T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI

İDİOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİTLİ HASTALARDA DOKUDAKİ IgG_4 DÜZEYİNİN TEDAVİ ETKİNLİĞİNDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ

DR.MİRCELİL SEYİDOV

ANKARA
NİSAN 2018

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİMDALI

İDİOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİTLİ HASTALARDA DOKUDAKİ IgG_4 DÜZEYİNİN TEDAVİ ETKİNLİĞİNDEKİ YERİ

UZMANLIK TEZİ

DR.MİRCELİL SEYİDOV

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.MURAT AKIN

ANKARA
NİSAN 2018

Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	MİRCELİL SEYİDOV
Baba Adı	MİRVELİ
Doğum Yeri/Tarihi	28.07.1986 NAHÇIVAN /AZERBEYCAN
Diploma Tarihi / Diploma No	07.05.2010/ 011340
Mezun Olduğu Fakülte	NAHÇIVAN DEVLET ÜNİVERSİTESİ, TIP FAKÜLTESİ
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı/Bilim Dalı	GAZİ ÜNİVERSETESİ TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay:
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI: 28 Haziran 2018 tarihinde görevi sona erecek olan Araştırma Görevlisi Dr. Mircelil SEYİDOV'un "İdiopatik Granülomatöz Mastitli Hastalarda Dokudaki İgG$_4$ DüzeyininTedavi Etkinliğindeki Yeri" uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ:

BAŞKAN
Prof.Dr.Bülent AYTAÇ
Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanı

ÜYE
Tez Danışmanı
Prof.DR.Murat AKIN
Genel Cerrahi AD öğretim üyesi

ÜYE
Prof.Dr.Mehmet Ali AKKUŞ
Ankara Eğitim ve Araştırma Hastanesi
Genel Cerrahi AD öğretim üyesi

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca maddi ve manevi her zaman yanımda olan, bilgi ve birikimlerini bizlerle paylaşmayı esirgemeyen tez danışmanım Prof.Dr.Murat AKIN'a;

Genel Cerrahi Anabilim Dalında eğitimim sürecinde bizlere destek olan, bilgi ve tecrübelerini bizlerle paylaşan, mesleki hayatımda bana örnek olacak saygı değer hocalarıma;

Asistanlık eğitimim süresince her zaman yanımda olan, her konuda bana destek olan, kıdemlim, dostum Op. Dr. Mahir NASİROV'a;

Bilgi ve becerilerinden faydalandığımız, her sıkıştığımızda yanımızda olan, tezimin şekillenmesinde ve istatistik çalışmalarında büyük emeği olan Öğr. Gör. Dr. Kürşat DİKMEN'e;

Birlikte çalışmaktan büyük keyif aldığım, uzun ve yorucu nöbetleri, yoğun mesaileri unutulmaz anılar haline getiren değerli asistan arkadaşlarıma;

Tezimin hazırlanmasında yardımını esirgemeyen, patolojik incelemeleri özveriyle hazırlayan Doç. Dr. Güldal ESENDAĞLI ve Biyolog İlknur GÜNDÜZ'e;

Ameliyathane, yoğun bakım, proktoloji, servis ve poliklinikte birlikte çalıştığım teknisyen ve hemşire arkadaşlarıma;

Bana hayatın her aşamasında destek olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem, babam, kardeşlerim ve ninem'e;

Bu zorlu süreçte her zaman yanımda olan, varlığıyla hayatıma değer katan, sevgisi ve sabrıyla beni motive eden sevgili eşim Vjollca SEYİDOVA'ya sonsuz teşekkür ederim.

Mircelil SEYİDOV

NİSAN 2018

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

İÇİNDEKİLER iii

SİMGE VE KISALTMALAR v

TABLOLAR LİSTESİ vi

RESİMLER LİSTESİ vii

ÖZET viii

ABSTRACT x

1.GİRİŞ 1

2.GENEL BİLGİLER 4

2.1. Meme anatomisi 4

2.1.1. Memenin arterleri 5

2.1.2. Memenin venleri 6

2.1.3.Memenin sinirleri 8

2.1.4. Memenin lenfatikleri 9

2.2. Memenin fizyolojisi 11

2.3. Memenin yaygın görülen benign hastalıkları 12

2.3.1. Fibrokistik Değişiklikler: 12

2.3.2 Fibroadenom 13

2.3.3.İntraduktal Papillom 14

2.4. Mastitler 14

2.4.1. Laktasyonel Mastit 18

2.4.2. Periduktal Mastit 18

2.4.3. Tüberküloz Mastit 19

2.4.4. Sarkoidozda Meme Tutulumu 21

2.4.5. Granülomatöz Mastit(GM) 22

2.4.5.1.İdiopatik Granülomatöz Mastit 25

2.4.5.2. IgG_4 ilişkili hastalılkar ve IgG_4 ilişkili granulomatöz mastit 33

3.GEREÇ VE YÖNTEM 37

3.1. İmmunohistokimyasal yöntem 38
3.2. İstatiksel Analiz 43
4. BULGULAR 44
5. TARTIŞMA 52
6. SONUÇ 59
7. KAYNAKLAR: 61
Etik Kurul Karar Formu 74

SİMGE VE KISALTMALAR

GM	**Granülomatöz Mastit**
İGM	**İdiopatik Granülomatöz Mastit**
İgG	**İmmünoglobulin G**
İgG$_4$ –İH	**İmmünoglobulin G$_4$ İlişkili Hastalık**
İPT	**İnflamatuvar Psödotümör**
İgG$_4$ –İM	**İmmünoglobulin G$_4$ İlişkili Mastit**
EN	**Eritema Nodosum**
USG	**Ultrasonografi**
MRG	**Manyetik Rezonans Görüntüleme**
İİAB	**İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi**
OKS	**Oral Kontraseptif**

TABLOLAR LİSTESİ

Tablo 1. Mastitlerin Sınıflaması 16
Tablo 2. Memede sık görülen inflamatuar değişiklikler ve ayırıcı tanı için ipuçları. 17
Tablo 3. Memede granülomatöz inflamatuar reaksiyon sebepleri 25
Tablo 4. Hastaların dokudaki IgG_4 düzeyine göre gruplara dağılımı. 39
Tablo 5. Çalışmadaki bütün hastalara ait demografik özellikler, serum prolaktin ve serum İgG düzeyleri, takip süreleri ve kullanılan steroid süreleri. 44
Tablo 6. Hastaların çalışma gruplarına göre demografik ve diğer özelliklerinin dağılımları. 45
Tablo 7. Hasta gruplarının gebelik, emzirme öyküsü, OKS kullanımı, sigara kullanımı ve ek hastalıklarına göre dağılımları. 46
Tablo 8. Hasta gruplarına ait semptomatik özelliklerin dağılımı. 47
Tablo 9. Hasta gruplarına göre GM tanılı hastaların tedavi ve nüks sonuçları. 48
Tablo 10. Nüks olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri. 49
Tablo 11. Nüks ile demografik parametrelerin ilişkisi. 50
Tablo 12. Hastalarda steroid kullanımına bağlı yan etkilerin gruplara göre dağılımları. 51
Tablo 13. Hasta sayıları ve yaş ortalamaları 53
Tablo 14. Hastalara yapılan radyolojik tetkiklerin gruplara göre dağılımı. 54

RESİMLER LİSTESİ

Resim 1 Memenin arterial dolaşımı. 6
Resim 2. Memenin Lenfatik Drenajı 11
Resim 3. GM'e eşlik eden EN (Fotoğraf: Dr. M.AKIN, Dr. M.SEYİDOV). 22
Resim 4. Sağ meme Granülomatöz Mastit (Fotoğraf: Dr.M.AKIN,Dr.M.SEYİDOV)..... 23
Resim 5. Sol meme Granülomatöz Mastit (Fotoğraf: Dr.M.AKIN, Dr.M.SEYİDOV) 24
Resim 6. Granülomatöz lobüler mastit. Granülom formasyonu (H&E, x 400). ... 27
Resim 7. Granülomatöz lobüler mastit. Mikroapse odağı (H&E, x 400)..... 28
Resim 8. Granülomatöz lobüler mastit. Duktosenrtik inflamasyon paterni(H&E, x 100)..... 29
Resim 9. İgG$_4$-İH olarak bildirilen olguların coğrafik dağılımı (Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya, 2009)..... 35
Resim 10. İgG$_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin olmaması (Grup 1). 40
Resim 11. İgG$_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin seyrek olması (Grup 2). 41
Resim 12. İgG$_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin az sayıda olması (Grup 2) 41
Resim 13. İgG$_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin yer yer olması (Grup 3)..... 42
Resim 14. İgG$_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin çok sayıda olması (Grup 3).. 42
Resim 15. Göğüs ön duvarında görülen steroid aknesi (Fotoğraf: Dr. M.AKIN, Dr. M.SEYİDOV)..... 51

ÖZET

Amaç: Bu çalışmayı kurgularken otoimmün etyolojiden yola çıkarak doku $İgG_4$ düzeyi yüksek olan olgularda steroid tedavisinin etkinliğini ortaya koymayı amaçladık.

Hastalar ve Yöntem: 01 Ocak 2008 ve 01 Haziran 2017 tarihleri arasında GÜTF Genel Cerrahi Kliniğinde IGM tanısı almış, metil-prednisolon'un ilk hafta 1 mg/kg/gün başlanıp dozun haftada 0.1 mg/kg/gün'e kadar düşürülen 24-56 yaş arasındaki 55 hasta, Gazi Üniversitesi Etik Kurulunun onayı alınarak çalışmaya alındı. Hastalar gebelik, emzirme, sigara, OKS kullanımı, klinik bulgular, tanısal tetkikler, mikrobiyolojik ve histopatolojik özellikler, uygulanan tedavi yöntemi ve iyileşme sürelerine göre retrospektif olarak değerlendirildi. Hastaların patoloji preparatları immunohistokimyasal incelemeden sonra doku $İgG_4$ düzeyine göre negatif (Grup 1), seyrek ve az sayıda pozitif (Grup 2), yer yer ve çok sayıda pozitif (Grup 3) olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastalara ait demografik, özgeçmiş, mikrobiyolojik ve histopatolojik veriler Ki-Kare ve Mann Whitney U testleri ile istatiksel olarak değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın yaş ortancası 35.7 yıl (min-max: 24-56) idi. Yaş, serum prolaktin düzeyi, serum İgG düzeyi, gebelikle tanı arasında geçen süre, takip süresi, steroid kullanım süresi, gebelik öyküsü, emzirme öyküsü, lokalizasyon, OKS kullanımı, sigara kullanımı, ek hastalık, akıntı, apse, kitle bulgusu, ek doz steroid ihtiyacı, steroid yan etkisi, drenaj öyküsü ve nüks açısından Grup 1, Grup 2 ve Grup 3 arasında istatiksel olarak

anlamlı fark saptanmadı. Gebelikle tanı arasında geçen süre ile nüks arasında gruplardan bağımsız olarak istatiksel olarak anlamlı ilişki saptandı.

Sonuç: Çalışmamızda steroid tedavisi başarı oranı Grup 1'de %77.8, Grup 2'de %87.0, Grup 3'te %73.9 olarak saptanmıştır ($p>0,05$). Gruplar arasında nüks açısından istatiksel anlamlı fark görülmemiştir. $İgG_4$'ün hastalık patogenezinde ve tedavi seçimindeki rolü için prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Granülomatöz mastit, steroid tedavisi, nüks, $İgG_4$

ABSTRACT

Objective: Our aim in this study is to present the efficacy of steroid treatment in cases with high IgG_4 level based on autoimmune etiologic pathway.

Patients And Methods: Between January 2008 and June 2017, 55 patients- between ages of 24-56- which were diagnosed with IGM at GÜTF General Surgery Clinic and methyl-prednisolone was administered at 1 mg / kg / day in the first week and decreased to 0.1 mg / kg / day, were admitted to study with the approval of Gazi University Ethics Committee. Patients were evaluated retrospectively based on pregnancy, breastfeeding, smoking, usage of OCS, clinical findings, diagnostic tests, microbiological and histopathological features, treatment modalities and recovery times. After immunohistochemical examination of the patient's pathology preparations, patients were divided into three groups according to IgG_4 level; negative (Group 1), rare positive (Group 2), and quite positive (Group 3) tissues. Demographic, background, microbiological and histopathologic data of the patients were evaluated statistically by Chi-Square and Mann Whitney U tests.

Findings: The median age of the 55 patients included in the study was 35.7 years (min-max: 24-56). There was no statistical difference between Group 1, Group 2 and Group 3 based on age, serum prolactin level, serum IgG level, time between pregnancy and diagnosis, follow-up time, duration of steroid use, history of pregnancy, history of breastfeeding, localization, usage of OCS, smoking, additional disease, discharge, abscess, side effect of steroid use, drainage history and recurrence. There was a statistically significant relationship

between the time between pregnancy and diagnosis and recurrence.

Conclusion: The success rate of steroid treatment in our study was 77.8% in Group 1, 87.0% in Group 2 and 73.9% in Group 3 ($p > 0.05$). There was no statistically significant difference between the groups in terms of recurrence. Prospective randomization studies are required in order to evaluate IgG_4 in the pathogenesis of the disease and its role in treatment choice.

Key words: Granulomatous mastitis, steroid treatment, recurrence, IgG_4.

1.GİRİŞ

Mastit terimi genel anlamda meme dokusunun bir bölümünün veya tamamının farklı nedenlerle oluşan inflamasyonunu tarifler. Meme, anatomik olarak vücudun dış yüzeyinde yerleşmesi, süt sekresyonu sırasında mikroorganizmalar için mükemmel bir besiyeri oluşturması ve emzirme sürecinde sürekli bir travmaya maruz kalıyor olması nedenleri ile inflamatuar olaylara açık bir organdır. Memenin inflamatuar lezyonları ile 18-50 yaşları arasında sık karşılaşılmakla birlikte doğum sonrası dönem dışında olağan değildirler. Mastitler çeşitli kaynaklarda çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Emzirme dönemiyle olan ilişkisine göre puerperal - nonpuerperal, başlangıç kaynağına göre intrensek (meme parankim anomalileri) - ekstrensek (deri, torasik kavite gibi komşu yapılardaki bir enfeksiyona sekonder) veya patolojik etken göz önüne alınarak enfeksiyöz-nonenfeksiyöz ve malign mastit şeklinde de sınıflandırılabilmektedirler **(1-3).** Meme dokusundaki inflamasyon, basit mastitten inflamatuar meme kanserine dek uzanan geniş bir aralıkta birçok hastalığın klinik bulgusunu taklit edecek şekilde karşımıza çıkabilir. Detaylı sorgulanmış bir hasta hikayesi ve bazı klinik özellikler tanıya yardımcı olmaktadır **(4).** Granülomatöz mastit (GM), memenin nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen, benign, kronik inflamatuar bir lezyonudur. İlk kez 1972 yılında Kessler ve Woolloch tarafından tanımlanmış olup, 1977 yılında Cohen tarafından 5 olgudan oluşan bir seriyle detaylandırılmıştır **(5,6)**. İdiopatik granülomatöz mastit (İGM) patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte patogenezde farklı basamakların olabileceği

düşünülmektedir. Basamaklardan biri birçok lobülü tutan ve reaktif lenfoplazmositik infiltrasyona yol açan nonspesifik lobülit olabilir. Lobüllerin harabiyeti sonucu bazen santral süpüratif nekrozla seyreden bir granülom formasyonu oluşmaktadır. Bu odakların çoğalması sonucu apseler gelişmektedir **(7).** İGM'in etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hormonal dengesizlik, otoimmünite, bilinmeyen mikrobiyolojik ajanlar, sigara, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi birçok faktörün etyolojik sebep olabileceği söylenmiştir. Günümüzde İGM'nin otoimmün temellere dayandığına dair teori üzerinde oldukça fazla durulmaktadır. Literatürde steroid ve immünsupresif tedavilere iyi yanıt vermesi, cerrahi tedavi sonrası rekürrens görülen hastaların steroid tedavisine iyi yanıt vermesi, eritema nodozum (EN) veya artrit gibi meme dışı tutulumların eşlik ettiği hastaların bildirilmesi ve immünohistokimyasal çalışmalarda T-lenfosit baskınlığının gösterilmesi otoimmünite hipotezini destekleyen bulgular olarak belirtilmektedir **(8)**. İmmunoglobulin G_4 ilişkili hastalık ($İgG_4$-İH) memede az görülmesine rağmen, vücutta birçok organda bulunmaktadır. Vücudun diğer bölgelerinde görülen $İgG_4$ ilişkili sklerozan hastalıklara ek olarak son günlerde birkaç benign meme lezyonları rapor edilmiştir. Serumda artan $İgG_4$ seviyesiyle ilişkili olan memenin inflamatuar psödotümörü (İPT), $İgG_4$ ilişkili sklerozan pankreatit ile benzerlikler gösterdiği görülmüş. Cheuk ve ark.; $İgG_4$ sklerozan mastiti $İgG_4$ ilişkili sklerozan hastalıkların yeni bir üyesi olarak tanımlamıştır. Granülomatöz lobüler mastit yakın döneme ait gebelik durumuyla ilişkisiz olduğu, özellikle yaşlı kadınlarda oluştuğu ve artmış sayıda $İgG_4$ pozitif plazma hücreleri görüldüğü bildirilmiştir. Lezyonların bu bahsedilen morfolojik spektrumuna ek

olarak İgG$_4$ ilişkili olduğu görülmüştür. Memedeki diğer plazma hücrelerinden zengin lezyonların patogenezinde İgG$_4$ pozitif plazma hücrelerinin yer aldığını varsayarak, plazma hücre mastiti, granülomatöz lobüler mastit, spesifik olmayan mastit, İPT gibi plazma hücrelerinden zengin, kitle yapıcı benign inflamatuar lezyonlar İgG$_4$ ilişkili sklerozan mastitin muhtemel üyeleri olarak araştırılmıştır **(9)**. İgG$_4$ ile ilişkili mastit (İgG$_4$-İM) memenin İgG$_4$-İH'nı tanımlamak için kullanılır. Diğer tüm İgG$_4$-İH'lar gibi malign koşulları taklit edebildiği ve diğer sistemik bulgularla birlikte bulunabileceği için klinik olarak önemlidir. Diğer organlardaki birçok vakanın aksine memede şimdiye kadar çok az sayıda İgG4-İH bildirilmiştir. Genel olarak GM tanısı almış hastaların tanı ve tedavisinde çelişkiler mevcut olup, nüks oranları fazladır. Literatürde ve ülkemizde bu konu ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma ve literatür bilgisi mevcuttur. Bu yüzden çalışmamızda İGM tanısı almış hastalarda dokudaki İgG$_4$ düzeyine göre steroid tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

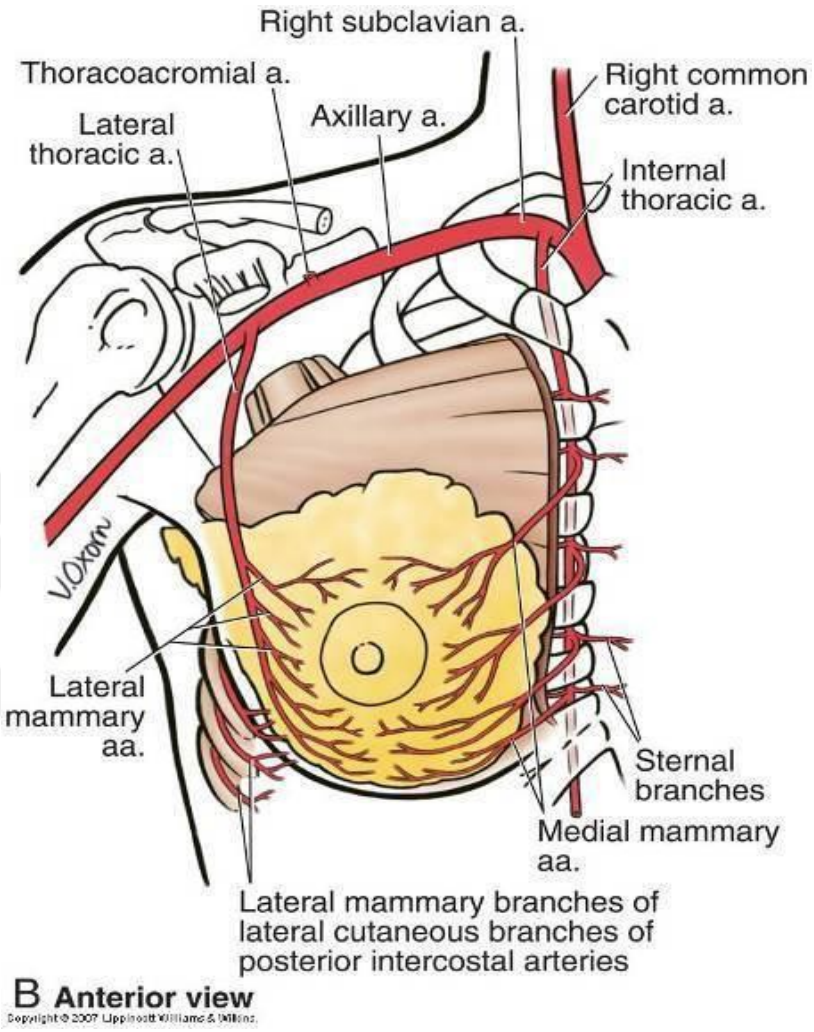
2.GENEL BİLGİLER

2.1. Meme anatomisi

İnsanlarda meme dokusunun büyük kısmı yağ dokusu ve bağ dokusundan oluşmaktadır. Erişkin bir kadında meme glandı, göğüs ön duvarında superiorda ikinci ya da üçüncü kaburgalar seviyesinden, inferiorda altıncı ya da yedinci kaburgalar seviyesindeki meme altı kıvrımına kadar uzanır. Lateralinde, anterior ya da midaksiller çizgi, medialinde sternumun lateral sınırı yer alır. Memenin üst yarısı, özellikle de üst dış kadranı memenin geri kalan bölgelerinden daha fazla glandüler doku içerir bu kadranda selim ve habis meme tümörleri daha sık görülür. Anterior toraks duvarının süperfisyel fasyası üzerinde yerleşim gösteren meme, tubuloalveolar tipte glandular doku içeren 15-20 adet lobdan oluşur **(10).** Loblar arasında bulunan fibröz bağ dokusu destek görevi görürken, yağ dokusu boşlukları doldurur. İnterlobüler aralık yağ dokusundan zengindir. Süperfisyel fasyanın yüzeyel tabakasından, yani hipodermisten meme parankimine doğru uzanan fibröz bağ dokusu kalınlaşmalarına Cooper ligamanları adı verilmiştir **(11).** Memede süt kanalları sistemi asinüslerinin birleşerek terminal duktus adı verilen bir kanala açılmasıyla başlar. Terminal duktusun biri lobül içinde (intralobüler segment) ve diğeri lobül dışında (ekstralobüler segment) olmak üzere iki bölümü vardır. Birkaç lobülün terminal duktuslarının birleşmesi ile laktifer duktus oluşur. Bu duktuslar birbirlerine yaklaşarak meme başına doğru ilerler ve meme başının altında laktifer sinüs olarak isimlendirilen bir genişleme gösterirler. Bu laktifer sinüsler ampulla adı verilen çok katlı yassı epitel ile örtülü son kısım ile meme başından dışarı açılırlar **(12).**

2.1.1. Memenin arterleri

Memenin arteryal beslenmesini aksiller arterin dalları; internal torasik arter ve posterior interkostal arterler sağlar. İnternal torasik (internal mammarian) arterin perforan dalları; subklavian arterin bir dalı olan internal torasik arter, internal interkostal kasların arkasından sternumun lateral sınırı boyunca ilerler. Bu arterden çıkan perforan dallar (medial perforan arterler) ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıktan interkostal kasları ve pektoralis majör kasını geçerek memenin medial yarısının ve bu bölge cildinin kanlanmasını sağlarlar. Posterior interkostal arterlerin lateral dalları; ikinci, üçüncü ve dördüncü interkostal aralıklarda posterior interkostal arterlerin mammarian dallarını verirler ve memenin lateral yarısının arteryal beslenmesini sağlarlar. Bu damarlar laktasyon sırasında genişlerler. Aksiller arterin dalları; supreme torasik, torakoakromial ve lateral torasik arterlerdir. Kadınlarda lateral torasik arter daha geniştir ve lateral mammarian arter dallarını verir. Memenin yaklaşık %60'ı (özellikle medial ve santral kısımları) internal mammarian arterin ön perforan dalları ile beslenir **(13).** *(Resim 1)*



Resim 1 Memenin arterial dolaşımı.

2.1.2. Memenin venleri

Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar metastatik karsinom embolilerinin de yolculuğunu dolayısıyla da meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler **(12).** Venöz damarlar,

arterlere ve lenfatik damarlara eşlik ederler. Ana venöz drenaj aksillaya doğrudur. Süperfisyel venlerin meydana getirdiği geniş ağ meme üzerindeki cilt yüzeyinden seçilebilir. Meme başı çevresindeki venler anastomotik bir halka meydana getirirler. Bu halkaya sirkulus venozus adı verilir. Buradan ve meme parankiminden gelen venler, kanı memenin periferine, oradan da internal torasik, aksiller ve internal juguler venlere ulaştırırlar. Toraks duvarının ve memenin venöz drenajını sağlayan üç ana ven grubu vardır; internal torasik venin perforan dalları memenin medial yarısından kaynaklanan perforan dallar internal torasik vene drene ederler, bu ven de brakiosefalik vene katılır. Aksiller ven ile bağlantılı dallar basilik ve brakial venler birleşerek aksiller veni oluştururlar. Aksiller arterin medialinde uzanan aksiller vene memeden bir ya da iki adet pektoral dal katılır. Aksiller ven birinci kostanın proksimalinde subklavian ven olur. Üçüncü, dördüncü ve beşinci posterior interkostal venlerin perforan dalları interkostal venler posteriorda vertebraların venöz sistemi ile bağlantılıdırlar. Bu sistem azigos vene ve bu yolla brakiosefalik vene katılır. Anteriorda ise internal torasik venler yoluyla brakiosefalik ven ile bağlantı kurarlar. Bu venöz yollar ile ilerleyen metastatik emboli kalbe ve oradan da akciğerlere giderek, akciğerlerin kapiller yatağında kalır. Meme karsinomu bu şekilde akciğerlere metastaz yapar. Meme karsinomunun diğer bir metastaz yolu vertebral ven pleksusudur (Batson pleksusu). Bu pleksus vertebrayı çevreleyerek sakrumdan kafa tabanına kadar uzanır. Torasik, abdominal ve pelvik organların venleri ile bu pleksus arasında bulunan venöz kanallarda valvül olmadığından dolayı kanın her iki yönde akımı mümkündür. Bu

damarlar yoluyla metastatik emboli vertebralara ve santral sinir sistemine ulaşabilir **(14)**.

2.1.3.Memenin sinirleri

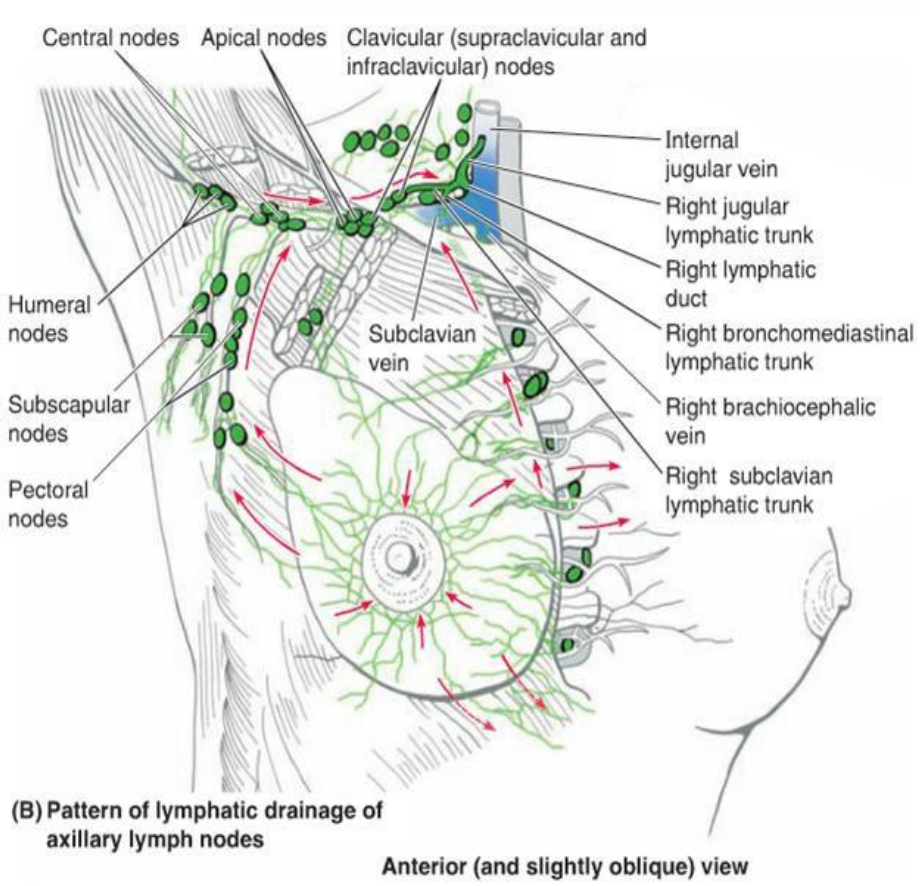
Memenin duyu sinirleri ikinci-altıncı interkostal sinirlerinin anterior kutanöz dallarıdır **(14)**. Bunlardan ikinci ve üçüncü interkostal sinirlerinin kutanöz dalları memenin üst bölümünün duyusunu sağlarken, asıl duyu sinirleri dördüncü, beşinci ve altıncı interkostal sinir dallarıdır. Memenin superior bölümünün duyusunu servikal pleksustan gelen dallar sağlar. Bunlar supraklavikuler sinirin anteromedial dallarıdır. Meme ve yüzeyindeki cilde sempatik sinir lifleri gönderen bu sinirlerin, damarlardaki kan akımı ve cildin ter bezlerinin sekretuar fonksiyonları üzerinde etkisi vardır. Memenin sekretuar fonksiyonları ise over ve hipofiz hormonlarının kontrolü altındadır. İnterkostal sinirlerin lateral dalları interkostal aralıktan geçerken serratus anterior kasına göre anterior ve posterior dallara ayrılırlar. Anterior dallar anterolateral toraks duvarının, lateral mammarian dallar olarak adlandırılan üçüncü, dördüncü, beşinci ve altıncı dallar ise memenin duyusunu sağlarlar. İkinci interkostal sinirin lateral dalından interkostal brakial adı verilen geniş sinir köken alır. Bu sinir, aksillanın cerrahi diseksiyonu sırasında aksilla tabanında görülebilir. Cerrahi sırasında bu sinir zarar görürse kolun superomedial kısmının ve aksilla tabanının duyusu kaybolur. İnterkostal sinirlerin anterior dalları sternumun lateral sınırında interkostal aralıktan çıkarlar. Bu sinirler lateral ve medial aralıktan toraks duvarına dallar verirler. Bu dallardan laterale uzananlar

memenin medial bölümüne gelirler. Bunlar medial mammarian dallar olarak adlandırılırlar **(15)**.

2.1.4. Memenin lenfatikleri

Memenin kapiller lenfatik damarları, lenfatik akımın başlangıcını oluştururlar. Bu kapiller damarlar drene ettikleri dokularda kör olarak başlar ve aynı özellikteki diğer kapiller damarlar ile birleşerek lenfatik kanalları meydana getirirler. Bu kanallar içerisindeki lenf sıvısı pulsatil olarak tek yönlü hareket eder. Valfli olan bu lenfatik kanallar içerisindeki akım tek yönlü olup, ana vasküler yapılara paralel olarak bölgesel lenfatik drenaj alanlarına doğru ilerler. Ancak herhangi bir şekilde tümör invazyonu veya enfeksiyon gibi sebeplerle tıkanma meydana geldiğinde bu akım tersine dönebilir. Memenin lenfatik akımı, subepitelyal pleksustan başlar ve intraparankimal lenfatikler üzerinden aksiller alana ve daha az olarak parasternal internal mammarian alana yönelir. Sadece aksillaya drenaj % 80-97, hem aksilla hem mammaria interna lenf nodlarına drenaj % 20-25 oranda ve sadece mammaria interna lenf nodlarına akım ise % 3-6 oranında gerçekleşmektedir **(16)**. Aksiller bölgede pektoral minör kası komşuluğuna göre gruplandırılan 20-40 adet lenf nodu vardır. Aşağıdan yukarıya doğru, Level I; alt grup lenf nodları pektoral minör kasının laterali ve aşağısında, Level II; orta grup lenf nodları pektoral minör kasının arkasında, Level III; üst grup lenf nodları ise pektoral minör kasının yukarısındaki lenf nodlarını kapsamaktadır. Her türlü akım rotasında lenfatiklerin sonlanacağı en uç nokta, solda torasik duktus, sağda ise sağ

lenfatik trunkustur. Ancak, bunların dışında iki aksesuar yol mevcuttur. Lenfatik akım bu yollar üzerinden direkt olarak Level III lenf gangliyonlarına drene olabilir. Bunlardan birincisi transpektoral yoldur. Memenin lenfatikleri pektoralis majör kasını penetre ederek pektoralis majör ve pektoralis minör kasları arasındaki lenf gangliyonlarına (Rotter grubu), buradan da Level I ve II'yi atlayarak Level III lenf gangliyonlarına drene olur. İkinci aksesuar yol ise retropektoral yoldur. Retromammarian bursa içerisindeki lenfatik kanallar pektoral fasya üzerindeki lenfatikler ile anastomoz yaparlar ve pektoralis majör kasını penetre ederek torakoakromial arter eşliğinde Level II grubu lenf gangliyonlarına ulaşırlar. Daha önce vurgulandığı üzere memenin cildinde yer alan lenfatik kanallar, gövdenin tüm ön duvarının cildinde yer alan lenfatik kanalların bir komponentidir. Bu lenfatikler karşı memenin cilt lenfatikleri ile de ilişkilidir. Bütün bu lenfatik bağlantılar nedeniyle, umblikus seviyesinin üzerinde kalan bölgedeki cildin lenfatik drenajı aksiller bölgeye doğrudur **(17).** *(Resim 2)*



Resim 2. Memenin Lenfatik Drenajı

2.2. Memenin fizyolojisi

Tam bir meme gelişimi için birçok hormon gereklidir. Bu hormonların en önemlileri östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonudur. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümoral kontrolündedir **(18).** Östrojenler meme kanallarının çoğalmasından, progesteron lobül ve alveollerin gelişmesinden sorumludur. Gebelik boyunca doğuma kadar prolaktin düzeyleri sürekli artar. Prolaktin ile birlikte yüksek

düzeydeki östrojen ve progesteron etkisiyle memedeki lobuloalveolar gelişim tamamlanır. İnsan meme dokusu morfolojik olarak 4 tip olarak sınıflandırılmıştır. Tip 1 lobüller, 6-11 duktülden oluşmakta ve puberte öncesi görülmektedir. Tip 2 lobüllerde ise daha fazla duktül bulunmakta ve tip 2 lobüller pubertede oluşmaktadır. Nullipar kadınların inaktif meme yapısını temsil edir. Tip 3 lobüller ise 80'e kadar duktülden meydana gelir ve gebelikte oluşur. Tip 4 lobüller, laktasyondaki memeyi karakterize eder ve hiçbir zaman nullipar kadınlarda bulunmaz **(20)**.

2.3. Memenin yaygın görülen benign hastalıkları

2.3.1. Fibrokistik Değişiklikler:

Fibrokistik değişiklikler memenin en sık rastlanan lezyonudur. Fibrokistik değişiklikler; hem makro ve mikro kistleri hem de adenozis, atipili ya da atipisiz epitelyal hiperplazi, apokrin metaplazi, radyal skar ve papillom gibi solid lezyonları içerir. Ancak patolojik olarak üç predominant morfolojik özelliğe sahiptirler. Bunlar; kist formasyonu, fibrozis ve adenozistir. Fibrokistik değişiklikler düzgün ve hareketli, baskı uygulanınca ezilebilir asemptomatik kitle oluşturabilir lezyonlardır. Fibrokistik değişikliklere sıklıkla ağrı hassasiyet ve bazen de meme başı akıntısı eşlik edir. Meme ağrısı klinik pratikte en çok karşılaşılan sorunlardan biridir **(21, 22)**. Birçok olguda rahatsızlık kistin büyüme eğiliminde olduğu siklusun premenstruel fazında gelişir. Memedeki kitlenin hızla ortaya çıkması veya kaybolması sıktır. Kitleler çoğu zaman çok sayıda veya her iki memede ortaya çıkar ve pek çok hasta memede geçici kitle

veya siklik meme ağrısı öyküsü verir. Ağrı bir kadranda ya da diffüz olabilir. Aksilla ya da kola yayılabilir. Fizik muayenede hastaların yaklaşık yarısında yaygın nodülarite artışı vardır (**23).** Kistik değişiklikler olan kadınlar klinik bulgularla kanserden kolayca ayırt edilemeyen bir fibrokistik kitleye sahip olabilir. Yaşına uygun radyolojik tetkik ile başlanmalıdır. Ultrasonografi kitlenin solid ya da kistik olup olmadığının anlaşılmasında ilk tercih edilecek yöntem olmalıdır Memenin kompleks kistik kitlelerinden biyopsi yapmak için; ince iğne aspirasyonu, kor biyopsi veya cerrahi biyopsi teknikleri kullanılabilir. Kanlı aspirat geldiyse sitolojik inceleme yapılmalıdır. Eğer lezyon, ultrasonografide kesin solid komponent içeriyorsa ya da küme yapmış mikrokalsifikasyon, kenar düzensizliği ya da yapısal deformasyon gibi şüpheli mamografik bulgulara sahipse öncelikle ince iğne aspirasyonu yerine kor biyopsi uygulanmalıdır. Fibrokistik değişiklikler memenin gelişimindeki normal sürecin bir parçasıdır ve iyi bir klinik meme muayenesi ve yaşa uygun mamografik tarama ya da semptomlara yönelik görüntüleme yöntemlerinden başka tedavi gerektirmez **(24)**.

2.3.2 Fibroadenom

Fibroadenom (FA) memenin en sık gözlenen benign tümörüdür. Asemptomatik kadınların % 25'inde mevcuttur. Sıklıkla 15 ile 35 yaşları arasında görülürler. Basit FA'lar glandüler doku yanında stromal doku da içeren benign solid tümörlerdir. FA'ların etyolojisi bilinmemektedir, fakat üreme çağında görülmesi, hamilelik ve östrojen tedavisinde çapının artması,

menapozda genellikle gerilemesi etyolojisinde hormonal bir ilişkinin olduğunu düşündürmektedir **(25).** FA'daki epitelyal hücrelerden nadirde olsa Lobüler Karsinoma İnsitu, Duktal Karsinoma İnsitu ve İnfiltratif Duktal Karsinoma gelişebilir. En sık gözlenen karsinom lobüler karsinomdur ve sıklıkla 42-44 yaşlarda görülürler **(27).**

2.3.3.İntraduktal Papillom

Memenin papiller neoplazileri, duktal sistem içerisinde benign, atipik ve malign birçok alt türleriyle birlikte, bir dizi makroskopik ve mikroskopik lezyon grubunu kapsamaktadır. Özellikle areolaya yakın ya da başka bir deyişle major süt kanallarında lokalize olan soliter papillomlarda ana semptom, patolojik meme başı akıntısıdır. Tek memede, tek bir kanal sisteminden gelen, spontan nitelikte, çoğunlukla da seröz, serönjinöz veya hemorajik akıntılar "patolojik" nitelik olarak kabül edilmektedir **(28).** Soliter intraduktal papillomlar, gerçekte çok nadir lezyonlar değildir. Hemen her yaş grubunda gözlenmekle birlikte, sıklıkla 40-55 yaşlarında görülürler. Daha yaşlı hasta grubunda, tek bir genişlemiş duktal segmentte birkaç ayrı papillom görülebilmektedir. Bilateral görülme sıklığı oldukça düşüktür **(29).**

2.4. Mastitler

Mastit terimi genel olarak meme dokusunun bir bölümünün veya tamamının çeşitli nedenlerle oluşan inflamasyonunu tarifler. Meme, anatomik olarak vücudun dış yüzeyinde yerleşmesi, süt sekresyonu sırasında

mikroorganizmalar için mükemmel bir besiyeri oluşturması ve emzirme sürecinde sürekli bir travmaya maruz kalıyor olması nedenleri ile inflamatuar olaylara açık bir organdır **(1, 3)**. Memenin inflamatuar lezyonları ile 18-50 yaşları arasında sık karşılaşılmakla birlikte doğum sonrası dönem dışında olağan değildirler. Mastitler çeşitli kaynaklarda çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Emzirme dönemiyle olan ilişkisine göre puerperal - nonpuerperal, başlangıç kaynağına göre intrensek (meme parankim anomalileri) - ekstrensek (deri, torasik kavite gibi komşu yapılardaki bir enfeksiyona sekonder) veya patolojik etken göz önüne alınarak enfeksiyöz-nonenfeksiyöz ve malign mastit şeklinde de sınıflandırılabilmektedirler. Mastitlerin sınıflandırmaları *Tablo 1*'de gösterilmiştir **(1)**. Meme dokusundaki inflamasyon, basit mastitten inflamatuar meme kanserine dek uzanan geniş bir aralıkta bir çok hastalığın klinik bulgusunu taklit edecek şekilde karşımıza çıkabilir. Detaylı sorgulanmış bir hasta hikayesi ve bazı klinik özellikler tanı koymaya oldukça yardımcıdır. Memede sık görülen inflamatuar lezyonlar için ayırıcı tanıda yol gösterebilecek ipuçları *Tablo 2*'de gösterilmiştir **(4)**. Mastitlerde tedavi ilkesi genel olarak etyolojik faktör olduğu düşünülen etkene spesifik tedavinin uygulanması esasına dayanır.

Tablo 1. Mastitlerin Sınıflaması

1. Enfeksiyöz Mastit:
   - Basit Mastit (Laktasyonel-Nonlaktasyonel)
   - Komplike Mastit
     - -Apse
     - -Akıntılı Sinüs
     - -Enfekte Kist
     - -Enfekte Galaktosel
   - Spesifik Mastit
     - -Tüberküloz Mastit
     - -Fungal Mastit

2. Non Enfeksiyöz Mastit:
   - Duktal Ektazi/ Periduktal Mastit
   - Plazma Hücreli Mastit
   - Granülomatöz Mastit
   - Diyabetik Mastopati
   - Radyasyon Mastiti
   - Sekonder Mastit
     - -Vasküler Hastalıklar
     - -Kollajen Yapı Bozuklukları
     - -Post-travmatik Yağ Nekrozu
     - -Yabancı Cisimlere Bağlı Mastit

3. Malign Mastit:
   - İnflamatuar
   - Meme Kanseri
   - Malign Apse

Tablo 2. Memede sık görülen inflamatuar değişiklikler ve ayırıcı tanı için ipuçları.

Tanı	Tanı için ipuçları
Laktasyonel mastit	-Sıklıkla emziren kadınlarda -Emzirme dönemleri dışında nadir
Granülomatöz mastit	-Akut başlangıçlı -Ayırıcı tanı için histopatolojik inceleme ve kültür -Genellikle doğurganlık çağındaki genç kadınlarda, emzirme dönemleri dışında
Plazma hücreli mastit	-Sıklıkla gebelikle ilişkili
Yağ nekrozu	-Ağrısız -Genellikle travma ile ilişkili
Meme enfarktı	-Genellikle gebelik sırasında veya erken postpartum dönemde
Subareolar meme apsesi	-Premenapozal genç kadınlarda emzirme dönemleri dışında -Subareolar lokalizasyonlu -Tekrarlama eğilimi
Dermatit	-Kırmızı renkli ve kaşıntılı -Paget hatalığı ile karışabilir
Paget hastalığı	-Meme başında pullu bir görünüm vardır -Sıklıkla dermatit düşünülerek tedaviye başlanır fakat bu tedaviye cevap vermez
İnflamatuar karsinom	-Memede hızlı gelişen büyüme, endürasyon ve portakal kabuğu görünümü

2.4.1. Laktasyonel Mastit

Tüm dünyada en sık görülen mastit şeklidir ve görülme sıklığı %2.6-33 arasında değişmektedir. Emzirme sırasında herhangi bir zamanda görülebilmekle birlikte sıklıkla erken postpartum dönemde görülür. Laktasyonel mastit, sıklıkla memede lokalize ağrı, şişlik, kızarıklık gibi klasik inflamasyon bulgularıyla ortaya çıkmakla birlikte ateş, halsizlik ve sepsis bulguları ile daha ciddi bir tablo olarak da karşımıza çıkabilir. Genellikle tek taraflıdır ve her iki memede eşit sıklıkta görülür **(30).** Klasik olarak laktasyonel mastit gelişiminin en sık nedeni süt stazıdır. Meme başında emzirmeye bağlı oluşan çatlak veya yaralar mastit gelişimi için erken farkedilebilecek bir risk faktörüdür. Laktasyonel mastitin tedavisi için ilk yapılması gereken, varsa emzirme tekniğindeki yanlışlıkları düzeltmektir. Mastit sırasında dikkat edilmesi gereken diğer önemli bir nokta ise emzirmenin bırakılmaması hatta daha sık aralıklarla emzirilmesi gerektiğidir. Çeşitli nedenlerden dolayı mastit sırasında emzirme işlevi yapılamıyorsa memedeki süt mutlaka yardımcı yöntemlerle boşaltılmalıdır **(31, 32)**.

2.4.2. Periduktal Mastit

Genel olarak nadir görülmekle beraber laktasyonel olmayan mastitlerin büyük bir çoğunluğundan sorumludur. Duktal ektaziye benzeyen fakat daha sonra ayrı bir antite olduğu anlaşılan periduktal mastit, klinik olarak periareolar inflamasyon ve apse gelişimi ile karakterizedir. Ortalama görülme yaşı 32 (19-48)'dir Olgular genellikle doğurganlık çağında ancak laktasyonda olmayan

kadınlardır **(4)**. Periareolar inflamasyona bağlı areola etrafında hissedilen ağrı en sık karşılaşılan şikayettir ve hastaların hemen hemen hepsinde mevcuttur. Muayenede ele gelen kitle saptanabilir, meme başından pürülan akıntı sık karşılaşılan bir bulgudur. Meme başı retraksiyonu, apse, meme cildinde fistüller diğer görülebilecek bulgulardır **(33)**. Tanıda klinik bulgular dışında radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik yöntemler kullanılmaktadır. Malignite ayırıcı tanısında histopatolojik değerlendirme önemlidir. Periduktal mastit histolojik olarak dilate olmayan subareolar duktusların etrafında aktif inflamasyon ile karakterizedir ve mikrobiyolojik incelemelerde de sıklıkla etken mikroorganizma üretilebilmektedir **(2)**. Tedavide inflamasyon ön planda ise antibiyotik ve anti-inflamatuar ilaçlar ilk tercihtir. Apse eşlik ediyor ise drene edilmelidir. Eğer klinik durumda değişme olmuyorsa altta yatan bir malignite olasılığı her zaman akılda bulundurulmalı, nüks hastalık durumunda ise eksizyon veya subareolar diseksiyon gibi daha agresif cerrahi seçenekleri gündeme gelmelidir **(34)**.

2.4.3. Tüberküloz Mastit

İlk olarak 1829 yılında Sir Astley Cooper tarafından tanımlanan meme tüberkülozu (meme dokusu, dalak ve çizgili kas dokuları gibi tüberküloz basilinin yaşaması ve çoğalmasına direnç gösterdiği için) akciğer dışı organ tüberkülozunun nadir görülen bir formudur. Tüm meme hastalıkları içerisindeki insidansı %0.1 iken, gelişmekte olan ülkelerde cerrahi olarak tedavi edilen meme hastalıklarının yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır. Afrika ve Hindistan başta olmak üzere tüberkülozun hala yaygın olduğu ülkelerde daha sık görülmektedir.

Ülkemizde ise nadir görülmekle birlikte, zaman zaman yapılan çalışmalar olgu sunumları şeklinde yayınlanmaktadır. Meme tüberkülozu üreme çağındaki kadınlarda, 21-30 yaşları arasında daha sıktır. Hastalık 6 aylıktan 84 yaşına kadar olan çok geniş bir yaş aralığında bildirilmiştir ancak ergenlik öncesi ve yaşlılarda nadiren görülür. Nadiren ileri yaş erkeklerde de görülebilir Tüberküloz mastiti, primer veya sekonder olabilir. Hastada meme dışında sıklıkla akciğer olmak üzere bir odak mevcut ise sekonder tüberküloz mastiti adını alır. Tüberküloz enfeksiyonu primer odaktan memeye hematojen, lenfatik veya komşuluk yoluyla yayılarak memede sekonder enfeksiyona neden olur. Ancak olguların yaklaşık %50'sinde meme dışında başka odak tespit edilemez ve bu olgular primer meme tüberkülozu olarak kabül edilir. Primer meme tüberkülozu, derideki abrazyon veya meme başındaki açık duktuslardan enfeksiyonun doğrudan edinilmesi şeklinde olabilir. Lezyon genellikle tek taraflıdır ve her iki meme eşit oranda tutulur. Muayenede sıklıkla santrale veya sağ üst kadrana yerleşmiş ağrılı veya ağrısız olabilen kitle saptanır. Lezyon irregüler, sert, fikse olabilir ve meme kanserini taklit edebilir Meme görüntüleme yöntemleri tanı koymaktan çok lezyonun karakterini ve yayılım derecesini göstermede etkilidir **(35-40).** Meme tüberkülozu tanısı basilin mikrobiyolojik olarak gösterilmesi ve/veya histopatolojik olarak nekrozlu granülomatöz iltihabın saptanması ile koyulur. Ancak basilin izolasyonu zordur. Tanıda en önemli adım, olgunun meme tüberkülozu olabileceğinin düşünülmesi ve klinik ile sitolojik bulguların birlikte değerlendirilmesidir**(41).** Tüberküloz mastitin tedavisinde akciğer tüberkülozunda uygulanan medikal tedavi protokolleri uygulanır. Bu protokole göre 2 ay dörtlü

(izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol), daha sonra 4 ay ikili (izoniazid ve rifampisin) olmak üzere 6 ay boyunca standart anti-tüberküloz tedavi verilir. Tıbbi tedaviye yanıt tam değilse cerrahi tedavi (soğuk apse drenajı, rezidüel kitlenin çıkarılması) uygulanabilir. Basit mastektomi ancak komplike, malignite ekarte edilemeyen veya yaygın ağrılı, ülseratif kitle mevcudiyetinde düşünülmelidir **(42-43)**.

2.4.4. Sarkoidozda Meme Tutulumu

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, sıklıkla genç erişkinlerde görülen, hiler lenfadenopati, akciğer infiltrasyonu, göz ve deri lezyonları saptanan ve non-kazefiye granülomlarla seyreden multisistemik bir hastalıktır. Ayrıca sinir sistemi, kalp, böbrek, karaciğer, lökomotor sistem tutulumları tanımlanmıştır. Meme tutulumu ise oldukça nadirdir. İlk olarak 1921'de Stanberg tarafından sistemik sarkoidozu olan bir olguda meme tutulumu tanımlanmıştır. Sarkoidozda meme tutulumu ile ilgili olgu sunumları incelendiğinde ortalama görülme yaşı 43 (18-71) olarak gözlenmiştir. Memede granülomatöz inflamasyon saptanan olgularda sarkoidoz ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmelidir. Çalışmalarda sarkoidoz ayırıcı tanısı için akciğer grafisinin değerlendirilmesinin yeterli olduğu belirtilmekle beraber arada kalınan olgularda tüberkülin deri testi ve kanda ACE (anjiotensin converting enzim) düzeyleri bakılabilir. Sarkoidoz olgularında tüberkülin deri testine %30-70 cevapsızlık saptanırken, ACE düzeylerinde %30-80 yükselme saptanır. Sistemik sarkoidoz olgularında tedavi protokolleri tartışmalıdır, zira sarkoidozda spontan remisyon sıktır. Ancak kronik ve sinsi

seyreden olgularda hastalık hayatı tehtid eden akciğer fibrozisi ile sonuçlanabilir. Meme tutulumunda az sayıda olgu sunumu olmakla beraber bu vakalarda cerrahi eksizyon sıklıkla önerilmiştir. **(44-46).**

2.4.5. Granülomatöz Mastit(GM)

GM; memenin nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen, benign, kronik inflamatuar bir lezyonudur. İlk kez 1972 yılında Kessler ve Woolloch tarafından tanımlanmış olup, 1977 yılında Cohen tarafından 5 olgudan oluşan bir seriyle detaylandırılmıştır **(5,6)**. GM spesifik ve non spesifik olmak üzere ikiye ayrılır. Non spesifik GM'e idiopatik granülomatöz mastit (İGM) veya granülomatöz lobüler mastit de denilmektedir **(8)**. Spesifik GM; tüberküloz, sarkoidoz, Wegener granülomatozisi, dev hücreli artrit, Eritema nodosum(EN), poliarteritis nodosum, yabancı cisim reaksiyonu, sifilis, parazitik veya mikotik enfeksiyonlarla beraber görülür*(Resim 3).*



Resim 3. GM'e eşlik eden EN (Fotoğraf: Dr. M.AKIN, Dr. M.SEYİDOV).

Memenin histopatolojik olarak tanımlanmış inflamasyonları içerisinde kronik granülomatöz inflamasyon, olguların %24'ünü oluşturur **(8, 47)**. *Tablo-3*'de memede granülomatöz inflamasyon yapan nedenler gösterilmiştir **(48)**. GM benign bir durum olmasına rağmen klinik ve radyolojik olarak kanseri taklit edebilir. Uzun süre takip gerektirmesi ve % 50'lere varan nüks oranlarıyla seyretmesi nedeniyle diğer mastitlerden ayırıcı tanısının yapılması da oldukça önemlidir **(8, 49)**. GM klinik olarak meme kanseri veya apse ile benzer bulgulara yol açabilir**.** Muayenede sıklıkla ele gelen, bazen hassas olan kitle saptanabilir. Ayrıca ciltte hiperemi, ülserasyon, çekilme ve cilt fistülleri saptanabilir (*Resim 4-5).*



Resim 4. Sağ meme Granülomatöz Mastit (Fotoğraf: Dr.M.AKIN, Dr.M.SEYİDOV)



Resim 5. Sol meme Granülomatöz Mastit (Fotoğraf: Dr.M.AKIN, Dr.M.SEYİDOV)

Ateş gibi sistemik semptomlar genelde görülmez. Her iki memede sıklığı aynıdır. Lezyon genellikle tek taraflı olup, bilateral tutulum saptanan olgular bildirilmiştir **(8, 50-52)**.

Tablo 3. Memede granülomatöz inflamatuar reaksiyon sebepleri

Enfeksiyon	
	Mikobakterium Tuberkülozis
	Bakteriyel enfeksiyonlar (Brusella, vb)
	Blastomikozis
	Kriptokok
	Histoplazmozis
	Aktinomiçes
	Filaryal
	Enfkesiyon
	Korinabakterium
Otoimmün Hastalıklar	
	Wegener Granülomatozisi
	Dev Hücreli Artrit
	Yabancı Cisim Reaksiyonu
Duktal Ektazi	
	Plazma Hücreli Mastit
	Subareolar Granüloma
	Periduktal Mastit
Diabetes Mellitus	
Sarkoidoz	
Yağ Nekrozu	
İdiopatik	

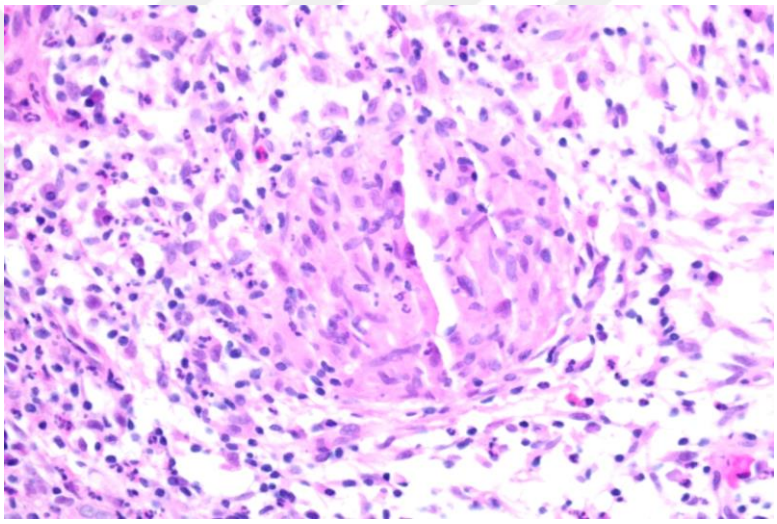
2.4.5.1.İdiopatik Granülomatöz Mastit

İdiopatik granülomatöz mastit (İGM) memenin benign, kronik inflamasyon ile seyreden bir hastalığıdır. İGM tanısını koyabilmek için histolojik

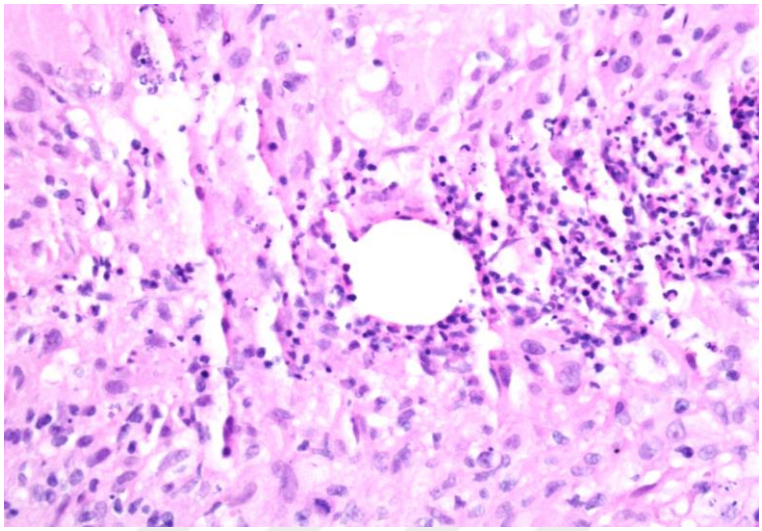
olarak granülom oluşturan inflamasyonun olması, ancak bu inflamasyonun tüberküloz ve mantar gibi enfeksiyöz ajanlara veya sarkoidoz gibi sistemik granülomatöz bir hastalığa bağlı olmadığının ispatlanması gerekir **(8)**.

Etyoloji: İGM'in etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hormonal dengesizlik, otoimmünite, bilinmeyen mikrobiyolojik ajanlar, sigara, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi birçok faktör etyolojide gözterilmiştir **(8)**. İGM'in genellikle 50 yaş altında görülmesi ve sıklıkla yakın zamanda bir doğum veya emzirme hikayesinin olması etyolojide bu faktörlerin suçlanmasına sebep olmuştur. Patofizyolojide bu süreçlerdeki hormon değişiklikleri, sekresyon ve inflamasyon sürecinin etkili olduğu düşünülmektedir. OKS'in de memede sekresyonu arttırarak etyolojide bir faktör olabileceği düşünülmektedir **(7).** Sigara etyolojide varsayılan faktörlerden biri dir ancak İGM ile arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır **(55)**. Günümüzde İGM'in otoimmün temellere dayandığına dair teori üzerinde oldukça fazla durulmaktadır. Literatürde steroid ve immünsupresif tedavilere iyi yanıt vermesi, cerrahi tedavi sonrası rekürrens görülen hastaların steroid tedavisine iyi yanıt vermesi, eritema nodozum veya artrit gibi meme dışı tutulumların eşlik ettiği hastaların bildirilmesi ve immünohistokimyasal çalışmalarda T-lenfosit baskınlığının gösterilmesi otoimmünite hipotezini destekleyen bulgular olarak belirtilmektedir. Mikrobiyolojik ajanlardan özellikle Corynebacterium türleri etyolojide suçlanmıştır ancak, Corneabacterium'un histolojik olarak zor gösterilmesi ve genellikle normal cilt florası ile kontaminasyon düşündürmesi nedeniyle etyolojide çok fazla incelenmemiştir **(7, 8, 47, 49, 53-55)**.

Patogenez: İGM patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte patogenezde farklı basamakların olabileceği düşünülmektedir. Basamaklardan biri birçok lobülü tutan ve reaktif lenfoplazmositik infiltrasyona yol açan nonspesifik lobülit olabilir. Lobüllerin harabiyeti sonucu bazen santral süpüratif nekrozla seyreden bir granülom formasyonu oluşmaktadır *(Resim 6).* Bu odakların çoğalması sonucu apseler gelişmektedir *(Resim 7).*

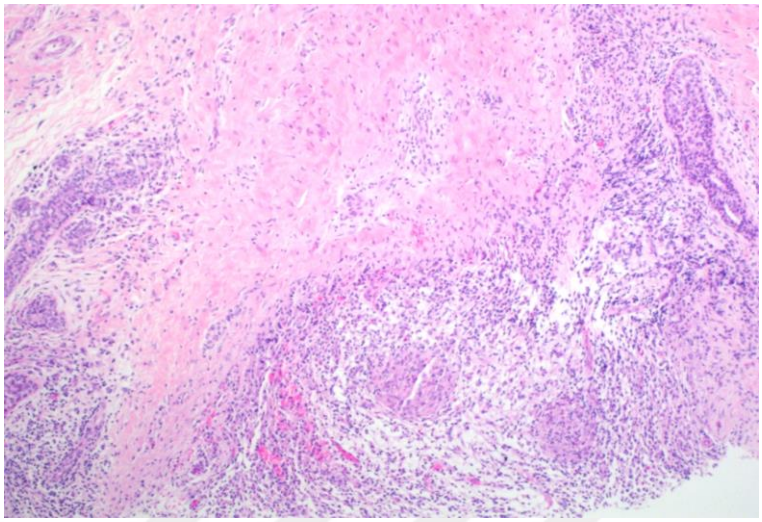


Resim 6. Granülomatöz lobüler mastit. Granülom formasyonu (H&E, x 400).



Resim 7. Granülomatöz lobüler mastit. Mikroapse odağı (H&E, x 400).

İGM ilk kez Kessler ve Wolloch tarafından tanımlandığında testis ve tiroid bezinde oluşan granülomatöz inflamasyona benzerliğine dikkat çekilmiştir **(5, 7)**. Patogenezde en akla yatkın teori olarak non puerperal sekresyonla başlayan bir süreç tanımlanmıştır. Bu sekresyonun ve inflamasyonun sebebinin östrojen-progesteron oranının sapmasıyla meydana gelen bir hormonal dengesizlik ve hiperprolaktinoma olabileceği düşünülmektedir. İntraduktal olarak biriken proteinden zengin sekresyon ile duktal ektazi oluşur. Duktusların perforasyonu ve sekresyonun stromal hücreler ile teması sonrasında sürekli inflamasyon meydana gelir *(Resim 8).*



Resim 8. Granülomatöz lobüler mastit. Duktosenrtik inflamasyon paterni(H&E, x 100).

Sekresyonun birikmesi, duktal ektazi, galaktoporitis (intraduktal inflamasyon) ve kronik granülomatöz mastit patofizyolojik süreçlerin basamaklarıdır. **Lobüllerden ekstravaze olan sekresyona karşı otoimmünitenin bu olaya yol açtığı düşünülmektedir (8, 53, 54)**.

Klinik: Klinik olarak genellikle tek memede ağrılı veya ağrısız kitle, sertlik, renk değişikliği, kronik vakalarda sık gözlenen lezyon yüzeyindeki ciltte oluşan fistüllerden akıntı, apse, ülserasyon, şeklinde bulgu verir ve kansere benzer şekilde memede kitle formasyonu, deformasyon, meme başında retraksiyon, meme başı akıntısına yol açabilir **(3).** Bazı hastalarda superenfeksiyon olmamasına rağmen akut enfeksiyonu düşündüren lokal ısı artışı, hiperemi, hassasiyet bulguları ile enfeksiyöz bir hastalık görünümü de oluşturabilir. Nadiren aksillada palpabl lenf nodları saptanabilir **(55, 56)**.

Tanı: İGM'li hastalar tanı konulmadan önce uzun süreli bir hastalıklı dönem hikayesine sahiptir. Bunun nedeni basit mastitin toplumda daha sık

karşılaşılan bir durum olması ve yeterli deneyime sahip olmayan hekimler tarafından klinik tablonun basit mastit olarak yorumlanıp medikal tedavi başlanmasıdır. Klinikte memede saptanan bu inflamatuar görünüm her ne kadar basit mastite benzer özellikler gösterse de, bu hastalara erken dönemde en basitten başlayarak ayırıcı tanı için tetkikler yapılması gerekir. İnflamatuar meme kanseri başta olmak üzere diğer hastalıkların ayırıcı tanıda dikkate alınması ve bu hastalıklara yönelik spesifik tanı araçlarının kullanılması önemlidir **(56, 57)**.

Ultrasonografi ve Dijital Mamografi: Otuzbeş yaşından küçük kadınlarda primer görüntüleme yöntemi olması, uygulama ve ulaşım kolaylığı nedeni ile Ultrasonografi *(*USG), görüntüleme yöntemi olarak GM'li hastaların tanı ve tedavi sonrası takip aşamalarında en çok kullanılan tetkiktir. İGM'de USG bulguları iyi tanımlanmıştır. Sıklıkla düzensiz sınırlı, heterojen hipoekoik kitle ve kitleyle devamlılık gösteren hipoekoik tübüler uzantılar şeklinde görülür. Gözlenebilen diğer bulgular, tek ya da çok sayıda tübüler ya da nodüler hipoekoik oluşumlar veya parankimal ekojenitede fokal azalma ve arkasında akustik gölgelenme içeren alanlardır. USG'de loküle koleksiyon, apse kavitesi, cilt, cilt altı dokuda kalınlaşma, interstisyel ödem, ödematöz yağ lobüllerine sekonder nodüler patern basit mastitte daha belirgin iken, İGM'de bu bulgular daha siliktir. GM'de mamografi bulguları nonspesifiktir. En sık spiküler uzanımları olan, genellikle mikrokalsifikasyon içermeyen, parankimal distorsiyona neden olmamış fokal asimetrik opasite şeklinde görülür. Fakat mamografi bulguları anlamsız olabileceği gibi çok sayıda küçük veya büyük kitleler, fokal asimetrik dansite veya malignite yönünden şüpheli lezyon şeklinde

de olabilir **(58-60).**

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): GM'in değerlendirmesinde MRG ile ilgili oldukça az çalışma bulunmaktadır. Tanımlanan olguların MRG incelemelerinde çevresel kontrastlanma gösteren lezyondan, irregüler heterojen hiperintens lezyonlara kadar değişen görünüm özellikleri olabileceği belirtilmiştir. Bu görünüm özelliklerinin farklı evrelerdeki inflamatuar süreçten kaynaklanabileceği düşünülmektedir. MRG ayırıcı tanıda aktif lezyonları göstermek ve lezyonların boyutlarını belirlemek için kullanılabilir ancak neoplastik süreç ile etkin inflamatuar süreci ayırt edememektedir **(61).**

Biyopsi Yöntemleri:

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB): Ucuz, pratik, komplikasyonları az spesifisite ve sensitivitesi yüksek bir yöntemdir ancak alınan doku sınırlı ve genellikle hücresel düzeyde olduğu için GM'te inflamatuar hücrelerin saptanması dışında tanıda etkin değildir.

Kor Biyopsi (Tru-Cut Biyopsi): Genellikle 14-18 gauge kesici iğnelerle yapılan, doku örneği elde edilen, açık cerrahi biyopsiye kıyasla daha az travmatik ve daha az skar dokusu bırakan bir yöntemdir. İİAB'ye göre histolojik tanı yetersizliği oranı daha düşüktür **(62).** GM'te en çok tercih edilen ve tanı koyduran doku örnekleme tekniğidir.

Vakum Destekli Biyopsiler: Şüpheli küçük meme lezyonlarının tanısında giderek artan sıklıkta kullanılan bir biyopsi yöntemidir. Diğer perkütan biyopsi sistemlerine göre daha büyük doku örnekleri elde edilmekte ve lezyonlar bazen tamamen çıkarılabilmektedir **(63).** Pahalı olması ve GM'te hastalıklı alanın vakum

ile aspire edilemeyecek kadar büyük olması kullanım alanını sınırlamaktadır.

İnsizyonel Biyopsi: Özellikle apse eşlik eden olgularda, cerrahi drenaj esnasında apse duvarından insizyonel biyopsi yapılabilir. Ancak bunun dışında kullanım alanı sınırlıdır.

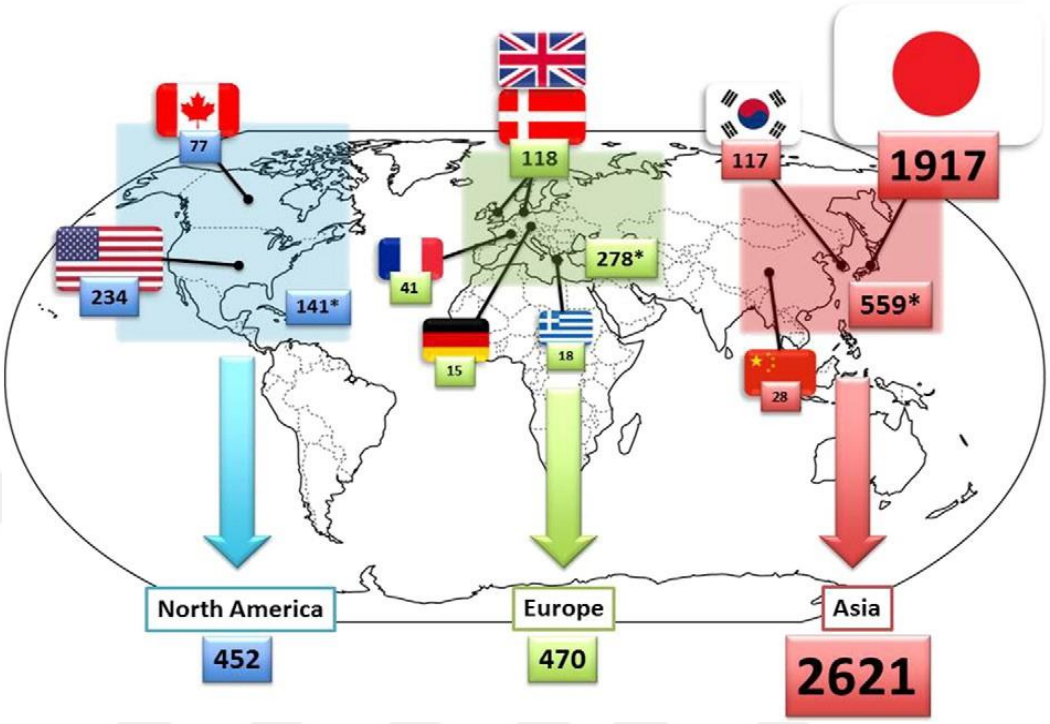
Eksizyonel Biyopsi: Biyopsi yöntemleri içinde en travmatik, en pahalı, takibi en zor olan yöntemdir **(62).** Benign patolojilerde eş zamanlı tedavi olanağı sunmakla beraber GM olgularının sıklıkla malignite ile karışması ve ayrıca yeterli tedavi edilmediği takdirde nükslere davetiye çıkarması nedeni ile tanı amacıyla ilk sırada tercih edilmemelidir.

Patoloji: Granülomatöz inflamasyon, kronik inflamatuar reaksiyonun farklı bir paterni olup, aktive makrofajların fokal toplanması ile karakterizedir. Granülom; mikroskopik olarak epitelyal benzeri hücrelere transforme olan aktive makrofaj toplulukları ve çevresindeki mononükleer hücrelerin (lenfositler ve nadiren plazma hücreleri) oluşturduğu kronik inflamasyon odağıdır. Sıklıkla granülomun periferinde veya merkezinde epiteloid hücreler birleşerek dev hücreler oluşturur. Bu dev hücreler etyolojik faktöre göre değişkenlik gösterir, nukleusları periferde yerleşmiş Langhans tipi veya yabancı cisim tipi dev hücre şeklinde olabilir**.** Histopatolojik incelemede izlenen granülomatöz inflamasyon bulguları, meme lobüllerine sınırlı, genellikle süpürasyonun da eşlik ettiği nekrotizan granülomlardır. Bu granülomlar, histiyositler, Langhans tipi dev hücreler, nötrofiller ve sayıca değişken olabilen lenfosit ve plazma hücrelerinden meydana gelir **(64, 65)**.

2.4.5.2. İgG$_4$ ilişkili hastalılkar ve İgG$_4$ ilişkili granulomatöz mastit

İgG$_4$–İH 21. Yüzyılın ilk yıllarında Japonya'da tanımlanmış olan, sistemik immün-aracılı bir hastalıktır. Hastalık İgG$_4$ içeren plazma hücrelerinin tutulan organlara patolojik olarak infiltrasyonuyla karakterizedir. İgG$_4$–İH yeni bir hastalık değildir, çünkü daha önceden bir veya hatta daha fazla organı içeren birçok hastalık tamamen ayrı hastalıklar olarak ele alınırken, şimdi İgG$_4$–İH sprektrumunun bir parçası olarak kabul edilmektedir. Mikulicz hastalığı, Küttner tümörü, Riedel tiroiditi ve Ormond hastalığı bunlara daha birçok hastalık içinden örnek olarak verilebilir **(66)**. Hamano ve ark., yüksek serum İgG$_4$ seviyelerini o zamanlar "sklerozan pankreatit" adı verilen, şimdi tip 1 (İgG$_4$ ilişkili) otoimmün pankreatit olarak bilinen spesifik bir organ tutulumuyla ilişkilendirmişlerdir. Kamisawa ve ark. , otoimmün pankreatitli hastaların pankreas dışında da organ tutulumu olabileceğinin ve böylece bunun daha önce tanımlanmamış bir sistemik hastalık olduğunun fark edilmesiyle, "İgG$_4$ ilişkili otoimmün hastalık" terimini kullanmışlardır **(67, 68)**. 2012 yılında uluslararası bir multidisipliner çalışma grubu, "İgG$_4$ ilişkili sistemik hastalık", "İgG$_4$ ilişkili sklerozan hastalık" veya "İgG$_4$ pozitif multiorgan lenfoproliferatif hastalık" gibi alternatif isimlerdense "İgG$_4$ ilişkili hastalık(İgG$_4$-İH) isminin kullanılmasını önermiştir **(69)**. İgG$_4$-İH ilk olarak pankreas ve tükürük bezlerinde tanımlanmış olsa da artık neredeyse her organda bildirilmektedir. Geniş serili hasta çalışmalarında epidemiyolojik ve klinik özelliklerle ilgili çok az veri vardır **(70-72)**. İgG$_4$–İH genellikle sık görülmeyen bir hastalık olarak addedilmektedir; ancak birçok hekimin bu tanıyı

bilmemesi nedeniyle hastalığın önemli derecede az tanı alıyor olması olasıdır. Yakın zamandaki bir çalışmada, 2009 yılında Japonya'da tahmini 8000 İgG_4–İH olan hasta olduğu bildirilmektedir, bu da Japon popülasyonundaki tahmini prevalansın 100.000'de 6 vaka olduğunu temsil etmektedir **(73).** *Resim 9* bildirilmiş İgG_4–İH vakaların coğrafik kökenini özetlemektedir **(74)**. Hastalığın Japonya'da mı sık görüldüğü yoksa Japon araştırmacıların bu konu üzerine daha fazla mı yayın yaptığı belirsizdir. Yazarlar ikinci açıklama üzerinde daha çok durmaktadır ve hastalığın artık neredeyse tüm ırksal ve etnik gruplarda görüldüğüne dikkat çekmektedir. Hastalığın epidemiyolojisi kesin olarak tanımlanamamıştır ve birçok bilgi boşluğu bulunmaktadır. Gözden geçirilen vakalarda ortalama tanı yaşı 61.4 yıldır. Sadece iki çalışmada ortalama tanı yaşı 50 yıldan daha az bulunmuştur ve sadece Nakazawa ve ark. tarafından yapılan çalışmada ortalama yaş 70 yıldan daha büyük olarak bildirilmiştir. Şimdiye kadar bildirilen vakalarda en genç tanı yaşı 14, en yaşlısı ise 88'dir **(75-77).**



Resim 9. İgG$_4$-İH olarak bildirilen olguların coğrafik dağılımı (Kuzey Amerika, Avrupa ve Asya, 2009).

İgG$_4$-İH, memede az görülmesine rağmen, vücutta birçok organda bulunmaktadır. Vücudun diğer bölgelerinde görülen İgG$_4$ ilişkili sklerozan hastalıklara ek olarak son zamanlarda birkaç benign meme lezyonları rapor edilmiştir. Serumda artan İgG$_4$ seviyesiyle ilişkili olan memenin İPT'ü, İgG$_4$ ilişkili sklerozan pankreatit ile benzerlikler gösterdiği görülmüş, Cheuk ve ark. İgG$_4$ sklerozan mastiti, İgG$_4$ ilişkili sklerozan hastalıkların yeni bir üyesi olarak tanımlamıştır. Granulomatöz lobüler mastit yakın döneme ait gebelik durumuyla ilişkisizdir; özellikle yaşlı kadınlarda oluşur ve artmış sayıda İgG$_4$ pozitif plazma hücreleri görülür. Lezyonların bu bahsedilen morfolojik spektrumuna ek olarak İgG$_4$ ilişkili olduğu görülmüştür. Memedeki diğer plazma hücrelerinden zengin

lezyonların patogenezinde İgG$_4$ pozitif plazma hücrelerinin yer aldığını varsayarak, plazma hücre mastiti, granülomatöz lobüler mastit, spesifik olmayan mastit, İPT gibi plazma hücrelerinden zengin, kitle yapıcı benign inflamatuar lezyonlar İgG$_4$ ilişkili sklerozan mastitin muhtemel üyeleri olarak araştırılmıştır.

İgG$_4$ ilişkili mastit (İgG$_4$ -İM) memenin İgG$_4$ ilişkili hastalıklarını (İgG$_4$-İH) tanımlamak için kullanılır. Diğer tüm İgG$_4$ -İH gibi malign koşulları taklit edebildiği ve diğer sistemik bulgularla birlikte bulunabileceği için klinik olarak önemlidir. Diğer organlardaki birçok vakanın aksine memede şimdiye kadar çok az sayıda İgG$_4$-İH bildirilmiştir. Bu İgG$_4$-İH mastiti vakalar da göz önüne alındığında kendi içinde hem klinik hem histopatolojik olarak muazzam bir heterojenite ve IGM ile çakışan birçok karakteristik özellik göze çarpmaktadır. Bu gözlem sonucunda İgG$_4$-İH'ın tuttuğu organa bağlı olarak birçok histolojik varyantı olduğu görülmektedir. Ayrıca, IGM'in kendi içinde heterojenik bir görünüme sahip olduğu ve henüz bir optimal tedavi protokolünün olmadığı bilinmektedir **(9, 70, 72, 78-88)** .

Diğer organlardaki birçok vakanın aksine memede şimdiye kadar çok az sayıda İgG4 -İH bildirilmiştir. Genel olarak GM tanısı almış hastaların tanı ve tedavisinde çelişkiler mevcut olup, nüks oranları fazladır. Literatürde ve ülkemizde bu konu ile ilgili kısıtlı sayıda çalışma ve literatür bilgisi mevcuttur. Bu yüzden, bu çalışmada İGM tanısı almış hastalarda dokudaki İgG$_4$ düzeyine göre steroid tedavisinin etkinliğini değerlendirmeyi amaçladık.

3.GEREÇ VE YÖNTEM

01 Ocak 2008 ve 01 Haziran 2017 tarihleri arasında GÜTF Genel Cerrahi Kliniğinde IGM tanısı almış, metil-prednisolon'un ilk hafta 1 mg/kg/gün başlanıp dozun haftada 0.1 mg/kg/gün'e kadar düşürülen 24-56 yaş arasındaki 55 hasta, Gazi Üniversitesi Etik Kurulunun (23/10/2018-497) onayı alınarak çalışmaya alındı. Hastalar gebelik, emzirme, sigara, OKS kullanımı, klinik bulgular, tanısal tetkikler, mikrobiyolojik ve histopatolojik özellikler, uygulanan tedavi yöntemi ve iyileşme sürelerine göre retrospektif olarak değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri olarak;

1. Histopatolojik olarak GM tanısı almış olması
2. Tanı aldıktan sonra steroid tedavisi almış olması (Metil – prednizolon)
3. Hastaların >18 yaş olması
4. Cerrahi eksizyon yapılmamış hastalar
5. Tanının tru-cut biyopsi ile konmuş hastalar
6. Bütün spesmenlerin %10'luk formaldehit ile fikse edilmiş olması
7. Bütün hastaların kadın olması

Çalışmadan dışlama kriterleri olarak;

1. Kayıtları tam olmayan hastalar
2. Takip süresi 3 aydan daha kısa olan hastalar
3. Takip ve Tedavi protokolüne uymayan hastalar
4. Tedavi öncesinde ve sonrasında Meme Ca tanısı almış hastalar

5. Cerrahi geçirmiş hastalar
6. Herhangi bir nedenle Kemoterapi almış ve göğüs kafesine Radyoterapi uygulanmış hastalar
7. Gebe hastalar

Bahsedilen kriterlere uymayan hastalar çalışma dışı bırakıldıktan sonra toplam 55 hasta ile çalışmaya devam edildi. Bu hastaların %10'luk formaldehit ile fikse edilmiş ve parafine gömülmüş spesmenleri ve lamları Doç. Dr. Güldal ESENDAĞLI tarafından analiz edilerek uygun bloklar seçilip boyama için hazırlandı.

3.1. İmmunohistokimyasal yöntem

%10'luk formaldehit solüsyonu ile tespit edilmiş doku örneklerini içeren ve H&E kesitlerden lezyonu en iyi temsil edecek şekilde seçilen parafin bloklardan 4 mikrometre kalınlığında hazırlanan kesitler, bir lamda iki olgu yer alacak şekilde, biyopsi numaraları belirtilerek pozitif şarjlı lamlara alınmıştır. Bu kesitlerde, Cell Marque Marker İgG_4 (MRQ-44) Mouse Monoclonal Primary Antibody ekspresyonunun belirlenmesi amacıyla otomatik immünhistokimya boyama yöntemi ile Ventana Benchmark XT kapalı cihazında boyama yapılmıştır. Pozitif kontrol olarak tonsil dokusu kullanılmıştır.

Uygulanan immünhistokimyasal boyama yönteminin aşamaları aşağıda sıralanmıştır:

1. Pozitif şarjlı lamlara 4 mikrometre kalınlığında doku kesitleri alınmıştır

2. Lamlar Ventana cihazına yerleştirilmiştir

3. İgG$_4$ EDTA buffer (Ph:8.0) içinde 30 dakika cihazda bekletilmiştir

4. Primer antikor inkübasyonu için İgG$_4$ cihazda 32 dakika bekletilmiştir

5. Renk vererek görüntülemeyi sağlamak için "Ultraview Universal Alkaline Phosphatase Red Detection Kit" kullanılmıştır

6. Ventana marka hematoksilen I ile zıt boyama tamamlanmıştır

7. Lamlar çeşme suyunda yıkanıp sırasıyla 2 dakika alkolde ve 2 dakika ksilolde bekletilmiştir

8. Lamlar entellan kullanılarak kapatılmıştır

Hastalar dokudaki İgG$_4$ düzeyine göre üç grupta incelendi *(Tablo 4).*

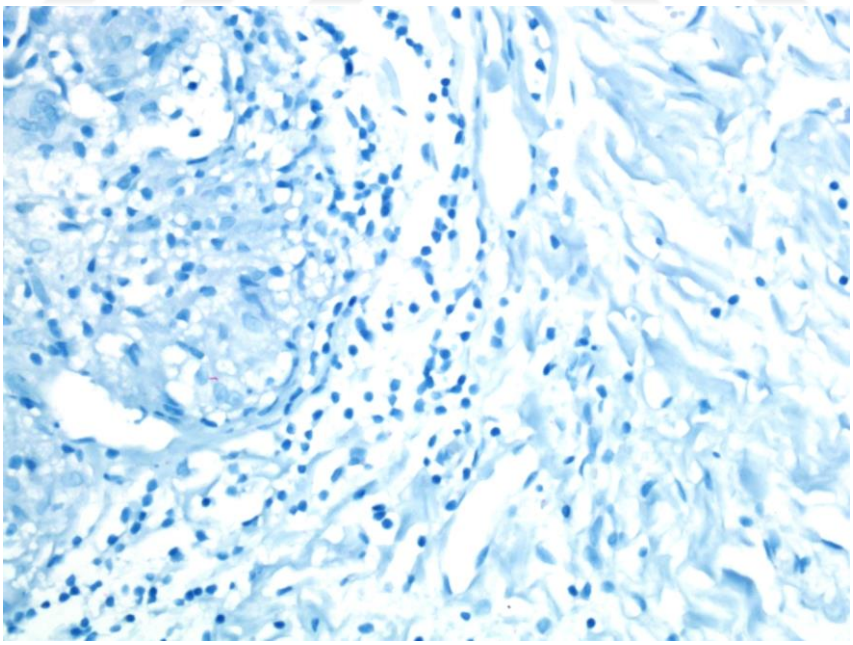
Tablo 4. Hastaların dokudaki İgG$_4$ düzeyine göre gruplara dağılımı.

	n (%)	Steroid tedavisi alanlar n (%)
Grup 1	9 (% 16.3)	9 (100.0)
Grup 2	23 (% 41.8)	23 (100.0)
Grup 3	23 (% 41.8)	23 (100.0)
Total	55 (100.0)	55 (100.0)

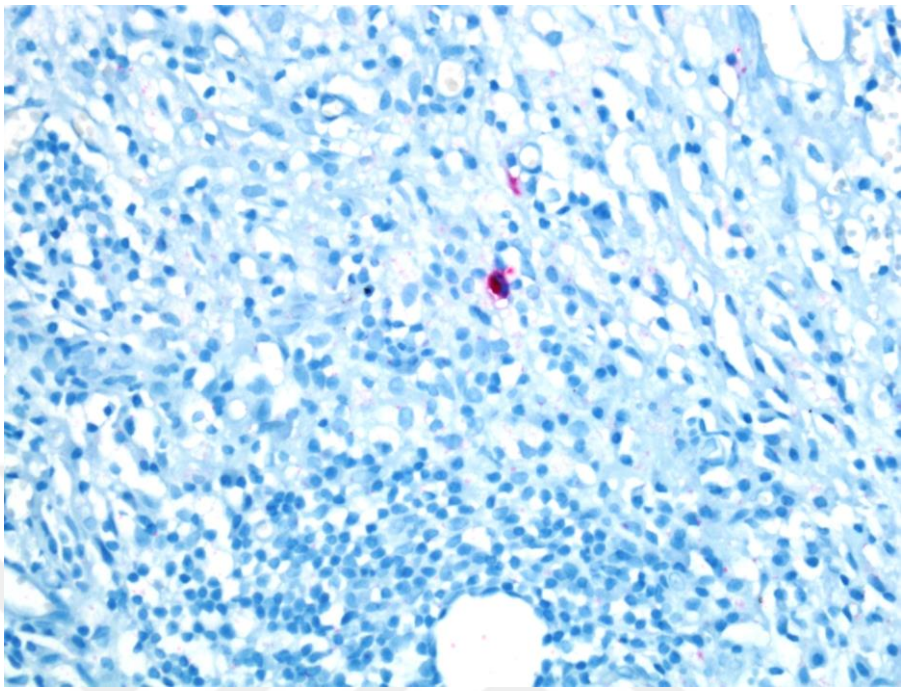
Grup 1: Dokuda $İgG_4$ negatif (mikroskopik 10 büyük büyütme alanında $İgG_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin olmaması, x 400) (Resim 10).

Grup 2: Dokuda $İgG_4$ seyrek ve az sayıda (mikroskopik 10 büyük büyütme alanında 10'dan az $İgG_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin olması, x400)(Resim 11, 12).

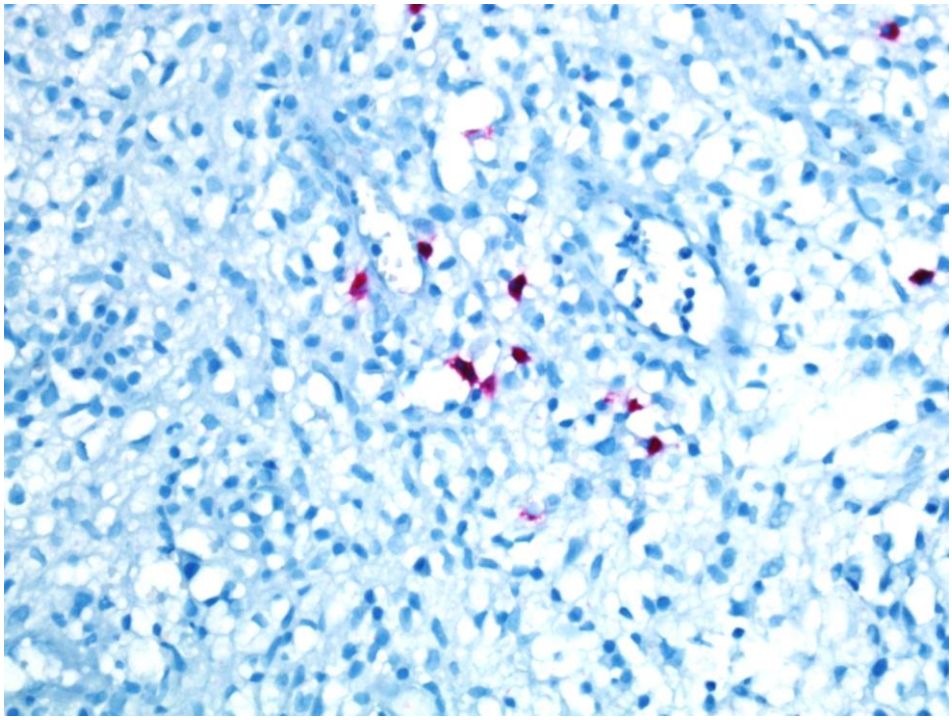
Grup 3: Dokuda $İgG_4$ yer yer ve çok sayıda (mikroskopik 10 büyük büyütme alanında 11 ve üzeri $İgG_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin olması, x 400) (Resim 13, 14).



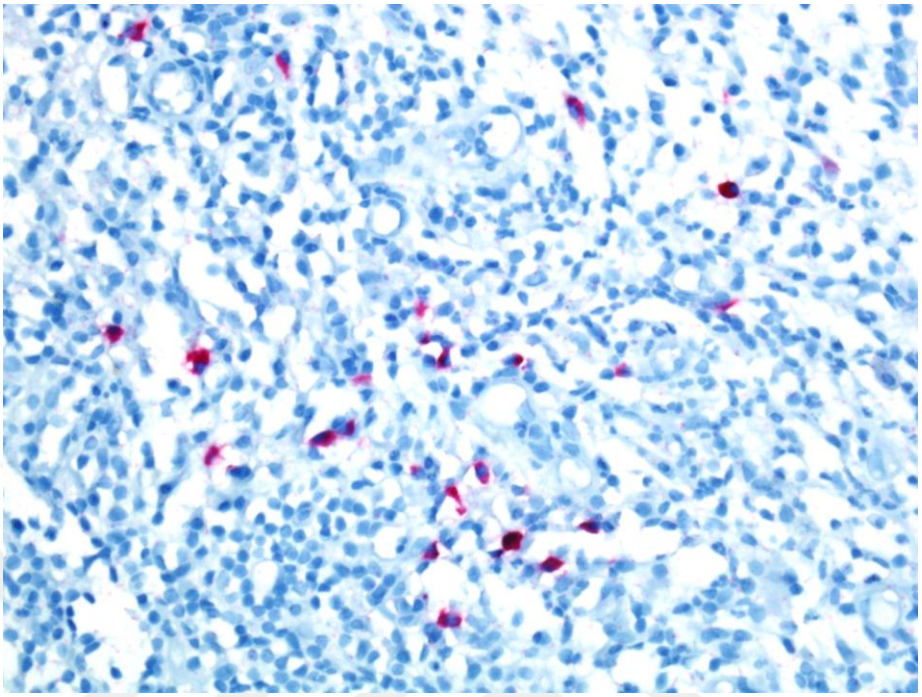
Resim 10. $İgG_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin olmaması (Grup 1).



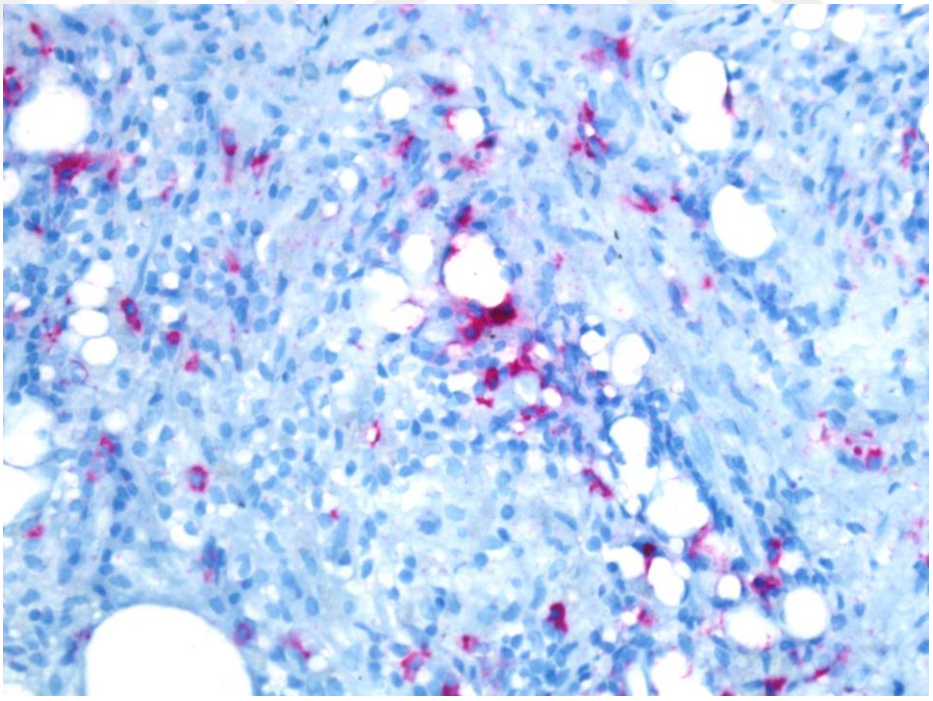
Resim 11. İgG$_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin seyrek olması (Grup 2).



Resim 12. İgG$_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin az sayıda olması (Grup 2)



Resim 13. İgG$_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin yer yer olması (Grup 3)



Resim 14. İgG$_4$ pozitif boyanan plazma hücresinin çok sayıda olması (Grup 3)

Bu hastalarda ilave parametreler hastaların kayıtları incelenerek analiz edildi;

1. Yaş
2. Lokalizasyon
3. Son gebelikle tanı arasında geçen süre
4. OKS kullanımı
5. Steroid kullanım süresi
6. Emzirme
7. Sigara kullanımı
8. Ek hastalık
9. Prolaktin düzeyi
10. Serum İgG düzeyi
11. Bütün hastaların doku örneklerinin incelemesinde asite rezistan basil (ARB) ve Fungal infeksiyon görülmemiştir

3.2. İstatiksel Analiz

Tüm istatistiksel analizler IBM SPSS versiyon 20.0 (IBM Co, Armonk, NY, USA) ile yapıldı. Sürekli veriler ortalama, ortanca, standart sapma ve %95 güven aralığı (CIs) kullanılarak analiz edildi. Kategorik verilerin karşılaştırılmalı analizleri için Ki-kare testi kullanıldı. Non-kategorik verilerin karşılaştırılmalı analizleri için Mann Whitney U testi kullanıldı. $p<0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın yaş ortancası 35.7 yıl (min-max: 24-56) idi. Hastalara ait prolaktin düzeyi ortalaması 11.9 ± 6 ng/dl (menopoz öncesi (<50 yaş): 3,34-26,7 ng/dl; menopoz sonrası (>50 yaş): 2,74-19,6 ng/dl), serum İgG düzeyi ortalaması 1127 ± 341.8 mg/dl (700-1600 mg/dl), gebelikle tanı arasında geçen süre ortancası 51 ay (min-max:5-240), hastaların ortanca takip süresi 24 ay (min – max: 4-82), steroid kullanım süresinin ortancası 60 gün (min-max: 30-360) idi *(Tablo 5).*

Tablo 5. Çalışmadaki bütün hastalara ait demografik özellikler, serum prolaktin ve serum İgG düzeyleri, takip süreleri ve kullanılan steroid süreleri.

	Median (range)	Mean±SD
Yaş, yıl	35.7 (24-56)	34 ± 7.8
Prolaktin, ng/dl	11 (5-29)	11.9 ± 6
Serum İgG, mg/dl	1100 (553-2070)	1127 ± 341.8
Gebelik ile tanı arası süre, ay	51 (5-240)	65.5 ± 50.38
Takip süresi, ay	24 (4-82)	29.6 ±19.9
Steroid kullanım süresi, gün	60 (30-360)	84 ± 49.6

Grup 1'de hastaların yaş ortancası 32 (min-max: 24-44) yıl, Grup 2'de 34 (min-max: 24-56) yıl, Grup 3'de 34 (min-max: 25-54) yıl idi. Hastaların toplam 18'de prolaktin düzeyi bakılmış, Grup 1'de 12.2 ± 11.2 ng/dl, Grup 2'de 9.7 ± 3.5 ng/dl, Grup 3'de 14 ± 4.1 ng/dl idi. Serum İgG düzeyleri toplam 23 hastada bakılmıştır, Grup 1'de 852.5 ± 137.7 mg/dl, Grup 2'de 1122.1 ± 266.8 mg/dl, Grup 3'de 1277.3 ± 427.5 mg/dl idi. Son gebelikten tanıya kadar geçen süre, Grup 1'de 41 (min-max: 24-96) ay, Grup 2'de 53.5 (min-max: 5-240) ay, Grup 3'de

54.5 (min-max: 12-226) ay idi. Takip süreleri Grup 1'de 36 (min-max: 4-82) ay, Grup 2'de 22 (min-max: 6-72) ay, Grup 3'de 26 (min-max: 7-72) ay idi. Steroid kullanım süresi Grup 1'de 60 (min-max: 45-110) gün, Grup 2'de 60 (min-max: 30-180) gün, Grup 3'de 60 (min-max: 45-360) gün idi. Bu parametreler ile gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) *(Tablo 6).*

Tablo 6. Hastaların çalışma gruplarına göre demografik ve diğer özelliklerinin dağılımları.

	Grup 1	Grup 2	Grup 3	p
Yaş, yıl, median (range)	32 (24-44)	34 (24-56)	34 (25-54)	0.774
Prolaktin, ng/dl, Mean±SD	12.2 ± 11.2	9.7 ± 3.5	14 ± 4.1	0.186
Serum İgG, mg/dl, Mean±SD	852.5 ± 137.7	1122.1 ± 266.8	1277.3 ± 427.5	0.144
Gebelik ile tanı arası süre, ay, Median(min-max)	41 (24-96)	53.5 (5-240)	54.5 (12-226)	0.912
Takip süresi , ay, Median(min-max)	36 (4-82)	22 (6-72)	26 (7-72)	0.876
Steroid kullanım süresi, gün, Median(min-max)	60 (45-110)	60 (30-180)	60 (45-360)	0.514

Grup 1'de 8 (% 88.9) hasta, Grup 2'de 20 (% 87.0) hasta, Grup 3'de 20 (%87.3) hasta, toplamda 48(% 87.3) hasta doğum yapmıştır. Grup 1'de 7 (% 77.8) hastada, Grup 2'de 18 (%78.3) hastada, Grup 3'de 18 (%78.3) hastada, toplamda 43 hastada emzirme öyküsü mevcuttur. Grup 1'de 1 (% 11.1) hastanın, Grup 2 ve Grup 3'de üçer (% 13.0-% 13.0) hastanın OKS öyküsü mevcuttur. Grup 1'de 4 (% 44.4) hasta sigara kullanıyorken Grup 2 ve 3'de sırasıyla beşer (% 21.7-% 21.7)

hasta sigara kullanıyordu. Grup 1'deki hastalarda ek hastalık yokken, Grup 2 de 2 (% 8.7) ve Grup 3'de 3 (% 13.0) hastada toplamda 5 (% 9.1) hastada ek hastalık görülmüştür. Bu parametreler ile gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$)*(Tablo 7).*

Tablo 7. Hasta gruplarının gebelik, emzirme öyküsü, OKS kullanımı, sigara kullanımı ve ek hastalıklarına göre dağılımları.

	Grup1, n (%)	Grup2, n (%)	Grup3, n (%)	Total n (%)	p
Gebelik(Doğum)					
Var	8 (88.9)	20 (87.0)	20 (87.0)	48 (87.3)	0.903
Yok	1 (11.1)	3 (13.0)	3 (13.0)	7 (12.7)	
Emzirme					
Var	7 (77.8)	18 (78.3)	18 (78.3)	43 (78.2)	0.980
Yok	2 (22.2)	5 (21.7)	5 (21.7)	12 (21.8)	
Lokalizasyon					
Sağ	2 (22.2)	6 (26.1)	11 (47.8)	19 (34.5)	0.105
Sol	7 (77.8)	16 (69.6)	12 (52.2)	35 (63.6)	
Bilateral	-	1 (4.3)	-	1 (1.8)	
OKS kullanımı					
Var	1 (11.1)	3 (13.0)	3 (13.0)	7 (12.7)	0.903
Yok	8 (88.9)	20 (87.0)	20 (87.0)	48 (87.3)	
Sigara kullanımı					
Var	4 (44.4)	5 (21.7)	5 (21.7)	14 (25.5)	0.274
Yok	5 (55.6)	18 (78.3)	18 (78.3)	41 (74.5)	
Ek hastalık					
Var	-	2 (8.7)	3 (13.0)	5 (9.1)	0.264
Yok	9 (100.0)	21 (91.3)	20 (87.0)	50 (90.9)	

Grup 1'de 5 (% 55.6) hastada, Grup 2'de 11 (% 47.8) hastada, Grup 3'de 8 (% 34.8) hastada toplamda 24 (%43.6) hastada akıntı şikayeti görülmüştür. Grup 1'de 9 (% 100.0)hastada, Grup 2'de 15 (% 65.2) hastada, Grup 3'de 10 (% 43.5) hastada, toplamda 34 (%61.8) hastada kızarıklık ve ödem görülmüştür. Grup 1'de 8 (% 88.9) hastada, Grup 2'de 14 (% 60.9) hastada, Grup 3'de 14 (% 60.9)

hastada, toplamda 36 (% 65.5) hastada apse görülmüştür. Grup 1'de 5 (%55.6) hastada, Grup 2'de 17 (% 73.9) hastada, Grup 3'de 18 (%78.3) hastada, toplamda 40 (%72.7) hastada palpabl kitle bulgusu mevcuttu. Bu parametreler ile gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında sadece kızarıklık ve ödem semptomu istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p < 0.05$) *(Tablo 8).*

Tablo 8. Hasta gruplarına ait semptomatik özelliklerin dağılımı.

Özellikler	Grup1, n (%)	Grup2, n (%)	Grup3, n (%)	Total n (%)	p
Akıntı					
Var	5 (55.6)	11 (47.8)	8 (34.8)	24 (43.6)	0.244
Yok	4 (44.4)	12 (52.2)	15 (65.2)	31 (56.4)	
Kızarıklık ve Ödem					
Var	9 (100.0)	15 (65.2)	10 (43.5)	34 (61.8)	0.018
Yok	0	8 (34.8)	13 (56.5)	21 (38.2)	
Apse					
Var	8 (88.9)	14 (60.9)	14 (60.9)	36 (65.5)	0.216
Yok	1 (11.1)	9 (39.1)	9 (39.1)	19 (34.5)	
Kitle					
Var	5 (55.6)	17 (73.9)	18 (78.3)	40 (72.7)	0.240
Yok	4 (44.4)	6 (26.1)	5 (21.7)	15 (27.3)	

Grup 1'de1 (% 11.1) hastaya, Grup 2'de 4 (% 17.4) hastaya, Grup 3'de 6 (% 26.1) toplam 11 (% 20) hastaya tedaviye ek olarak tekrar steroid tedavisi verilmiştir. Grup 1'de 8 (% 88.9) hastada, Grup 2'de 20 (% 87) hastada, Grup 3'de 19 (% 82.6) hastada toplamda 47 (% 85.8) hastada steroide bağlı yan etkiler (hirsutizm, kilo alımı, steroid aknesi, ödem, hipertansiyon, DM, saç dökülmesi, gastrit, katarakt, hipotiroidi) görülmüştür. Grup 1'de 4 (% 44.4) hastaya, Grup 2'de 12 (% 52.2) hastaya, Grup 3'de 15 (% 65.2) hastaya, toplamda 31 (% 56.4) hastaya drenaj yapılmıştır. Grup 1'de 2 (% 22.2) hastada, Grup 2'de 3 (% 13.0)

hastada, Grup 3'de 6 (% 26.1) hastada, toplamda 11 (% 20.0) hastada nüks görülmüştür. Bu parametreler ile gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p > 0.05) *(Tablo 9).*

Tablo 9. Hasta gruplarına göre GM tanılı hastaların tedavi ve nüks sonuçları.

	Grup1, n (%)	Grup2, n (%)	Grup3, n (%)	Total n (%)	p
Steroid ek doz					
Var	1 (11.1)	4 (17.4)	6 (26.1)	11 (20.0)	0.307
Yok	8 (88.9)	19 (82.6)	17 (73.9)	44 (80.0)	
Steroid yan etki					
Var	8 (88.9)	20 (87.0)	19 (82.6)	47 (85.8)	0.612
Yok	1 (11.1)	3 (13.0)	4 (17.4)	8 (14.5)	
Drenaj					
Yapıldı	4 (44.4)	12 (52.2)	15 (65.2)	31 (56.4)	0.244
Yapılmadı	5 (55.6)	11 (47.8)	8 (34.8)	24 (43.6)	
Nüks					
Var	2 (22.2)	3 (13.0)	6 (26.1)	11 (20.0)	0.577
Yok	7 (77.8)	20 (87.0)	17 (73.9)	44 (80.0)	

Drenaj yapılan 31 hastanın 6'da (% 19.4) nüks varken, 25'de (% 80.6) nüks görülmedi. OKS kullanan 7 hastanın 1'de (% 14.3) nüks varken, 6 (85.7) hastada nüks görülmedi. Sigara Kullanan 14 hastadan 2'de (% 14.3) nüks görüldü, 12 (% 85.7) hastada ise nüks yoktu. Emzirme öyküsü olan 43 hastadan 10'da (% 23.3) nüks varken, 33 (% 76.7) hastada nüks görülmedi. Gebelik öyküsü olup, doğum yapan 48 hastanın 10'da (% 20.8) nüks varken, 38 (% 79.2) hastada nüks görülmedi. Bu parametrelere bakıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p > 0.05) *(Tablo 10).*

Tablo 10. Nüks olan ve olmayan hastaların demografik özellikleri.

	Nüks		total	p
	Var n %	Yok n %		
Drenaj				
Yapıldı	6 (19.4)	25 (80.6)	31	0.577
Yapılmadı	5 (20.8	19 (79.2)	24	
OKS kullanımı				
Var	1 (14.3)	6 (85.7)	7	0.571
Yok	10 (20.8)	38 (79.2)	48	
Sigara kullanımı				
Var	2 (14.3)	12 (85.7)	14	0.424
Yok	9 (22.0)	32 (78.0)	41	
Emzirme				
Var	10 (23.3)	33 (76.7)	43	0.240
Yok	1 (8.3)	11 (91.7	12	
Gebelik				
Var	10 (20.8)	38 (79.2)	48	0.571
Yok	1 (14.3)	6 (85.7)	7	

Nüks olan hastaların yaş ortancası 24 (min-max: 24-46), nüks olmayan hastalarda yaş ortancası 35 (min-max: 24-56) idi. Nüks olan hastalarda prolaktin düzeyi 17.3±10.2 ng/dl, nüks olmayan hastalarda prolaktin düzeyi 10.8±4.6 ng/dl idi. Nüks olan hastalarda serum İgG düzeyi 974.0±342.4 mg/dl, nüks olmayan hastalarda serum İgG düzeyi 1151.1±342.8 mg/dl idi. Nüks olan hastalarıda son gebelikten tanıya kadar geçen süre 35.5 (min-max: 12-72) ay, nüks olmayan hastalarda bu süre 60 (min-max: 5-240) ay idi. Nüks olan hastalar 90 (min-max: 60-360) gün steroid kullanmışken, nüks olmayan hastalar 60 (min-max: 30-180) gün steroid kulanmıştır. Nüks olan hastaların takip süresi 14 (min-max: 7-72) ay, nüks olmayan hastaların takip süresi ise 24 (min-max: 4-82) ay idi. Bu parametrelere bakıldığında gebelik ile tanı arasıda geçen süre ve steroid kullanım

süresi istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p < 0.05) *(Tablo 11).*

Tablo 11. Nüks ile demografik parametrelerin ilişkisi.

	Nüks		p
	Var	Yok	
Yaş Median(min-max)	29 (24-46)	35(24-56)	0.075
Prolaktin, ng/dl Mean±SD	17.3±10.2	10.8±4.6	0.233
Serum İgG, mg/dl Mean±SD	974.0±342.4	1151.1±342.8	0.422
Gebelik ile tanı arası süre, ay Median(min-max)	35.5 (12-72)	60 (5-240)	0.027
Steroid kullanım süresi, gün Median(min-max)	90 (60-360)	60 (30-180)	0.008
Takip süresi, ay Median(min-max)	14 (7-72)	24 (4-82)	0.461

Steroid kullanımına bağlı olarak Grup 1'de 5 (% 55.6) hastada, Grup 2'de 14 (% 60.9) hastada, Grup 3'de 13 (% 56.5) hastada toplamda 32 (% 58.2) hastada kilo alımı mevcuttur. Grup 1'de 8 (% 88.9) hastada, Grup 2'de 15 (% 65.2) hastada, Grup 3'de 14 (% 60.9) hastada toplamda 37 (% 67.2) hastada Hirsutizm görülmüştür. Grup 1'de 4 (% 44.4) hastada, Grup 2'de 12 (% 52.2) hastada, Grup 3'de 11 (% 47.8) hastada toplamda 27 (% 49.1) hastada steroid aknesi görülmüştür *(Resim 15).*



Resim 15. Göğüs ön duvarında görülen steroid aknesi (Fotoğraf: Dr. M.AKIN, Dr. M.SEYİDOV)

Bu parametreler ile gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$) *(Tablo 12).*

Tablo 12. Hastalarda steroid kullanımına bağlı yan etkilerin gruplara göre dağılımları.

	Grup 1, n (%)	Grup 2, n (%)	Grup 3, n (%)	Total n (%)	p
Kilo alımı					
Var	5 (55.6)	14 (60.9)	13 (56.5)	32 (58.2)	0.942
Yok	4 (44.4)	9 (39.1)	10 (43.5)	23 (41.8)	
Hirsutizm					
Var	8 (88.9)	15 (65.2)	14 (60.9)	37 (67.2)	0.304
Yok	1 (11.1)	8 (34.8)	9 (39.1)	18 (32.8)	
Steroid aknesi					
Var	4 (44.4)	12 (52.2)	11 (47.8)	27 (49.1)	0.914
Yok	5 (55.6)	11 (47.8)	12 (52.2)	28 (50.9)	

5. TARTIŞMA

Granülomatöz mastit, memenin nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen, benign, kronik inflamatuar bir lezyonudur. İlk kez 1972 yılında Kessler ve Woolloch tarafından tanımlanmış olup, 1977 yılında Cohen tarafından 5 olgudan oluşan bir seriyle detaylandırılmıştır **(5, 6)**. İdiopatik GM patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte patogenezde farklı basamakların olabileceği düşünülmektedir. Basamaklardan biri, birçok lobülü tutan ve reaktif lenfoplazmositik infiltrasyona yol açan nonspesifik lobülit olabilir. Lobüllerin harabiyeti sonucu bazen santral süpüratif nekrozla seyreden bir granülom formasyonu oluşmaktadır. Bu odakların çoğalması sonucu apseler gelişmektedir **(7).** Literatürde GM ile ilgili olgu sayıları giderek artmaktadır. Klinik ve radyolojik bulgularıyla uygulanan tedavi yöntemlerine ait çok sayıda çalışmalar yapılmasına rağmen belirlenmiş bir tanı ve tedavi protokolü henüz yoktur. Bu durum nükslerle seyreden, tanı ve tedavi amacı ile gereksiz cerrahi girişimlerin yapılmasına sebep olmaktadır ki, bu da hastalar ve meme cerrahları açısından problem oluşturmaktadır. Hastalar açısından bakıldığı zaman nüksler, meme kanserini taklit etmesi sebebiyle kafalarında sürekli soruların olduğu birçok faktörün rol oynadığı hastalık olarak karşımıza çıkmaktadır. GM'e ait kabul görmüş bir tanı ve tedavi algoritmasının olmaması, uzun süreli takip gerektirmesi bu hastaların hangi uzmanlık alanındaki hekimlerce takip edileceği konusunda da netlik olmaması hasta ve hekimleri zor durumda bırakmaktadır. GM hastalarının yaşam kalitesi olumsuz etkilenmekte ve hastalık, yönetimi zor bir hastalık haline getirmektedir.

01 Ocak 2008 ve 01 Haziran 2017 tarihleri arasında GÜTF Genel Cerrahi Kliniğinde IGM tanısı almış. metil-prednisolon'un ilk hafta 1 mg/kg/gün başlanıp dozun haftada 0.1 mg/kg/gün'e kadar düşürülerek tedavi edilen 24-56 yaş arasındaki 55 hasta incelenmiştir. Amacımız GM tanısı almış hastalardan alınan doku örneklerinde İgG_4 düzeyine göre steroid tedavisinin etkinliğini ortaya koymaktır. Literatürde benzeri GM'li hastalarla yapılan çalışmalarda ki hastaların yaş ortalamaları ve hasta sayıları tablo 13'de gösterilmektedir. Bizim çalışmamızda ortalama yaş 35,7 olarak bulundu ve literatürdeki çalışmalar incelendiğinde GM hastalığının daha çok üreme çağındaki bayanlarda, 3 ve 4.dekatta görüldüğü karşımıza çıkmaktadır.

Tablo 13. Hasta sayıları ve yaş ortalamaları.

Yapılan çalışma	Hasta sayısı	Yaş ortalaması
Manouchehr ve ark. (2015)	206	32
Korkut ve ark. (2015)	93	34
Parlakgümüş ve ark. (2012)	47	36
Yukawa ve ark. (2015)	13	41
Uysal ve ark. (2016)	18	36
Çalışmamızda (2018)	55	35,7

Tanıya yönelik hastalara ultrasonografi, Mamografi ve Meme MRG yapılmış olup, bilgiler *Tablo 14*'de detaylı olarak gösterilmiştir.

Tablo 14. Hastalara yapılan radyolojik tetkiklerin gruplara göre dağılımı.

	Grup 1, n (%)	Grup 2, n (%)	Grup 3, n (%)	Total n (%)
Meme USG				
Var	9 (100)	23 (100)	23 (100)	55 (100)
Yok	0	0	0	0
Mamografi				
Var	1 (11.1)	7 (30.4)	6 (26.1)	14 (25.5)
Yok	8 (88.9)	16 (69.6)	17 (73.9)	41 (74.5)
MRG				
Var	0	0	2 (8.7)	2 (3.6)
Yok	9 (100)	23 (100)	21 (91.3)	53 (96.4)

Lezyonların meme kanserini taklit etmesi ve radyolojik olarak spesifik bulguların olmamasından dolayı görüntüleme yöntemleri önemli olmakla birlikte kesin tanı histopatolojik yöntemlerle yapılabilmektedir.

Bizim çalışmada doğum ve emzirme anamnezi ile $İgG_4$ düzeyi arasında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır, ancak hastaların genelinde, son gebelikten sonra tanıya kadar süre ile nüks arasında ilişki istatiksel olarak anlamlı bulunmuştur $p<0.05$ *(Tablo 7, 11).* Bu etyolojik faktörler ile İgG4 düzeyi arasında anlamlı fark saptanmaması, $İgG_4$-İM etyolojisinde emzirme ve doğum yapmanın etkili olmadığını destekler niteliktedir. Etyolojide öngörülen faktörlerden biri olan sigara kullanımı, çalışmamızda 14 (%25.5) hastada (Grup 1'de 4 (% 44.4) hasta, Grup 2'de 5 (% 21.7) Grup 3'de 5 (% 21.7) hasta) karşımıza çıkmaktadır. Gruplar arasında anlamlı fark olmamakla birlikte, %25.5 hastada görülmesi etyolojide etkili olabileceğini desteklemektedir. Al-Khaffaf ve ark. yaptığı çalışmada sigara ile ilişki bulmamıştır **(89)**. Çalışmamızda Grup 1 de 1 (% 11.1) hastada, Grup 2'de 3 (% 13.0) Grup 3'de 3 (% 13.0) hastada, toplamda 7 (% 12.7) hastada OKS

öyküsü mevcuttur. Bizim çalışmada OKS kullanımı ile dokudaki İgG$_4$ düzeyi arasında ilişki anlamlı bulunmamıştır. Literatüre bakıldığında OKS ile İGM arasında ilişki olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. Parlakgümüş ve ark bu oranı % 19.1, Akcan ve ark. % 13.5, Uysal ve ark. % 13 olarak bildirmiş, bizim çalışmamızda ise bu oranı % 12.7 olarak bulduk. OKS ile İgG$_4$ -İM arasında ilişkiyi gösteren yeterli hasta sayı ve literatür bilgisi mevcut değildir. Bizim çalışmada da hasta sayısının az olması, OKS kullanan hasta sayısın yeterli olmaması bu ilişkiyi objektif şekilde ortaya koymamaktadır. Bunun için daha fazla literatür ve geniş hasta serilerine ihtiyaç duyulmaktadır. OKS kullanımının kişiden kişiye hormonal etkisinin farklı olabileceği de göz önünde bulunduğunda hormon seviyelerinin serum düzeyinde kontrollerinin yapılarak daha somut bilgilerle desteklenmesi gerekmektedir. Çalışmaya dahil edilen 55 hastanın 3 de Diyabetius Mellitus (DM), 1 hastada Astım ve 1 hastada da eritema nodozum (EN) *(Resim 3)* vardı. Bu verilere bakıldığında ek hastalıklarla İgG$_4$ düzeyleri arasında istatiksel olarak anlamlı ilişki bulmamıştır. Hastaların ek hastalıklarının mevcut olması ve sigara kullanımının etyolojide önemli olduğunu düşünmekteyiz, bununla ilgili yeni daha geniş çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Muayene bulguları incelendiğinde, Grup 1'de 5 (%55.6) hastada, Grup 2'de 17 (% 73.9) hastada, Grup 3'de 18 (%78.3) hastada, toplamda 40 (%72.7) hastada palpabl kitle bulgusu mevcuttu. Grup 1'de 8 (% 88.9) hastada, Grup 2'de 14 (% 60.9) hastada, Grup 3'de 14 (% 60.9) hastada, toplamda 36 (% 65.5) hastada apse görülmüştür. Grup 1'de 9 (% 100.0)hastada, Grup 2'de 15

(% 65.2) hastada, Grup 3'de 10 (% 43.5) hastada, toplamda 34 (%61.8) hastada kızarıklık ve ödem görülmüştür. Akcan ve ark. palpabl kitle % 60, ciltte ödem inflamasyon % 21.5, cilde fistülizasyon % 9.4, Manouchehr ve ark. palpabl kitle % 88, cilde fistülizasyon % 14, Parlakgümüş ve ark. palpabl kitle % 80, ciltte ödem ve inflamasyon % 29.6, cilde fistülizasyon % 25.4, Uysal ve ark. palpabl kitle % 75, Korkut ve ark. tüm hastalarda palpabl kitle, olarak bulmuşlardır. Çalışmamızda da literatürde olduğu gibi en sık fizik muayene bulgusu palpabl kitle olduğu bulunmuştur. Hastalardan iyi anamnez alınmalı, fizik muayene ve görüntüleme yöntemleriyle tanıya yönelmeli, hastaların kızarıklık, ağrı, ve kitleye yönelik kaygıları en kısa zamanda giderilmelidir. Stresinde hastalığı tetiklediği göz önünde bulunduğunda hastaların kaygısını ortadan kaldırmak önemlidir.

Patogenezde diğer hormon bozukluklarında olduğu gibi hiperprolaktineminin de sekresyon teorisi üzerinden gidilerek sorumlu olabileceği düşünülmüştür**.** Rowe 1984'de yaptığı olgu sunumunda; bir İGM olgusunda eş zamanlı prolaktinoma saptamıştır. (7, 90, 91) Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda prolaktin seviyeleri üzerine ayrıntılı bir yaklaşımda bulunulmamıştır. Bani-Hani ve arkadaşlarının çalışmasında 24 olgu içerisinde 7 olgunun prolaktin seviyelerine bakılmış, 1 olguda yüksek olduğu gözlenmiştir **(92)**. Erhan ve arkadaşları 18 olgudan oluşan serilerinde 3 olguda (16%) rekürrens geliştiğini ve bu hastaların 2'sinde hiperprolaktinemi saptadıklarını bildirmişlerdir **(52).** Bizim çalışmamızda hastaların toplam 18 de prolaktin düzeyi bakılmış, Grup 1'de 12.2 ± 11.2 ng/dl, Grup 2'de 9.7 ± 3.5 ng/dl, Grup

3'de 14 ± 4.1 ng/dl idi. Gruplara göre değerlendirildiğinde prolaktin düzeyi istatiksel olarak anlamlı bulunmamıştır p>0.05. Daha objektif sonuçlar için geniş serilere ihtiyaç duyulmaktadır.

Literatürde serum İgG ve $İgG_4$ düzeyleri ile ilişkili GM hastalığına ait net bilgiye rastlanmamakla beraber, bu konuyla ilgili çok az sayıda olgu bildirilmiştir (80). Bizim çalışmada serum İgG düzeyleri toplam 23 hastada bakılmıştır, gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır (p > 0.05). Bu konuda daha fazla prospektif randomize kontrollü çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

IGM tedavisi halen netleşmemiştir. Klinik gözlem ve radyolojik takip özellikle şüpheli vakalarda önemlidir. Steroid tedavisi ameliyat öncesinde veya sonrasında kullanılabilir. Steroid tedavisinin birincil olgularda yüksek dozda kullanımını önerenler ile yineleyen ve dirençli vakalarda steroid tedavisinin etkin olduğunu savunan yayınlar da mevcuttur (93-95). Tedavide cerrahi geniş eksizyon veya mastektomi, apse drenajı ve cerrahiye alternatif olarak sadece medikal tedavi uygulanabilir. Kortikosteroid, nonsteroid antiinflamatuar ajanlar, kolşisin, methotrexate veya azathiopyrine kullanılan ajanlarıdır. Steroid kullanılacaksa 0.8-1 mg/kg/gün/oral prednizolon tercih edilir. Tedavi süresi 2-6 aydır. Ancak tedavi kesildikten sonra %50 nüks oranları bildirilmiştir (7, 96). Erozgen ve ark.'nın yaptığı çalışmada doğum sonrası gelişen İGM tanısı konulan 25 hastanın 24'üne steroid tedavisi uygulanmış, 11 ay süre ile izlenen hastalardan steroid tedavisi sonrası 1 hastada nüks izlendiği, diğer hastalarda şikayetlerinin tamamen geçtiği rapor edilmiştir (85). Steroid

tedavisi sonrasında ise rekürrens oranı %50 olarak bildirilmiştir (51).

Bizim çalışmamızda bütün hastalara ortanca 60 (30-360) gün süreyle metil-prednisolonun ilk hafta 1 mg/kg/gün başlanıp dozun haftada 0.1 mg/kg/gün'e kadar düşürülerek tedavi uygulanmıştır. Grup 1'de 1 (% 11.1) hastaya, Grup 2'de 4 (% 17.4) hastaya, Grup 3'de 6 (% 26.1) toplam 11 (% 20) hastaya tedaviye ek olarak tekrar steroid tedavisi verilmiştir.

Çalışmamızda 55 hastanın 11(%20) de nüks görülmüştür. Grup 1'de 2 (% 22.2) hastada, Grup 2'de 3 (% 13.0) hastada, Grup 3'de 6 (% 26.1) hastada nüks görülmüştür. Bu parametreler ile gruplar arasındaki ilişkiye bakıldığında istatiksel olarak anlamlı fark bulunmamıştır ($p > 0.05$). Grup 1'de 8 (% 88.9)hastada, Grup 2'de 20 (% 87) hastada, Grup 3'de 19 (% 82.6) hastada toplamda 47 (% 85.8) hastada steroide bağlı yan etkiler görülmüştür. Literatüre bakıldığı zaman çalışmamızda görülen nüks oranı literatürle uyumlu olmaktadır. Nüks oranımızın az olması ile beraber steroid kullanımına bağlı oluşan yan etkiler %85.8 oranında görülmüştür ki, bu yan etkilerin de çoğunluğu steroid dozu azaltılınca geçmiştir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada retrospektif olarak, 01 Ocak 2008 ve 01 Haziran 2017 tarihleri arasında GM tanısı alan hastalardan alınmış doku örneklerinde İgG$_4$ düzeyi değerlendirilmiştir. Dokudaki İgG4 düzeyleri ile hastaların demografik, klinik ve radyolojik özellikleri karşılaştırıldı, steroid tedavisine yanıt oranları değerlendirildi. Çalışmamızda İGM etyolojisine yönelik yapılan demografik veriler incelendiğinde istatiksel olarak anlamlı bulunmamasına rağmen hastalığın sıklıkla doğum sonrası geliştiği, çoğunlukla emziren kadınlarda görülmesi memede gelişen süte bağlı dolgunluk ve stazın etyolojide rol oynayabileceği düşünülmektedir, bilinenin aksine OKS ve sigara kullananlarda hastalığın nüksünün daha az görüldüğü saptandı.

Sonuç olarak: Dünya genelinde İgG$_4$ -İH, yeni bir kavram olduğu için Uluslararası tanı kriterleri henüz geliştirilmektedir. Öyle ki, bu tanı kriterleri İgG$_4$ -İH tanısı kadar, taklit edebileceği diğer inflamatuar, enfeksiyöz, romatolojik ve neoplastik hastalıkların ayırıcı tanısı açısından da çok önemlidir. Bu güne kadar sunulan tanı kriterleri serum İgG$_4$ yüksekliği ve histopatoloji gibi iki temel öğeye dayanmaktadır ki, bu kriterlerin de eksiklikleri bulunmaktadır. İgG$_4$ -İH meme ile beraber birçok organı etkileyebilen klinik olarak özellikle maligniteden ayırıcı tanısında zorluklar yaşandığı için hastaların zaman zaman gereksiz cerrahi uygulamalar geçirdiği bir hastalıktır. Doku İgG$_4$ düzeyleri genellikle yüksek saptanmakla birlikte tanı için yeterli değildir. İgG$_4$'ün hastalık patogenezindeki rolü henüz tam olarak ortaya

konmamıştır ancak İGM steroid tedavisine iyi yanıt vermektedir. Son yıllarda daha fazla hastaya tanı konmaktadır. Nadir bir hastalık olduğu için epidemiyolojisi, klinik seyri ve optimal tedavi seçenekleri hakkında geniş kapsamlı çalışmalar yapılamamıştır.

Bu çalışmayı kurgularken otoimmün etyolojiden yola çıkarak doku İgG$_4$ düzeyi yüksek olan olgularda steroid tedavisinin etkinliğini ortaya koymayı amaçladık. Ancak bulduğumuz sonuçlarımız steroid tedavisinin etkinliğini göstermemekle beraber çalışmamızda tedavi başarı oranı Grup 1'de %77.8, Grup 2'de %87.0, Grup 3'te %73.9 olarak saptanmıştır. Gruplar arasında nüks açısından istatiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir. Doku İgG$_4$ pozitifliği steroid tedavi süresini etkileyebilir. Bu çalışmada dokuda İgG$_4$ pozitif, az sayıda pozitif ve negatif olan hastaların steroid tedavisinin cevabına bakıldı. Hasta sayısı az olduğu için kesin bir karara varılamadı. Doku İgG$_4$ pozitifliğinin steroid tedavisi için bir biyomarker olabileceği düşünüldü. Özellikle tedavi kesilmesi ve nüks eden olgularla ilgili çok merkezli prospektif randomize çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR:

1. Kamal R. M., Hamed S. T., & Salem D. S. (2009). Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. *The breast journal*, *15*(4), 367-380.
2. Guray M., & Sahin A. A. (2006). Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *The oncologist*, *11*(5), 435-449.
3. Altıntoprak F., Baytekin H. F., Altınay A. E., & Eren T. (2009). Meme kanserini taklit eden idiyopatik granülomatöz mastit. *Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health*, *5*(1).
4. Rosa M. (2010). "Inflammatory" changes in breast: how to provide a better care to our patients. *Archives of gynecology and obstetrics*, *281*(5), 901-905.
5. Kessler E., & Wolloch Y. (1972). Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *American journal of clinical pathology*, *58*(6), 642-646.
6. Cohen C. (1977). Granulomatous mastitis-a review of 5 cases. *South African Medical Journal 52*(1), 14-16.
7. Cserni G., & Szajki K. (1999). Granulomatous Lobular Mastitis Following Drug- Induced Galactorrhea and Blunt Trauma. *The breast journal*, *5*(6), 398-403.
8. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, Müslümanoğlu M, Utkan Z, Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu

Meme Hastalıkları Kitabı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2012: 55-65.

9. Cheuk W., Chan A. C., Lam W. L., Chow S. M., Crowley P., Lloydd R., ... & Chan J. K. (2009). İgG4-related sclerosing mastitis: description of a new member of the İgG4-related sclerosing diseases. *The American journal of surgical pathology*, *33*(7), 1058-1064.
10. Donegan W. L. (1995). Multiple primary cancers in mammary and extramammary sites, and cancers metastatic to the breast. Donegan WL, Spratt JS eds. *Cancer of the breast. Philedelphia WB Saunders Company*, 652-665.
11. Cooper SA. The anatomy and diseases of the breast ed. Lea & Blanchard, 1845.
12. Romrell LJ ,Blend KI .Anatomy of the breast ,axilla ,chest wall and related metastatic sites.In: Blend KI ,Copeland EM, eds .The breast comprehensive management of benign and malignant disease .2nd edition .Philedelphia, London.W.B.Saunders :16-21;1995
13. Kelly K. Hunt, J. F. R. R., & Kirby I. B. (2016). Meme. F. Charls Brunicardi, Dana K. Andersen, Timothy R. Billiar, David L. Dunn, John G Hunter., Jeffrey B. Matthews., Raphael E. Pollock. Schwartz's Principles of Surgery. 497-564. (Türkçe)
14. Batson O. V. (1942). The role of the vertebral veins in metastatic processes. *Annals of internal medicine*, *16*(1), 38-45.
15. Sabel M. S. (2009). *Essentials of Breast Surgery: A Volume in the*

Surgical Foundations Series E-Book. Elsevier Health Sciences.

16. Cody H. S. (2010). Clinical significance and management of extra-axillary sentinel lymph nodes: worthwhile or irrelevant?. *Surgical Oncology Clinics*, *19*(3), 507-517.
17. Vendrell-Torne E., Setoain-Quinquer J., & Domenech-Torne F. M. (1972). Study of normal mammary lymphatic drainage using radioactive isotopes. *Journal of Nuclear Medicine*, *13*(11), 801-805.
18. Kirby I. B., & Coppeland E. M. (1994). Breast. Principles of surgery, vol 1. Ed. Seymour IS, Shires GT, Spencer FC, Husser WC.
19. Spratt J. S., & Spratt S. W. (1990). Medical and legal implications of screening and follow- up procedures for breast cancer. *Cancer*, *66*(S14), 1351-1362.
20. Russo I. H., & Russo J. (1998). Role of hormones in mammary cancer initiation and progression. *Journal of mammary gland biology and neoplasia*, *3*(1), 49-61.
21. Millet A. V., & Dirbas F. M. (2002). Clinical management of breast pain: a review. *Obstetrical & gynecological survey*, *57*(7), 451-461.
22. Ader D. N., South-Paul J., Adera T., & Deuster P. A. (2001). Cyclical mastalgia: prevalence and associated health and behavioral factors. *Journal of Psychosomatic Obstetrics & Gynecology*, *22*(2), 71-76.
23. Smith R. L., Pruthi S., & Fitzpatrick L. A. (2004, March). Evaluation and management of breast pain. In *Mayo Clinic Proceedings* (Vol. 79, No. 3, pp. 353-372).

24. Doshi D. J., March D. E., Crisi G. M., & Coughlin B. F. (2007). Complex cystic breast masses: diagnostic approach and imaging-pathologic correlation. *Radiographics*, *27*(suppl_1), S53-S64.
25. El-Wakeel H., & Umpleby H. C. (2003). Systematic review of fibroadenoma as a risk factor for breast cancer. *The Breast*, *12*(5), 302-307.
26. Hughes L., Mansel R., & Webster D. T. (1987). Aberrations of normal development and involution (ANDI): a new perspective on pathogenesis and nomenclature of benign breast disorders. *The Lancet*, *330*(8571), 1316-1319.
27. Diaz N. M., Palmer J. O., & Mcdivitt R. W. (1991). Carcinoma Arising Within Fibroadenomas of the Breast A Clinicopathologic Study of 105 Patients. *American journal of clinical pathology*, *95*(5), 614-622.
28. Hussain A. N., Policarpio C., & Vincent M. T. (2006). Evaluating nipple discharge. *Obstetrical & gynecological survey*, *61*(4), 278-283.
29. Mansel R. E., & Webster D. J. (2009). *Hughes, Mansel & Webster's benign disorders and diseases of the breast*. Elsevier Health Sciences.
30. Kvist L. J., Larsson B. W., Hall-Lord M. L., Steen A., & Schalén C. (2008). The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *International breastfeeding journal*, *3*(1), 6.
31. Lumley J., & Amir L. H. (2006). Women's experience of lactational mastitis:'I have never felt worse'. *Australian family physician*, *35*(9), 745.

32. Jahanfar S., Ng C. J., & Teng C. L. (2013). Antibiotics for mastitis in breastfeeding women. *The Cochrane Library*.
33. Park C., Jung J. I., Kang B. J., Lee A., Park W. C., & Hahn S. T. (2006). Periductal mastitis in a male breast. *Journal of the Korean Radiological Society*, *55*(3), 305-308.
34. Kim B. S., Lee J. H., Kim W. J., Kim D. C., Shin S., Kwon H. J., ... & Park Y. M. (2013). Periductal mastitis mimicking breast cancer in a male breast. *Clinical imaging*, *37*(3), 574-576.
35. Da Silva B. B., Lopes-Costa P. V., Pires C. G., Pereira-Filho J. D., & Dos Santos A. R. (2009). Tuberculosis of the breast: analysis of 20 cases and a literature review. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, *103*(6), 559-563.
36. Morgan M. (1931). Tuberculosis of the breast. *Surg Gynecol Obstet*, *53*, 593-605.
37. Kalac N., Özkan B., Bayiz H., Dursun A. B., & Demirağ F. (2002). Breast tuberculosis. *The breast*, *11*(4), 346-349.
38. Akbaba B., Baran A., Yalçinsoy M., Güngör S., & Akkaya E. (2007). Meme tüberkülozlu iki kız kardeş. *Tüberk Toraks*, *55*(4), 395-9.
39. Göksoy E., Düren M., Durgun V., & Uygun N. (1995). Tuberculosis of the breast. *The European journal of surgery= Acta chirurgica*, *161*(7), 471-473.
40. Al-Marri M. R., Almosleh A., & Almoslmani Y. (2000). Primary tuberculosis of the breast in Qatar: ten year experience and review of the

literature. *The European journal of surgery*, *166*(9), 687-690.

41. OKUŞ A., KARAKAŞ C., Capraz A., & Capraz M. (2012). Primer Meme Tüberkülozu. *Turkiye Klinikleri Journal of Medical Sciences*, *32*(3), 809-812.
42. Luh S. P., Hsu J. D., Lai Y. S., & Chen S. W. (2007). Primary tuberculous infection of breast: experiences of surgical resection for aged patients and review of literature. *Journal of Zhejiang University SCIENCE B*, *8*(8), 580-583.
43. Tse G. M., Poon C. S., Ramachandram K., Ma T. K., Pang L. M., Law B. K., ... & Cheung H. S. (2004). Granulomatous mastitis: a clinicopathological review of 26 cases. *Pathology*, *36*(3), 254-257.
44. Baran A Özşeker F, Güneylioğlu D, Bilgin S, Arslan S, Uyanusta Ç, Akkaya E, Sarkoidoz: Yedi Yıllık Deneyim, Toraks Dergisi, 2004,5(3):160-5.
45. Harris KP, Faliakou EC, Exon DJ, Nasiri N, Gui GPH, Isolated Sarcoidosis of The Breast, J R Soc Med 2000;93:196-197.
46. Takahashi R, Shibuya Y, Shijubo N, Asaishi K, Abe S, Mammary Involvement in a Patient with Sarcoidosis, Internal Medicine, 2001,Vol. 40, No. 8:769-771.
47. Akin M., Karabacak H., ESENDAĞLI G., Yavuz A., GÜLTEKİN S., DİKMEN K., & Bostanci H. (2017). Coexistence of idiopathic granulomatous mastitis and erythemanodosum: successful treatment with corticosteroids. *Turkish journal of medical sciences*, *47*(5), 1590-1592.

48. Bakaris S., Yuksel M., Cıragil P., Guven M. A., Ezberci F., & Bulbuloglu E. (2006). Granulomatous mastitis including breast tuberculosis and idiopathic lobular granulomatous mastitis. *Canadian journal of surgery*, *49*(6), 427.
49. Coşkun T., Kara E., Kaya Y., Güler Y., Kandiloğlu A. R., & Göktan C. (2006). GRANÜLOMATÖZ MASTİT: Cerrahi Tedavi-Rekürrens İlişkisi. *Meme Sağlığı Dergisi (J Br Health)*, *2*(1), 26-30.
50. Azlina A. F., Ariza Z., Arni T., & Hisham A. N. (2003). Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations. *World journal of surgery*, *27*(5), 515-518.
51. Diesing D., Axt-Fliedner R., Hornung D., Weiss J. M., Diedrich K., & Friedrich M. (2004). Granulomatous mastitis. *Archives of gynecology and obstetrics*, *269*(4), 233-236.
52. Erhan Y., Veral A., Kara E., Özdemir N., Kapkac M., Özdedeli E., ... & Özbal O. (2000). A clinicopthologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *The breast*, *9*(1), 52-56.
53. Pereira F. A., Mudgil A. V., Macias E. S., & Karsif K. (2012). Idiopathic granulomatous lobular mastitis. *International journal of dermatology*, *51*(2), 142-151.
54. Gautier N., Lalonde L., Tran-Thanh D., El Khoury M., David J., Labelle M., ... & Trop I. (2013). Chronic granulomatous mastitis: imaging, pathology and management. *European journal of radiology*, *82*(4), e165-

e175.

55. Baslaim M. M., Khayat H. A., & Al-Amoud, S. A. (2007). Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World journal of surgery*, *31*(8), 1677-1681.
56. Kara E., Özer C., & Apaydın F. D. (2003). Abse formasyonu gösteren idiyopatik granülomatöz mastit. *Tanısal ve Girişimsel Radyoloji*, *9*, 166-117.
57. Engin G., Acunaş G., & Acunaş B. (1999). Granulomatous mastitis: Gray- scale and color Doppler sonographic findings. *Journal of clinical ultrasound*, *27*(3), 101-106.
58. Dursun M., Yilmaz S., Yahyayev A., Salmaslioglu A., Yavuz E., Igci A., ... & Tunacı M. (2012). Multimodality imaging features of idiopathic granulomatous mastitis: outcome of 12 years of experience. *La radiologia medica*, *117*(4), 529-538.
59. Yilmaz E., Lebe B., Usal C., & Balci P. (2001). Mammographic and sonographic findings in the diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis. *European radiology*, *11*(11), 2236-2240.
60. Lee J. H., Oh K. K., Kim E. K., Kwack K. S., Jung W. H., & Lee H. K. (2006). Radiologic and clinical features of idiopathic granulomatous lobular mastitis mimicking advanced breast cancer. *Yonsei medical journal*, *47*(1), 78-84.
61. Kocaoglu M., Somuncu I., Ors F., Bulakbasi N., Tayfun C., & Ilkbahar S. (2004). Imaging findings in idiopathic granulomatous mastitis: a review

with emphasis on magnetic resonance imaging. *Journal of computer assisted tomography*, *28*(5), 635-641.

62. Rezanko T. (2008). MEME Tümörlerinde TANISAL ALGORİTMA VE Üçlü TEST. *Meme Sagligi Dergisi/Journal of Breast Health*, *4*(3).
63. Uematsu T. (2012). How to choose needles and probes for ultrasonographically guided percutaneous breast biopsy: a systematic approach. *Breast Cancer*, *19*(3), 238-241.
64. Kumar V., Abbas A., & Fausto N. (2009). Hastalığın Patolojik Temeli. 7. baskı. *Güneş Tıp Kitabevleri*, 90-303.
65. Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, Mills SE, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, LWW; 5th Edition, 2009, p.341.
66. Stone J. H., Zen Y., & Deshpande V. (2012). İgG4-related disease. *New England Journal of Medicine*, *366*(6), 539-551.
67. Hamano H., Kawa, S., Horiuchi A., Unno, H., Furuya, N., Akamatsu, T., ... & Kiyosawa, K. (2001). High serum İgG4 concentrations in patients with sclerosing pancreatitis. *New England Journal of Medicine*, *344*(10), 732-738.
68. Kamisawa T., Funata N., Hayashi Y., Eishi Y., Koike M., Tsuruta K., ... & Nakajima H. (2003). A new clinicopathological entity of İgG4-related autoimmune disease. *Journal of gastroenterology*, *38*(10), 982-984.
69. Stone J. H., Khosroshahi A., Deshpande V., Chan J. K., Heathcote J. G., Aalberse R., ... & Cheuk W. (2012). Recommendations for the nomenclature of İgG4- related disease and its individual organ system

manifestations. *Arthritis & Rheumatology*, *64*(10), 3061-3067.

70. Mahajan V. S., Mattoo H., Deshpande V., Pillai S. S., & Stone J. H. (2014). İgG4-related disease. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, *9*, 315-347.
71. Stone J. H. (2012, November). İgG4-related disease: nomenclature, clinical features, and treatment. In *Seminars in diagnostic pathology* (Vol. 29, No. 4, pp. 177-190). WB Saunders.
72. Deshpande V., Zen Y., Chan J. K., Eunhee E. Y., Sato Y., Yoshino T., ... & Aalberse R. C. (2012). Consensus statement on the pathology of İgG4-related disease. *Modern Pathology*, *25*(9), 1181.
73. Uchida K., Masamune A., Shimosegawa T., & Okazaki K. (2012). Prevalence of İgG4-related disease in Japan based on nationwide survey in 2009. *International journal of rheumatology*, *2012*.
74. Brito-Zerón P., Ramos-Casals M., Bosch X., & Stone J. H. (2014). The clinical spectrum of İgG4-related disease. *Autoimmunity reviews*, *13*(12), 1203-1210.
75. Nakazawa T., Naitoh I., Hayashi K., Okumura F., Miyabe K., Yoshida M., ... & Joh T. (2012). Diagnostic criteria for İgG4-related sclerosing cholangitis based on cholangiographic classification. *Journal of gastroenterology*, *47*(1), 79-87.
76. Ghazale A., Chari S. T., Zhang L., Smyrk T. C., Takahashi N., Levy, M. J. ... & Vege S. S. (2008). Immunoglobulin G4–associated cholangitis: clinical profile and response to therapy. *Gastroenterology*, *134*(3), 706-

715.

77. Takahashi H., Yamamoto M., Tabeya T., Suzuki C., Naishiro Y., Shinomura Y., & Imai K. (2012). The immunobiology and clinical characteristics of İgG4 related diseases. *Journal of autoimmunity*, *39*(1-2), 93-96.
78. Ogura K., Matsumoto T., Aoki Y., Kitabatake T., Fujisawa M., & Kojima K. (2010). İgG4- related tumour- forming mastitis with histological appearances of granulomatous lobular mastitis: comparison with other types of tumour- forming mastitis. *Histopathology*, *57*(1), 39-45.
79. Ogiya A., Tanaka K., Tadokoro Y., Kikutani M., Uematsu T., Kashiwagi H., ... & Takahashi K. (2014). İgG4-related sclerosing disease of the breast successfully treated by steroid therapy. *Breast Cancer*, *21*(2), 231-235.
80. Zen Y., Kasahara Y., Horita K., Miyayama S., Miura S., Kitagawa S., & Nakanuma Y. (2005). Inflammatory pseudotumor of the breast in a patient with a high serum İgG4 level: histologic similarity to sclerosing pancreatitis. *The American journal of surgical pathology*, *29*(2), 275-278.
81. Dítě P., Trna J., Kinkor Z., Novotný I., Lata J., Kianička B., & Hermanová M. (2013). Unusual multiorgan immunoglobulin G4 (İgG4) inflammation: autoimmune pancreatitis, Mikulicz syndrome, and İgG4 mastitis. *Gut and liver*, *7*(5), 621.
82. Umehara H., Okazaki K., Masaki Y., Kawano M., Yamamoto M., Saeki T., ... & Tsubota K. (2012). A novel clinical entity, İgG4-related disease

(İgG4RD): general concept and details. *Modern Rheumatology*, *22*(1), 1-14.

83. Zen Y., & Nakanuma Y. (2010). İgG4-related disease: a cross-sectional study of 114 cases. *The American journal of surgical pathology*, *34*(12), 1812-1819.
84. Kuba S., Yamaguchi J., Ohtani H., Shimokawa I., Maeda S., & Kanematsu T. (2009). Vacuum-assisted biopsy and steroid therapy for granulomatous lobular mastitis: report of three cases. *Surgery today*, *39*(8), 695-699.
85. Erozgen F., Ersoy Y. E., Akaydin M., Memmi N., Celik A. S., Celebi F., ... & Kaplan R. (2010). Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast cancer research and treatment*, *123*(2), 447-452.
86. Sakurai K., Fujisaki S., Enomoto K., Amano S., & Sugitani M. (2011). Evaluation of follow-up strategies for corticosteroid therapy of idiopathic granulomatous mastitis. *Surgery today*, *41*(3), 333-337.
87. Lai E. C., Chan W. C., Ma T. K., Tang A. P., Poon C. S., & Leong H. T. (2005). The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *The breast journal*, *11*(6), 454-456.
88. Hur S. M., Cho D. H., Lee S. K., Choi M. Y., Bae S. Y., Koo M. Y., ... & Nam S. J. (2013). Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastitis. *Journal of the Korean Surgical Society*, *85*(1), 1-6.
89. Al-Khaffaf B., Knox F., & Bundred N. J. (2008). Idiopathic

granulomatous mastitis: a 25-year experience. *Journal of the American College of Surgeons*, *206*(2), 269-273.

90. Rowe P. H. (1984). Granulomatous mastitis associated with a pituitary prolactinoma. *The British journal of clinical practice*, *38*(1), 32-34.
91. Going J. J., Anderson T. J., Wilkinson S., & Chetty U. (1987). Granulomatous lobular mastitis. *Journal of clinical pathology*, *40*(5), 535-540.
92. Bani- Hani K. E., Yaghan R. J., Matalka I. I., & Shatnawi N. J. (2004). Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *The breast journal*, *10*(4), 318-322.
93. Ocal K., Dag A., Turkmenoglu O., Kara T., Seyit H., & Konca K. (2010). Granulomatous mastitis: clinical, pathological features, and management. *The breast journal*, *16*(2), 176-182.
94. DeHertogh D. A., Rossof A. H., Harris A. A., & Economou S. G. (1980). Prednisone management of granulomatous mastitis. *New England Journal of Medicine*, *303*(14), 799-800.
95. Ayeva-Derman M., Perrotin F., Lefrancq T., Roy F., Lansac J., & Body G. (1999). Idiopathic granulomatous mastitis. Review of the literature illustrated by 4 cases. *Journal de gynecologie, obstetrique et biologie de la reproduction*, *28*(8), 800-807.
96. Fletcher A., Magrath I. M., Riddell R. H., & Talbot I. C. (1982). Granulomatous mastitis: a report of seven cases. *Journal of clinical pathology*, *35*(9), 941-945.

Etik Kurul Karar Formu

GAZİ ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR KARAR FORMU

ETİK KURUL BİLGİLERİ	**ETİK KURULUNUN ADI**	**Gazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu**
	AÇIK ADRES	**Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlık Binası 06500 Beşevler/Ankara**
	TELEFON	**0312 202 69 58**
	FAKS	**0312 202 46 73**
	E-POSTA	tipetikkurul@gazi.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	**İdiyopatik Granulomatoz Mastitli Hastalarda Dokudaki IgG_4 pozitifliğinin Tedavi Etkinliğindeki Yeri**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	**Doç. Dr. Murat AKIN**			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI /UZMANLIK ALANI/ BULUNDUĞU MERKEZ	Genel Cerrahi AD. / G.Ü.T.F.			
	DESTEKLEYİCİ (Varsa)				
	ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Dosya ve görüntü kayıtları kullanılarak yapılan retrospektif çalışmalar veya arşiv taramaları - Uzmanlık Tezi			
	ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐

	Belge Adı	**Tarihi**	**Ver.No**	**Dili**
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	18.10.2017	1	Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐
	AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU			Türkçe ☒ İngilizce ☐ Diğer ☐

	Belge Adı		**Açıklama**
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BİYOLOJİK MATERYAL TRANSFER FORMU	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	**Karar No:** 497 **Toplantı tarihi: 23.10.2017**
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırma dosyasında belirtilen merkez/merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına, G.Ü. Klinik Araştırmalar Etik Kurulu üyelerinin oybirliği ile karar verilmiştir.

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU									
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu								
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	Prof. Dr. Canan ULUOĞLU								
Unvanı/Adı/Soyadı	**Uzmanlık Alanı**	**Kurumu**	**Cinsiyet**		**Araştırma ile ilişki**		**Katılım ***		**İmza**
Prof. Dr.Canan ULUOĞLU BAŞKAN	Tıbbi Farmakoloji A.D	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Birol DEMİREL BAŞKAN YARD.	Adli Tıp AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Gonca AKBULUT RAPORTÖR	Fizyoloji AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

Prof. Dr. Bülent BOYACI ÜYE	Kardıyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Öznur L.BOYUNAĞA ÜYE	Radyoloji AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Mustafa KAVUTÇU ÜYE	Tıbbi Biyokimya A.D	G.Ü.T.F	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Nesrin ÇOBANOĞLU ÜYE	Tıp Tarihi ve Etik AD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Prof. Dr. Aslı KURUOĞLU ÜYE	Psikiyatri AD.	G.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Hakan KAYIR ÜYE	Tıbbi Farmakoloji	COMMAT Ltd.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Mutlu DOĞAN ÜYE	İç Hast. AD. Tıbbi Onkoloji BD	Ank.Numune Eğt. ve Araşt Hast.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. N.Arda DEMİRKAN ÜYE	Genel Cerrahi AD.	A.Ü.T.F.	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Doç. Dr. Anıl TAPISIZ UYE	Çocuk Sağlığı ve Hast.AD.Ç.Nör. BD.	G.Ü.T.F	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Pınar ÖZDEMİR ÜYE	Biyoistatistik AD.	H.Ü.T.F.	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	Katılmadı
Yrd .Doç. Dr. Mustafa GÖKSU UYE	Hukukçu	G.Ü .Hukuk Fakültesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Aysel ÖZER UYE	Sivil Temsilci	Emekli Öğr. Üyesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

* :Araştırma ile İlişki
** :Toplantıda Bulunma