastalık süresi 7.05 ± 3.28 ay (2-11 ay) ve kötü klinik yanıt grubunda bu süre ortalaması 22.15 ± 12.09 ay (12-48 ay) olarak saptandı. Hastalık süresi kötü klinik yanıt grubunda anlamlı oranda daha uzun olarak belirlendi. Kür durumları incelendiğinde iyi klinik yanıtlu hastaların tamamı (%100) kür olmuştu. Buna karşın kötü klinik yanıt grubundaki hastaların ise %50'sinde kür sağlanabilmiş, 6 hastada (%30) parsiyel yanıt alınmış, 2 hastada (%10) menapoz sonrası kür sağlanabilirken 2 hastada ise kür sağlanamamıştır. Kür oranları kötü klinik yanıtlu grupta anlamlı oranda daha düşüktü. Nüks oranlarına bakıldığında da benzer şekilde iyi klinik yanıtlu grupta hiçbir hastada nüks gözlenmezken, kötü klinik yanıtlu grupta ise %80 (16/20 hasta) oranında nüks meydana gelmiştir. Nüks gelişimi kötü klinik yanıt grubunda anlamlı oranda daha fazla idi. Kötü yanıt grubundaki 16 hastanın 12'sinde 1 defa nüks meydana gelirken, 2'ser hastada ise 3 ve 4 defa nüks meydana geldiği belirlenmiştir.

Klinik bulguları daha hafif olan veya sistemik steroid tedavisi uygulanamayan hastalara günde 2 kez etkilenen bölgeye uygulanan topikal korikosteroid ile de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (147). Çalışmamızda iyi klinik yanıt grubundaki hastaların %65'i, kötü klinik yanıt grubundaki hastaların %70'i topikal steroid kullanmış olup; kullanma süre ortalamaları iyi yanıt grubu için 13.10 ± 11.98 hafta, kötü yanıt grubu için ise 27.10 ± 31.21 hafta olarak belirlendi. Kötü klinik yanıt grubunda topikal steroid kullanım süre ortalaması

belirgin şekilde daha fazla olsa da, istatistiksel açıdan iki grup arasındaki fark muhtemelen hasta sayısının azlığına bağlı olarak, anlamlı düzeye erişemedi.

Sistemik steroid tedavisine bağlı gelişen komplikasyonları minimuma indirmek amacıyla son zamanlarda kullanımı yaygınlaşan MTX tedaviye eklendiğinde steroid dozunun azaltılmasına paralel yan etkilerin azaldığı birçok çalışmada ileri sürülmüştür (157-160). Çalışmamızda sadece 1 hastaya ciddi yan etkiler sonrası MTX tedavisi verilmiş olup katkı sağlayacak bir sonuca ulaşamadı.

1980 öncesi temel tedavi yöntemini geniş cerrahi eksizyonlar oluştururken günümüzde hastaya göre cerrahi uygulanmaktadır (107). Çalışmamızda iyi klinik yanıt grubundaki hastaların hepsi sistemik steroid ile kür sağlanan hastalar olduğu için cerrahi uygulanan hasta bulunmamakta idi. Kötü klinik yanıt grubundaki hastaların %25'inde eksizyonla kür sağlanmıştı ve cerrahi eksizyon oranı bu grupta anlamlı olarak daha yüksek idi. Apse drenajı sayıları ve yapılma oranları karşılaştırıldığında kötü klinik yanıt grubunda anlamlı olarak daha yüksekti idi. Bu veriler ışığında sistemik steroide yanıt vermeyen uzun hastalık süresi olan hastalarda cerrahi eksizyon yapılarak kür sağlanabilir ancak daha geniş hasta serileri ve prospektif çalışmalar yapılmalıdır.

Makrofajlar Elie Metchnikoff tarafından ilk olarak 19. Yüzyılın sonunda bağışıklıkta önemli bir rol oynayan büyük fagositik mononükleer hücreler olarak tanımlanmıştır (61). Makrofaj; hücre içi parazit, bakteri, tümör hücreleri, yaşlı hücreler ve apoptoz hücrelerinin öldürülmesinde görevli olan ve fagositoz özelliğine sahip olan hücreler için kullanılan genel bir terimdir (13,62). Farklı dokulardaki makrofajlar çevrelerindeki değişikliklere göre M1 makrofaj ve M2 makrofaj gibi farklı alt tiplere dönüşürler (12). M1 makrofajları proenflamatuvar cevaba neden olurken M2 makrofajlar antienflamatuvar yanıtta ve hasarlı doku onarımından sorumludur (68,69). M1 ve M2 makrofaj dengesinin bozulması kronik enflamasyon ve hastalığa neden olur (70,71). Makrofaj sayıları ve polarizasyonu; kanser araştırmalarında, çeşitli hastalıklarda prognoz ve tedavi üzerindeki etkileri ile önemli yer tutmaktadır (169). M1 ve M2 makrofajların tanımlanması için tek belirteç kullanmak uygun değildir (16). CD163/RBP-J dual boyaması ile M1 makrofajlar tespit edilirken CD163/CMAF dual boyaması ile M2 makrofajlar tespit edilmektedir (169).

Çeşitli çalışmalarda M1 makrofajlar ($M1 > M2$), Th1 model hastalıklarda daha yüksek iken M2 makrofajlar ($M2 > M1$) Th2 model hastalıklarda oran olarak daha yüksek bulunmuştur (169). Bizim çalışmamızda dual boyamalar sonucunda M1 makrofaj lehine

polarizasyon gözlenmiştir ve bunun ışığında İGM Th1 model hastalıklar grubunda değerlendirilebilir. Hashimoto tiroiditi, Graves, romatoid artrit gibi hastalıklara eşlik edebilmesi de bu görüşü güçlendirmektedir. Çalışmamızdaki M1 makrofaj sayıları ve ortalamaları iki grup arasında anlamlı farklılık göstermemekte idi. M1 makrofajın cut-off değeri 32.3 olarak belirlenmiş olup 32.3 ve üzeri olduğunda kötü klinik yanıt öngörmede sensitivitesi %70, spesifitesi %45'ti. Bu bilgiler ışığında CD163/RBP-J dual boyaması tek başına klinik yanıtı değerlendirmede yeterli değildi.

M2 makrofajlar antienflamatuvar yanıtın ve hasarlı doku onarımından sorumludur. Çalışmamızda M2 makrofaj sayıları ve ortalamaları iyi klinik yanıt grubunda anlamlı oranda daha yüksek bulunmuştur. M2 makrofajın cut-off değeri 3 olarak belirlenmiş olup 3 ve altında olduğunda kötü klinik yanıt öngörmede sensitivitesi %95, spesifitesi %100'dü. Bu bilgiler ışığında CD163/CMAF dual boyaması M2 makrofaj tespitinde tek başına kullanıldığında klinik yanıtı değerlendirmede etkili olduğu görüldü.

Çalışmamızda M1/M2 makrofaj oranı değerlendirildiğinde kötü klinik yanıt grubunda anlamlı oranda yüksekti. M1/M2 makrofaj oranı cut-off değeri 13.75 olarak belirlenmiş olup 13.75 ve üzeri olduğunda kötü klinik yanıt öngörmedeki sensitivitesi % 90, spesifitesi %90'dı. Sonuç olarak M1/M2 makrofaj oranının klinik yanıtı değerlendirmede etkili olduğu saptandı.

Ayrıca çalışmamızda boyanma yoğunlukları da incelenmiş olup hafif, orta ve yoğun olmak üzere üç grupta değerlendirildi. Daha fazla oranda hafif boyanma ve daha az oranda yoğun boyanma kötü klinik yanıt lehine olarak saptandı.

İGM ülkemizde sık görülen ve daha çok genç yaştaki kadınları etkileyen, belli bir tedavi protokolü olmayan ve kronik olması nedeniyle hastaların yaşam standartlarını düşüren bir hastalıktır. Çalışmamız sayesinde henüz tanı aşamasında dual boyama ile makrofaj sayıları ve oranları belirlenerek hastaların sistemik steroid tedavisine nasıl klinik yanıt vereceğini saptayabilir ve hastalar için en uygun tedavi protokolünü başlatabiliriz. Hastalara uygun tedavi protokolünü başlamanın; steroide iyi yanıt vermeyecek hastalardaki fazla başvuru sayısını ve uzun süre steroid kullanıma bağlı yan etkileri azaltabileceğini, uzun süre ve çok sayıda ilaç kullanma gerekliliğini ortadan kaldırabileceği için ulusal ekonomiye ve toplumsal sağlığa fayda sağlayabileceğini düşünmekteyiz.

SONUÇLAR

Çalışmamızda; 2011-2019 yılları arasında, polikliniğimize başvuran, İGM tanılı, tedavi sonrası en az 2 yıllık klinik takipleri yapılan, sistemik steroid tedavisi almış hastalar 20 iyi klinik yanıt ve 20 kötü klinik yanıt olmak üzere iki gruba ayrıldı. Parafin bloklara CD163/CMAF ve CD163/RBP-J dual boyamaları yapılarak M1-M2 makrofaj sayıları, ortalamaları ve M1/M2 makrofaj oranları belirlendi.

1. Hastalarımızın yaş ortalaması literatür ile uyumlu olup gruplar arası fark saptanmadı.
2. Coğrafi bölge, etiyolojik faktörler, klinik bulgular, tanı yöntemleri, görüntüleme bulguları, lokalizasyonu literatürle uyumlu olup gruplar arası fark saptanmadı.
3. Uygulanan tedavi protokollerinin benzer olduğu; ancak sistemik steroid, topikal steroid kullanım sürelerinin kötü klinik yanıt hastalarda daha uzun olduğu ve cerrahi eksizyonların daha çok tercih edildiği saptandı. Antibiyotik kullanım süresi kötü klinik yanıt hastalarda daha uzun olsa da aradaki fark anlamlı düzeyde değildi.
4. Çalışmamızdaki grupları oluştururken kullandığımız temel kriter steroid tedavisine verilen yanıt olup sistemik ve topikal steroid tedavisine verilen yanıt iki grup arasında anlamlı derecede farklı idi.
5. Çalışmamızdaki grupları oluştururken kullandığımız diğer kriter olan hastalık süresi, kötü klinik yanıt hastalarda anlamlı oranda daha uzun olarak bulundu.

6. Kötü klinik yanıtlu grupta, kür oranları anlamlı oranda düşük ve grup oluştururken kullandığımız diğler kriter olan nüks gelişimi anlamlı oranda daha yüksek idi.
7. Çalışmamızdaki asıl amacımız olan makrofaj alt tipleri belirlendiğinde; M1 makrofaj lehine polarizasyon gözlenmiş olup, İGM'nin Th1 model hastalık grubunda değerlendirilebileceği düşünöldü. Ancak M1 makrofajın, cut-off değeri belirlendiğinde kötü klinik yanıtı öngörmeye tek başına yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığı göröldü.
8. Antienflamatuvar yanıtlan sorumlu M2 makrofajların sayı ve ortalamaları iyi klinik yanıtlu grupta anlamlı oranda yüksek bulundu. M2 makrofaj tespitinde kullanılan CD163/CMAF dual boyamasının tek başına klinik yanıtı değerlendirmede yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu göröldü.
9. M1/M2 makrofaj oranı kötü klinik yanıtlu grupta anlamlı oranda yüksekti ve klinik yanıtı değerlendirmede yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olduğu saptandı.
10. Boyanma yoğunlukları değerlendirildiğinde, daha fazla oranda hafif boyanma ve daha az oranda yoğun boyanmanın kötü klinik yanıtlu grupta göröldüğü saptandı.

Çalışmamızda; henüz tanı aşamasındayken, hastalığın steroid tedavisine nasıl yanıt vereceği saptanarak, hastalara en uygun tedavi protokolünü başlatmak amaçlandı ve sonuçlar anlamlı olarak değerlendirildi.

ÖZET

Çalışmamızda; ülkemizde sık görülen ve genellikle genç yaştaki kadınları etkileyen, mevcut tedavilere yanıtı belirsiz olan, hastaların yaşam kalitesini düşüren, yönetimi zor olan idiyopatik granüloamatöz mastitin (İGM) tanısında M1-M2 makrofajların sayıları, ortalamaları ve M1/M2 makrofaj oranları tespit edilerek tedavi yanıtını belirlemedeki önemini saptamak ve çıkan sonuçlar doğrultusunda hastalara en uygun tedavi protokolünü başlatmak amaçlandı.

Çalışmada; 2011-2019 yılları arasında kliniğimize başvuran İGM tanısı almış ve sistemik steroid tedavisi kullanıp en az 2 yıl takip edilmiş 40 hasta, tedaviye verilen yanıtı göre iki gruba ayrıldı. Parafin bloklara, CD163/RBP-J ve CD163/CMAF dual boyamaları yapıp M1 ve M2 makrofaj tayini yapıldı. Elde edilen veriler SPSS 25.0 paket programında analiz edilerek, parametrik verilerde bağımsız t-testi ve One way ANOVA, parametrik olmayan verilerde Mann Whitney U testi ve Kruskal-Wallis H testi kullanıldı. M1-M2 boyanma durumlarının incelenmesinde ROC eğrisi çizilerek eğri altında kalan alan hesaplaması yapıldı ve cut-off değeri belirlendi. Sonuçlar %95 güven aralığında değerlendirilerek $p < 0.05$ ise istatistiksel anlamlı olarak tanımlandı.

İGM'de M1 makrofaj oranı tüm vakalarda yüksek bulunmuş olsa da cut-off değerine göre değerlendirildiğinde klinik yanıtı öngörmede tek başına yeterli sensitivite ve spesifiteye sahip olmadığı görüldü. M2 makrofaj oranı iyi klinik yanıtı hastalarda yüksek bulundu ve tek başına klinik yanıtı öngörmede yeterli olarak saptandı. M1/M2 makrofaj oranı kötü klinik yanıtı grupta yüksek olup klinik yanıtı değerlendirmede yeterli bulundu. Boyanma yoğunluğuna bakıldığında kötü klinik yanıtı grupta daha fazla oranda hafif ve daha az oranda yoğun boyanma görüldüğü saptandı. Bu sonuçlar doğrultusunda henüz tanı aşamasındayken, hastalığın steroid tedavisine nasıl yanıt vereceği saptanarak hastalara en uygun tedavi protokolünü başlanabileceği düşüncesindeyiz.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik Granüloamatöz Mastit, M1/M2 Makrofaj, RBP-J, CMAF, CD163

THE IMPORTANCE OF MACROPHAGE SUBTYPES IN DETERMINING THE TREATMENT RESPONSE IN IDIOPATHIC GRANULOMATOSUS MASTITIS

SUMMARY

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a disease that is common in our country and usually affects young women, has an uncertain response to current treatments, reduces the quality of life of patients, and is difficult to treat. In our study, we determined the numbers, averages and M1/M2 macrophage ratios of M1-M2 macrophages with IGM. Thus, we aimed to measure the importance of these values in determining the treatment response and to initiate the most appropriate treatment protocol for the patients in line with the results.

Forty patients diagnosed with IGM who applied to our clinic between 2011 and 2019 and were followed up for at least 2 years after using systemic steroid therapy were included in the study. The patients were divided into two groups according to their response to the treatment. CD163/RBP-J and CD163/CMAF dual staining was performed on paraffin blocks and M1 and M2 macrophages were determined. Obtained data were analysed in SPSS 25.0 package program, independent t-test and One-Way ANOVA on parametric data. In the same time, Mann Whitney U test and Kruskal-Wallis H test were used for non-parametric data. In the examination of M1-M2 staining conditions, the area under the curve was calculated by drawing the ROC curve and the cut-off value was determined. The results were evaluated within the 95% confidence interval, and $p < 0.05$ was defined as statistically significant.

Although the ratio of M1 macrophages in IGM was found to be high in all cases, when evaluated according to the cut-off value, it was found that it did not have sufficient sensitivity and specificity alone in predicting the clinical response. The M1/M2 macrophage ratio was higher in the group with poor clinical response, and this ratio was considered sufficient to evaluate the clinical response. When the staining intensity was examined, it was found that lighter and less intense staining was observed in the group with poor clinical response. Based on these results, we think that the most appropriate treatment protocol will be selected for the patient by predetermining how the IGM will respond to steroid therapy.

Keywords: Idiopathic Granulomatous Mastitis, M1/M2 Macrophage, RBP-J, CMAF, CD163

KAYNAKLAR

1. Touboul C, Laas E, Rafii A. Exploration of breast inflammation excluding pregnancy and breastfeeding: Guidelines. *J Gynecol Obstet Biol Reprod (Paris)*. 2015;44:913-20.
2. Kamal RM, Hamed ST, Dorria S. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. *Breast J* 2009;15:367-380.
3. Krogerus C, Wernheden E, Hansen LB. Puerperal Mastitis. *Ugeskr Laeger*. 2019;181:V07190396.
4. Vorburger D, Frauchiger-Heuer H, Dedes KJ. Rare Forms of Mastitis. *Praxis (Bern 1994)*. 2020;109:1055-62.
5. Menekşe E, Erel S. Nadir görülen mastit türleri. Altıntoprak F (editör). *Mastitler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. s.23-7
6. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: Classification, diagnosis and management. *The Oncologist* 2006;11:435-449.
7. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: A lesion clinically Simulating carcinoma. *Am J ClinPathol* 1972;58:642-6.
8. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous mastitis: imaging findings with histopathologic correlation. *Clin Radiol* 2002;57:1001-6.
9. Heer R, Shrimanker J, Griffith CDM. Granulomatous mastitis can mimic breast cancer on clinical, radiological and cytological examination: A cautionary tale. *Breast* 2003;12:283-286.
10. Altıntoprak F, Baytekin HF, Altınay AE, Eren T. Meme kanserini taklit eden idiyopatik granülomatöz mastit. *Meme Sağlığı Dergisi* 2009;5(1):40-43.
11. Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous lobular mastitis: A complex diagnostic and therapeutic problem. *World J Surg* 2006;30:1403-9.
12. Martinez FO, Gordon S. The M1 and M2 paradigm of macrophage activation: time for reassessment. *F1000Prime Rep* 2014;6.
13. Mantovani A, Sica A. Macrophages, innate immunity and cancer: balance, tolerance, and diversity. *Curr Opin Immunol* 2010;22(2):231-237.
14. Gordon S, Martinez FO. Alternative activation of macrophages: mechanism and functions. *Immunity* 2010;32(5):593-604.
15. Janeway C. *Immunobiology: the immune system in health and disease*. New York: Garland Publishing House Science 2005;823: xxiii.
16. Wynn TA, Barron L. Macrophages: master regulators of inflammation and fibrosis. *Semin Liver Dis* 2010;30(3):245-257.
17. Cao S, Liu J, Song L, Ma X. The protooncogene c-Maf is an essential transcription factor for IL-10 gene expression in macrophages. *J Immunol* 2010;174(6):3484-3492.

18. Wang YC, He F, Feng F, Liu XW, Dong GY, Qin HY, et al. Notch signaling determines the M1 versus M2 polarization of macrophages in antitumor immune responses. *Cancer Res* 2010;70(12):4840-4849.
19. Xu H, Zhu J, Smith S, Foldi J, Zhao B, Chung AY, et al. Notch-RBP-J signaling regulates the transcription factor IRF8 to promote inflammatory macrophage polarization. *Nat Immunol* 2012;13(7):642-650.
20. Spratt JS, Donegan WL, Tobin G. Gross anatomy of breast. In: *Cancer of the breast*. Donegan WL, Spratt JS. Ed. Elsevier Saunders Philadelphia 2002; p.29-44.
21. Unal G, Unal H. Memenin Cerrahi Anatomisi. Memen hastalıkları. Ünal G, Ünal H (Editörler). İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri; 2001. s.19-23.
22. Netter FH. *Interactive Atlas of Clinical Anatomy*. California: D&R Development Group; 1998.
23. Kalaycı G. Genel Cerrahi Cilt-1. İstanbul: İstanbul Tıp Fakültesi; 2002. s.533-630.
24. Bland KI, Copeland III EM, Klimberg VS. Anatomy of the Breast, Axilla, Chest Wall, and Related Metastatic Sites. In: *The Breast*, Elsevier S (Ed.) 2018. p.20-36.
25. Johnson MC, Cutler ML. Anatomy and Physiology of the Breast. In: *Management of Breast Diseases*. Springer, Cham; 2016. p.1-39.
26. Erel S, Atahan MK. Memenin Anatomisi, Fizyolojisi ve Değerlendirilmesi. Akça T, Çakmak GK, Emre AU (Editörler). Genel Cerrahi. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2019. s.395-400.
27. Haagensen CD. Anatomy of the mammary glands. In: *Diseases of the Breast*, Haagensen CD (Ed.). Philadelphia: Saunders Co; 1986. p.1-48.
28. Inch S, Von Xylander S. Mastitis: Causes and Manegement. Geneva: WHO, Department of Child and Adolescent Health and Development. 2000;13.
29. Thomsen AC, Espersen T, Maigaard S. Course and treatment of milk stasis, noninfectious inflammation of the breast, and infectious mastitis in nursing women. *American Journal of Obstetrics and Gynecology* 1984;149(5):492-495.
30. Kvist LJ. Toward a clarification of the concept of mastitis as used in empirical studies of breast inflammation during lactation. *J Hum Lact* 2010;26:53-59.
31. Konca C, Demirer S. Memenin Benign Hastalıkları. Akça T, Çakmak GK, Emre AU (Editörler). Genel Cerrahi. Ankara: Akademisyen Kitabevi; 2019. s.414-416.
32. Zhang Y, Zhou Y, Mao F, Guan J, Sun Q. Clinical characteristics, classification and surgical treatment of periductal mastitis. *J Thorac Dis* 2018;10(4):2420-7.
33. Kasales CJ, Han B, Smith JS Jr, Chetlen AL, Kaneda HJ, Shereef S. Nonpuerperal mastitis and subareolar abscess of the breast. *AJR Am J Roentgenol* 2014;202(2):W133-9.
34. Trop I, Dugas A, David J, El Khoury M, Boileau JF, Larouche N, et al. Breast abscesses: evidence-based algorithms for diagnosis, management, and follow-up. *Radiographics* 2011;31(6):1683-99.

35. Serrano LF, Rojas-Rojas MM, Machado FA. Zuska's breast disease: Breast imaging findings and histopathologic overview. *Indian J Radiol Imaging* 2020;30(3):327-33.
36. Parker CC, Damodaran S, Bland KI, Hunt KK. The Breast. In: Brunnicardi FC (Ed.) *Schwartz's Principles of Surgery* 7th ed. New York: Mc Graw Hill Edu; 2019. p.550-5.
37. Parakh A, Arora J, Srivastava S, Goel RK. Isolated eosinophilic infiltration of the breast. *Indian J Radiol Imaging* 2016;26(3):383-5.
38. Bajad S, Bajaj R, Tanna D, Bindroo M, Kaur K, Gupta R. Eosinophilic Mastitis: A Chameleon Disease in Rheumatologists' Domain. *Indian Journal of Rheumatology* 2019;14(3):241-3.
39. Chen ES, Moller DR. Etiology of sarcoidosis. *Clin Chest Med* 2008;29(3):365-77.
40. Goulabchand R, Hafidi A, Van de Perre P, Millet I, Maria ATJ, Morel J, et al. Mastitis in Autoimmune Diseases: Review of the Literature, Diagnostic Pathway, and Pathophysiological Key Players. *J Clin Med* 2020;9(4):958.
41. Reis J, Boavida J, Bahrami N, Lyngra M, Geitung JT. Breast sarcoidosis: Clinical features, imaging, and histological findings. *Breast J* 2020.
42. Chan CL, Ho RS, Shek TW, Kwong A. Diabetic mastopathy. *Breast J* 2013;19(5):533-8.
43. Thorncroft K, Forsyth L, Desmond S, Audisio RA. The diagnosis and management of diabetic mastopathy. *Breast J* 2007;13(6):607-13.
44. Farrokh D, Alamdaran A, Laeen AF, Rastegar YF, Abbasi B. Tuberculous mastitis: A review of 32 cases. *Int J Infect Dis* 2019;87:135-42.
45. Gon S, Bhattacharyya A, Majumdar B, Kundu S. Tubercular mastitis-a great masquerader. *Turk Patoloji Derg* 2013;29(1):61-3.
46. Tazzioli G, Macolino A, Combi F, Palma E, Papi S, Codeluppi M et al. Breast tuberculosis: A case report of primary type mammary tuberculosis. *Clin Case Rep* 2019;7(12):2346-8.
47. McGuire E, Carey L, Tiberi S, Rahman A, Jayasekera N, White V, et al. Breast tuberculosis in East London: A 13-year retrospective observational study. *Breast J* 2020;26(2):235-9.
48. Lin TL, Chi SY, Liu JW, Chou FF. Tuberculosis of the breast: 10 years' experience in one institution. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14(6):758-63.
49. Thimmappa D, Mallikarjuna MN, Vijayakumar A. Breast Tuberculosis. *Indian J Surg* 2015;77(Suppl 3):1378-84.
50. Gönüllü E, Gönüllü E. Otoimmün hastalıklar ve mastit. Altıntoprak F (editör). *Mastitler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. s.28-33.
51. Goulabchand R, Hafidi A, Van de Perre P, Millet I, Maria ATJ, Morel J, et al. Mastitis in Autoimmune Diseases: Review of the Literature, Diagnostic Pathway, and Pathophysiological Key Players. *J Clin Med* 2020;30;9(4):958.

52. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: A heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg* 2007;31:1677-81.
53. Poovamma CU, Pais VA, Dolas SC, Prema M, Khandelwal R, Nisheena R Idiopathic granulomatous mastitis: a rare entity with a variable presentation. *Breast Dis* 2014;34(3):101-4.
54. Bouton ME, Jayaram L, O'Neill PJ, Hsu CH, Komenaka IK. Management of idiopathic granulomatous mastitis with observation. *Am J Surg* 2015;210(2):258-62.
55. Cohen C. Granulomatous mastitis-a review of 5 cases. *S Afr Med J* 1977;52(1):14-6.
56. Fletcher A, McGrath IM, Riddell RH, Talbot IC. Granulomatous mastitis: a report of seven cases. *Journal of Clinical Pathology* 1982;35(9):941-945.
57. Patel RA, Strickland P, Sankara IR, Pinkston G, Many W, Rodriguez M. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature. *J Gen Intern Med* 2010;25(3):270-3.
58. Velidedeoglu M, Kilic F, Mete B, Yemisen M, Celik V, Gazioglu E, et al. Bilateral idiopathic granulomatous mastitis. *Asian J Surg* 2016;39(1):12-20.
59. Lai EC, Chan WC, Ma TK, Tang AP, Poon CS, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J* 2005;11(6):454-456.
60. Kaur AC, Dal H, Muezzinoglu B, Paksoy N. Idiopathic granulomatous mastitis. *Acta Cytol* 1999;43(3):481-484.
61. Nathan, C. Metchnikoff's legacy in 2008. *Nat Immunol* 2008;9(7):695-698.
62. Murray PJ, Wynn TA. Protective and pathogenic functions of macrophage subsets. *Nat Rev Immunol* 2011;11(11):723-37.
63. Nichols BA, Bainton DF, Farquhar MG. Differentiation of monocytes: origin, nature, and fate of their azurophil granules. *J Cell Biol* 1971;50(2):498-515.
64. Kamei M, Carman CV. New observations on the trafficking and diapedesis of monocytes. *Curr Opin Hematol* 2010;17(1):43-52.
65. Fleetwood AJ, Lawrence T, Hamilton JA, Cook AD. Granulocyte-macrophage colony stimulating factor (CSF) and macrophage phenotypes display differences in cytokine profiles and transcription factor activities: implications for CSF blockade in inflammation. *The Journal of Immunology* 2007;178(8):5245-5252.
66. Davies LC, Jenkins SJ, Allen JE, Taylor PR. Tissue-resident macrophages. *Nature immunology* 2013;14(10):986.
67. Sica A, Mantovani A. Macrophage plasticity and polarization: in vivo veritas. *J Clin Invest* 2012;122(3):787-795.
68. Murray PJ, Allen JE, Biswas SK, Fisher EA, Gilroy DW, Goerdts S, et al. Macrophage activation and polarization: nomenclature and experimental guidelines. *Immunity* 2014;41(1):14-20.
69. Yunna, C, Mengru H, Lei, W, Weidong C. Macrophage M1/M2 polarization. *European journal of pharmacology* 2020;877:173090.

70. Tarique AA, Logan J, Thomas E, Holt PG, Sly PD, Fantino E. Phenotypic, functional, and plasticity features of classical and alternatively activated human macrophages. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2015;53(5):676–688.
71. Atri C, Guerfali FZ, Laouini D. Role of human macrophage polarization in inflammation during infectious diseases. *International journal of molecular sciences* 2018;19(6):1801.
72. Ramakrishnan L. Revisiting the role of the granuloma in tuberculosis. *Nat Rev Immunol* 2012;12(5):352-66.
73. Boros DL. The cellular immunological aspects of the granulomatous response. *Granulomatous Infections and Inflammations: Cellular and Molecular Mechanisms* 2003;1-28.
74. Adams DO. The granulomatous inflammatory response: a review. *Am J Pathol* 1976;84(1):164.
75. Spector WG. The granulomatous inflammatory exudate. *Int Rev Exp Pathol* 1969;8:1-55.
76. Davis JM, Clay H, Lewis JL, Ghori N, Herbomel P, Ramakrishnan L. Real-time visualization of mycobacterium-macrophage interactions leading to initiation of granuloma formation in zebrafish embryos. *Immunity* 2002;17(6):693–702.
77. Cronan MR, Beerman RW, Rosenberg AF, Saelens JW, Johnson MG, Oehlers SH, et al. Macrophage epithelial reprogramming underlies mycobacterial granuloma formation and promotes infection. *Immunity* 2016;45(4):861-76.
78. Helming L, Gordon S. Molecular mediators of macrophage fusion. *Trends Cell Biol* 2009;19(10):514-22.
79. McNally AK, Anderson JM. Phenotypic expression in human monocyte-derived interleukin-4-induced foreign body giant cells and macrophages in vitro: dependence on material surface properties. *J Biomed Mater Res A* 2015;103(4):1380–90.
80. Tubo NJ, Jenkins MK. CD4⁺ T cells: guardians of the phagosome. *Clin Microbiol Rev* 2014;27(2):200-13.
81. Murphy KM, Ouyang W, Farrar JD, Yang J, Ranganath S, Ranganath S, et al. Signaling and transcription in T helper development. *Annu Rev Immunol* 2000;18(1):451–94.
82. Grencis RK. Immunity to helminths: resistance, regulation, and susceptibility to gastrointestinal nematodes. *Annu Rev Immunol* 2015;33:201-25.
83. Wilson MS, Madala SK, Ramalingam TR, Gochuico BR, Rosas IO, Cheever AW, et al. Bleomycin and IL-1 β -mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *J Exp Med* 2010;207(3):535–52.
84. Negash AA, Ramos HJ, Crochet N, Lau DT, Doehle B, Papic N, et al. IL-1 β production through the NLRP3 inflammasome by hepatic macrophages links hepatitis C virus infection with liver inflammation and disease. *PLOS Pathog* 2013;9(4):e1003330.
85. Satoh T, Nakagawa K, Sugihara F, Kuwahara R, Ashihara M, Yamane F, et al. Identification of an atypical monocyte and committed progenitor involved in fibrosis. *Nature* 2017;541(7635):96-101.

86. Lo BC, Gold MJ, Hughes MR, Antignano F, Valdez Y, Zaph C, et al. The orphan nuclear receptor ROR alpha and group 3 innate lymphoid cells drive fibrosis in a mouse model of Crohn's disease. *Sci Immunol* 2016;1(3).
87. Brincker H. Sarcoid reactions in malignant tumours. *Cancer Treat Rev* 1986;13(3):147-56.
88. Pisciola I, Donato S, Morelli L, Del Nonno F, Licci S. Renal cell carcinoma with sarcomatoid features and peritumoral sarcoid-like granulomatous reaction: report of a case and review of the literature. *Int J Surg Pathol* 2008;16(3):345-48.
89. Pagán AJ, Ramakrishnan L. The formation and function of granulomas. *Annual review of immunology* 2018;36:639-665.
90. Carolina M, Vincenzo DP, Angela M, Giuseppe D, Salvatore B, Gabriele S, et al. Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in idiopathic granulomatous mastitis: a revision of the literature. *Acta Bio Medica: Atenei Parmensis* 2019;90(1):11-5.
91. Kocer HB, Bayhan Z. İdiyopatik granülomatoz mastitte etyoloji, klinik bulgular ve tanı kriterleri. Altıntoprak F (editör). *Mastitler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. s.34- 40.
92. Grover H, Grover SB, Goyal P, Hegde R, Gupta S, Malhotra S, et al. Clinical and imaging features of idiopathic granulomatous mastitis- The diagnostic challenges and a brief review. *Clin Imaging* 2021;69:126-32.
93. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, El Khoury M, David J, Labelle M, et al. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. *Eur J Radiol* 2013;82(4):e165-75.
94. Altıntoprak F, Karakece E, Kivilcim T, Dikicier E, Cakmak G, Celebi F, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: an autoimmune disease? *Scientific- World Journal* 2013;2013:148727.
95. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: a 25-year experience. *J Am Coll Surg* 2008;206(2):269-73.
96. Cserni G, Szajki K. Granulomatous Lobular Mastitis Following Drug-Induced Galactorrhea and Blunt Trauma. *Breast J* 1999;5(6):398- 403.
97. Erozgen F, Ersoy YE, Akaydin M, Memmi N, Celik AS, Celebi F, et al. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010;123(2):447-52.
98. Infectious and Inflammatory Diseases of the Breast. In: Sabel MS (ed.). *Essentials of the Breast Disease*. 5th ed. Philadelphia: Mosby Elsevier; 2009: p.83-90.
99. Diesing D, Axt-Fliehdner R, Hornung D, Weiss JM, Diedrich K, Friedrich M. Granulomatous Mastitis. *Arch Gynecol Obstet* 2004;269(4):233-236.
100. Lin CH, Hsu CW, Tsao TY, Chou J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with risperidone-induced hyperprolactinemia. *Diagn Pathol* 2012;7(1):2.
101. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J* 2004;10(4):318-22.

102. Erhan Y, Veral A, Kara E, Ozdemir N, Kapkac M, Ozdedeli E, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast* 2000;9(1):52-6.
103. Wieck A, Haddad PM. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia in women: pathophysiology, severity and consequences. Selective literature review. *Br J Psychiatry* 2003;182(3):199-204.
104. Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, Benveniste AP. Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast Cancer Res Treat* 2018;171(3):527-34.
105. Omranipour R, Mohammadi SF, Samimi P. Idiopathic granulomatous lobular mastitis-report of 43 cases from Iran; introducing a preliminary clinical practice guideline. *Breast Care* 2013;8(6):439-43.
106. Gurleyik G, Aktekin A, Aker F, Karagulle H, Saglam A. Medical and surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis: a benign inflammatory disease mimicking invasive carcinoma. *J Breast Cancer* 2012;15(1):119-23.
107. Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H, Tunaci M, Cabioglu N, Igci A, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *Breast J* 2005;11(2):108-14.
108. Oran ES, Gurdal SO, Yankol Y, Oznur M, Calay Z, Tunaci M, et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis diagnosed by core biopsy: a retrospective multicenter study. *Breast J* 2013;19(4):411-8.
109. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2001;97(2):260-262.
110. Altintoprak F, Kivilcim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. *World J Clin Cases* 2014;2(12):852-8.
111. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology* 2003;35(2):109-19.
112. Paviour S, Musaad S, Roberts S, Taylor G, Taylor S, Shore K, et al. Corynebacterium species isolated from patients with mastitis. *Clin Infect Dis* 2002;35(11):1434-40.
113. Ang LM, Brown H. Corynebacterium accolens isolated from breast abscess: possible association with granulomatous mastitis. *J Clin Microbiol* 2007;45(5):1666-8.
114. Al-Suliman NN, Grabau DA, Kiaer H, Rasmussen M, Bak M. A tumour in the breast: vaccination granuloma as a differential diagnosis. *European Journal of Surgical Oncology* 1999;25(1):34-37.
115. Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation and management. *Future Oncol* 2016;12(11): 1381-94.
116. Tuli R, O'Hara BJ, Hines J, Rosenberg AL. Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *Int Semin Surg Oncol* 2007;4:21.

117. Kiyak G, Dumlu EG, Kilinc I, Tokaç M, Akbaba S, Gurer A, et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis: dilemmas in diagnosis and treatment. *BMC Surg* 2014;14(1):66.
118. Larsen LJH, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol* 2009;193(2):574-81.
119. Sripathi, S, Ayachit A, Bala A, Kadavigere R, Kumar S. Idiopathic granulomatous mastitis: a diagnostic dilemma for the breast radiologist. *Insights Imaging* 2016;7(4):523-9.
120. Seo HRN, Na KY, Yim HE, Kim TH, Kang DK, Oh KK, et al. Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis. *J Breast Cancer* 2012;15(1):111-8.
121. Mirsaeidi SM, Masjedi MR, Mansouri SD, Velayati AA. Tuberculosis of the breast: report of 4 clinical cases and literature review. *East Mediterr Health J* 2007;13(3):670-676.
122. Tse GM, Poon CS, Ramachandram K, Ma TK, Pang LM, Law BK, et al. Granulomatous mastitis: a clinicopathological review of 26 cases. *Pathology* 2004;36(3):254-257.
123. Kok KYY, Telisinghe PU. Granulomatous mastitis: presentation, treatment and outcome in 43 patients. *Surgeon* 2010;8(4):197-201.
124. Pluguez-Turull CW, Nanyes JE, Quintero CJ, Alizai H, Mais DD, Kist KA, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Manifestations at Multimodality Imaging and Pitfalls. *Radiographics*. 2018;38(2):330-56.
125. Fazzio RT, Shah SS, Sandhu NP, Glazebrook KN. Idiopathic granulomatous mastitis: imaging update and review. *Insights Imaging*. 2016;7(4):531-9.
126. Yilmaz E, Lebe B, Usal C, Balcı P. Mammographic and sonographic findings in the diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis. *Eur Radiol* 2001;11(11):2236-2240.
127. An JK, Woo JJ, Lee SA. Non-puerperal mastitis masking pre-existing breast malignancy: importance of follow-up imaging. *Ultrasonography*. 2016;35(2):159-63.
128. Lee JH, Oh KK, Kim EK, Kwack KS, Jung WH, Lee HK. Radiologic and clinical features of idiopathic granulomatous lobular mastitis mimicking advanced breast cancer. *Yonsei Med J* 2006; 47(1):78-84.
129. Aghajanzadeh M, Hassanzadeh R, Sefat SA, Alavi A, Hemmati H, Delshad MSE, et al. Granulomatous mastitis: Presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran. *Breast* 2015;24(4):456-60.
130. Han BK, Choe YH, Park JM, Moon WK, Ko YH, Yang JH, et al. Granulomatous mastitis: mammographic and sonographic appearances. *Am J Roentgenol* 1999;173:317-320.
131. Buğdaycı O, Arıbal ME. İdiyopatik granülomatöz mastitte radyolojik bulgular. *Altıntoprak F (editör). Mastitler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. s.45-54.

132. Dursun M, Yilmaz S, Yahyayev A, Salmaslioğlu A, Yavuz E, Iğci A, et al. Multimodality imaging features of idiopathic granulomatous mastitis: Outcome of 12 years of experience. *La radiologia medica* 2012;117(4):529-38.
133. Kocaoglu M, Somuncu I, Ors F, Bulakbasi N, Tayfun C, Ilkbahar S. Imaging findings in idiopathic granulomatous mastitis: a review with emphasis on magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr* 2004; 28(5):635-641.
134. Lacambra M, Thai TA, Lam CC, Alex MC, Pham HT, Law BK, et al. Granulomatous mastitis: the histological differentials. *Journal of clinical pathology* 2011;64(5):405-411.
135. Jiang L, Li X, Sun B, Ma T, Kong X, Yang Q. Clinicopathological features of granulomatous lobular mastitis and mammary duct ectasia. *Oncol Lett* 2020;19(1):840-8.
136. Brown KL, Tang PHL. Postlactational tumoral granulomatous mastitis: a localized immune phenomenon. *Am j Surg* 1979;138(2):326-9.
137. Tse GMK, Poon CSP, Law BKB, Pang LM, Chu WCW, Ma TKF. Fine needle aspiration cytology of granulomatous mastitis. *j Clin Pathol* 2003;56(7):519-21.
138. Renshaw AA, Derhagopian RP, Gould EW. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an underappreciated pattern strongly associated with gram-positive bacilli. *Am j Clin Pathol.* 2011;136(3):424-7.
139. D'Alfonso TM, Moo TA, Arleo EK, Cheng E, Antonio LB, Hoda SA. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis. *The American journal of surgical pathology* 2015;39(10):1440-7.
140. Goksoy E, Duren M, Durgun V, Uygun N. Tuberculosis of the breast. *Eur j Surg* 1995;161(7):471-4.
141. Bayram A, Önder S. İdiyopatik granülomatöz mastitte histopatolojik tanı kriterleri ve ayırıcı tanı. Altıntoprak F (editör). *Mastitler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. s.41-4
142. Desjardin LE, Chen Y, Perkins MD, Teixeira L, Cave MD, Eisenach KD. Comparison of the ABI 7700 system (TaqMan) and competitive PCR for quantification of IS6110 DNA in sputum during treatment of tuberculosis. *j Clin Microbiol* 1998;36:1964-8.
143. Banik S, Bishop PW, Ormerod LP, O'Brien TE. Sarcoidosis of the breast. *j Clin Pathol* 1986;39:446-8.
144. Clement PB, Senges H, How AR. Giant cell arteritis of the breast: case report and literature review. *Hum Pathol* 1987;18:1186-90.
145. Ng WF, Chow LTC, Lam PWY. Localized polyarteritis nodosa of the breast: report of two cases and a review of the literature. *Histopathology* 1993;23:535-9.
146. Limaiem F, Khadhar A, Hassan F, Bouraoui S, Lahmar A, Mzabi S. Coexistence of lobular granulomatous mastitis and ductal carcinoma: A fortuitous association? *Pathologica.* 2013;105:357-60.
147. Altıntoprak F. Topikal Steroids to Treat Granulomatous Mastitis: A case Report. *Korean J Intern Med* 2011; 26(3):356-359.

148. Davis J, Cocco D, Matz S, Hsu CH, Brown MJ, Lee J, et al. Re-evaluating if observation continues to be the best management of idiopathic granulomatous mastitis. *Surgery* 2019;166(6):1176-80.
149. Mantoğlu B, Altıntoprak F. İdiyopatik granülomatöz mastit tedavisinde steroid tedavisi: Sistemik, topikal veya lokal. Altıntoprak F (editör). *Mastitler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. s.62-7.
150. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG. Prednisone management of granulomatous mastitis. *N Engl J Med* 1980;303:799-800.
151. Su FH, Liu SC, Suen JH, Chen DS, Lou MA. Idiopathic granulomatous mastitis: A Case successfully treated with a minimum dose of a steroid. *Chang Gung Med J*. 2005;28(6):431-5.
152. Munot K, Nicholson S, Birkett V. Granulomatous mastitis-A novel method of treatment. *Eur J Surg Oncol* 2012;5(38):461-2.
153. Tang A, Dominguez DA, Edquiang JK, Green AJ, Khoury AL, Godfrey RS. Granulomatous Mastitis: Comparison of Novel Treatment of Steroid Injection and Current Management. *J Surg Res* 2020;254:300-5.
154. Alper F, Karadeniz E, Güven F, Yılmaz Çankaya B, Özden K, Akçay MN. The evaluation of the efficacy of local steroid administration in idiopathic granulomatous mastitis: The preliminary results. *Breast J* 2020;26(2):309-11.
155. Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, Kara T, Seyit H, Konca K. Granulomatous mastitis: clinical, pathological features, and management. *Breast Journal* 2010;16(2):176–82.
156. Karanlık H, Ozgur I, Simsek S, Fathalizadeh A, Tukenmez M, Sahin D, et al. Can steroids plus surgery become a first-line treatment of idiopathic granulomatous mastitis? *Breast Care* 2014;9(5):338-42.
157. Wolfrum A, Kümmel S, Theuerkauf I, Pelz E, Reinisch M. Granulomatous Mastitis: A Therapeutic and Diagnostic Challenge. *Breast Care* 2018;13(6):413-8.
158. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases. *Breast J* 2011;17:661- 8.
159. Oak J, Nadkarni M, Shetty A, Sardar, Kulkarni B. Methotrexate in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Indian J Surg* 2021;1-7.
160. Kehribar DY, Duran TI, Polat AK, Ozgen M. Effectiveness of Methotrexate in Idiopathic Granulomatous Mastitis Treatment. *Am J Med Sci* 2020;360:560-5.
161. Wilson JP, Massoll N, Marshall J, Foss RM, Copeland EM, Grobmyer SR. Idiopathic granulomatous mastitis: in search of a therapeutic paradigm. *American Surgeon* 2007;73:798–802.
162. Schmajuk G, Genovese MC. First report of idiopathic granulomatous mastitis treated with methotrexate monotherapy. *Journal of Rheumatology* 2009;36(7):1559.
163. Sheybani F, Sarvghad M, Naderi H, Gharib M. Treatment for and clinical characteristics of granulomatous mastitis. *Obstet Gynecol* 2015;125(4):801-7.

164. Akbulut S, Arıkanoglu Z, Senol A, Sogutcu N, Basbug M, Yeniaras E, et al. Is methotrexate an acceptable treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis? *Arch Gynecol Obstet* 2011;284(5):1189-95.
165. Uysal E, Soran A, Sezgin E, Granulomatous Mastitis Study G. Factors related to recurrence of idiopathic granulomatous mastitis: what do we learn from a multicentre study? *ANZ J Surg* 2018;88(6):635-9.
166. Yau FM, Macadam SA, Kuusk U, Nimmo M, Van Laeken N. The surgical management of granulomatous mastitis. *Annals of Plastic Surgery* 2010;64:9-16.
167. Zhou F, Liu L, Liu L, Yu L, Wang F, Xiang Y, et al. Comparison of Conservative versus Surgical Treatment Protocols in Treating Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Meta-Analysis. *Breast Care* 2020;15(4):415-20.
168. Akbulut S, Gürleyik G. İdiyopatik granülomatöz mastit hastalığında diğer tedavi seçenekleri: İmmüsupresif tedavi ve kombine tedavi. Altıntoprak F (editör). *Mastitler*. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2021. s.68-73.
169. Barros MHM, Hauck F, Dreyer JH, Kempkes B, Niedobitek G. Macrophage polarisation: an immunohistochemical approach for identifying M1 and M2 macrophages. *PLoS one* 2013;8(11):e80908.
170. Hur SM, Cho DH, Lee SK, Choi MY, Bae SY, Koo MY, et al. Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastitis. *Journal of the Korean Surgical Society* 2013;85(1):1-6.

EK



GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU



BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Açık Adı	İdiyopatik Granülatöz Mastitte Makrofaj Alt Tiplerinin Tedavi Yanıtını Belirlemedeki Önemi			
	Koordinatör / Sorumlu Araştırmacı	Doç. Dr. Sibel ÖZKAN GÜRDAL / TNKÜ Tıp Fakültesi Genel Cerrahi			
	Etik Kurul Toplantı Tarihi	26.11.2019			
	Araştırma Protokol Numarası	2019.223.11.20			
	Araştırma Karar Numarası	20			
	Araştırmanın Türü	Prospektif <input checked="" type="checkbox"/>	Retrospektif <input type="checkbox"/>	Diğer:	
	Araştırmanın Destekleyicisi	TÜBİTAK <input type="checkbox"/>	TNKÜ BAP <input checked="" type="checkbox"/>	Araştırmacı <input type="checkbox"/>	Diğer:
	Araştırmanın Bütçesi	14.958 ₺			
Araştırmanın Merkezi	Tek Merkezli <input checked="" type="checkbox"/>	Çok Merkezli <input type="checkbox"/>			
KARAR BİLGİLERİ	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oy birliği ile karar verilmiştir.				

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
		E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER	Biyofizik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. M. Metin DONMA	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Savaş GÜZEL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Yakup ALBAYRAK	Ruh Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Ayşin NALBANTOĞLU	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Aliye ÇELİKKOL	Tıbbi Biyokimya	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Berna ERDAL	Tıbbi Mikrobiyoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Birol TOPÇU	Biyostatistik	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Mehmet Ümit ÇETİN	Ortopedi ve Travmatoloji	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Sonat Pınar KARA	İç Hastalıkları	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr. Öğr. Üyesi Zeynep KURTULUŞ TOSUN	İç Hastalıkları Hemşireliği	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*: Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ali Rıza KIZILER
İmza: