



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ

GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN

ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

**İDİYOPATİK LOBÜLER GRANÜLOMATÖZ MASTİT
HASTALARININ KİSTİK NÖTROFİLİK
GRANÜLOMATÖZ MASTİT MORFOLOJİSİ,
ETİYOLOJİSİ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ AÇISINDAN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ**

Dr. Zeynep Çağla OLGUN

UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL

Ekim, 2022

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE PROF. DR. SÜLEYMAN YALÇIN
ŞEHİR HASTANESİ

TIBBİ PATOLOJİ ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK LOBÜLER GRANÜLOMATÖZ MASTİT
HASTALARININ KİSTİK NÖTROFİLİK
GRANÜLOMATÖZ MASTİT MORFOLOJİSİ,
ETİYOLOJİSİ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ AÇISINDAN
RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Dr. Zeynep Çağla OLGUN
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdullah AYDIN

İSTANBUL
Ekim, 2022

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Zeynep Çağla OLGUN'un hazırladığı ve jüri önünde savunduğu "İDİYOPATİK LOBÜLER GRANÜLOMATÖZ MASTİT HASTALARININ KİSTİK NÖTROFİLİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT MORFOLOJİSİ, ETİYOLOJİSİ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ" başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRİ ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Prof. Dr. Abdullah AYDIN

.....

Üyeler:

.....

.....

Tez Savunma Tarihi: __/10/2022

Yazar Bildirimi

“İDİYOPATİK LOBÜLER GRANÜLOMATÖZ MASTİT HASTALARININ KİSTİK NÖTROFİLİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT MORFOLOJİSİ, ETİYOLOJİSİ VE TEDAVİ SEÇENEKLERİ AÇISINDAN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ ” isimli uzmanlık tezinde Dr. Zeynep Çağla OLGUN;

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ekim, 2022

İmza:

- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.
- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu çalışmaya ait herhangi bir çıkar çatışması yoktur.

Dr. Zeynep Çağla OLGUN



Tezimin ve eğitimimin her aşamasında bana destek olan, sabırla ve büyük anlayışla bilgi ve tecrübelerini aktaran, birlikte çalışmaktan mutluluk ve onur duyduğum değerli tez danışmanı hocam Sn. Prof. Dr. Abdullah AYDIN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana her türlü bilimsel olanağı sağlayan, akademik bakış açısı kazandıran, pek çok alanda bakış açısıyla önemli bir rehber olarak gördüğüm ve rehber edinmeye çalıştığım değerli hocam, Anabilim dalı Başkanımız Sn. Prof. Dr. Gözde KIR'a,

Eğitimim süresince her aşamada özveriyle yanımda duran, hem akademik bilgi ve tecrübelerini, hem de akıl hocalığında mentorluğunu benden esirgemeyen değerli hocam Sn. Prof. Dr. Bengü ÇOBANOĞLU ŞİMŞEK'e,

Asistanlığımın her aşamasında eğitimime büyük katkıları ve bunların yanında bizlerden esirgemediği yakınlığı ve insanlığı için Sn. Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI'ya ve

Hem eğitimimizdeki büyük desteği, hem de güzel enerjisi ve nezaketiyle Sn. Dr. Öğretim Üyesi Hatice ŞENELDİR'e,

Tüm asistanlığım süresince beraber çalışma fırsatı bulduğum tüm değerli uzmanlarım Sn. Uzm. Dr. Rabia Burçin GİRGİN, Sn. Uzm. Dr. Pınar ENGİN ZERK, Sn. Uzm. Dr. Nurver ÖZBAY, Sn. Uzm. Dr. Ayşe Nur TOKSÖZ YILDIRIM, Sn. Uzm. Dr. Meliha Özge KAPAR, Sn. Uzm. Dr. Evşen APAYDIN, Sn. Uzm. Dr. Tülay ZENGİNKİNET, Sn. Uzm. Dr. Berrin GÜÇLÜER, Sn. Uzm. Dr. Gülnihal AY ve Sn. Uzm. Dr. Deniz ANLAR'a

Asistanlığa başladığım ilk günden beri yeri bende apayrı olan, çok kıymetli kıdemlim Sn. Uzm. Dr. Tuçe SÖYLEMEZ AKKURT'a

Asistanlığımı benim için güzel hale getiren, hepsi birbirinden kıymetli dostlarım Sn. Dr. Hümeysra GÜNEL, Sn. Dr. Gözde Ecem GÖKMEN, Sn. Dr. Zeliha YILDIZ, , Sn. Dr. Leman SAMADOVA, Sn. Dr. Gökçenur CİHANER, Sn. Dr. Tuba ÇİÇEK, Sn. Dr. Ayşe Nur DALLI TUNCE, Sn. Dr. Ahmet ERBAĞCI, Sn. Dr. Fatma YILMAZER, Sn. Dr. Ömer Sertaç İLASLAN'a,

Patoloji laboratuvarının işlemlerini büyük bir özveri ile hep birlikte sağlayan ve bir aile gibi dayanışma içerisinde çalıştığımız tüm ekibimize,

Hayatım boyunca desteklerini benden esirgemeyen, her türlü fedakarlığı ve özveriyi gösteren, varlıklarıyla bana her zaman güç veren annem Melahat TARCAN, babam İlker Rıfat TARCAN ve kardeşim Rıfat Can TARCAN'a,

Her şeyden ve herkesten çok; bilim ve akıllı manevi mirası olarak aldığım, toplumumuzda kadın bir doktor olarak yer edinmemi sağlayan, her zaman, her yerde ve her durumda ilkelerine bağlı kalacağım büyük MUSTAFA KEMAL ATATÜRK'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Zeynep Çağla OLGUN



Özet

İDİYOPATİK LOBÜLER GRANÜLOMATÖZ MASTİT HASTALARININ KİSTİK NÖTROFİLİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT MORFOLOJİSİ, ETİYOLOJİSİ VE TEDAVİ YANITLARI AÇISINDAN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRMESİ

Amaç: Kistik nötrofilik granüloamatöz mastit (KNGM), belirgin bir histolojik paterne sahip, nadir bir granüloamatöz mastit alt tipidir. KNGM'ye spesifik patolojik görüntü histopatolojik olarak epiteloid histiyositlerden oluşan granüloamların merkezinde nötrofiller tarafından çevrelenmiş merkezi lipid vakuollerinden oluşan süpüratif lipogranüloamlardır. Bazı lipid vakuolleri seyrek, genellikle çubuk şeklinde, Gram pozitif basiller içerebilir.

Yöntem: Çalışmaya 2010-2021 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde etiyojisinde herhangi bir sistemik granüloamatöz hastalık saptanamayan 135 granüloamatöz mastit vakası dahil edildi. Hastalara ait materyaller güncel patoloji verileri ile yeniden değerlendirildi.

Bulgular: 135 hastadan 80'i (%59,3) KNGM, 55'i (%40,7) idiyopatik lobüler granüloamatöz mastit (İLGM) olarak değerlendirilmiştir. Hastaların ortalama yaşı 37'dir (KNGM: 36.2, İLGM: 38.3). Lezyonların ortalama çapı 38,8 mm'dir (KNGM: 38, İLGM: 47). 1 hastada lezyon sıradışı olarak aksillada aksesuar meme dokusunda görülmüştür. 5 hastada bilateral hastalık tutulumu mevcuttur. Her iki grupta da bilgilerine ulaşılabilen hastaların tamamına yakınında doğum ve emzirme öyküsü mevcuttur. KNGM hastalarının 72'sinin %37,5'unda Gram boya ile boyanan bakteriler izlenmiştir. 16 KNGM hastasının 5'inde kültürde üreme olmuştur. Hastalık nüksü açısından değerlendirildiğinde KNGM grubunda %18,2 oranında nüks görülürken İLGM grubunda hastalık nüksü oranı %40'tır (p=0.067).

Sonuç: KNGM morfolojisinde spesifik bulgu merkezinde kistik bir boşluk bulunan, bu kistik boşluğun nötrofilik bir rim ile sarıldığı granüloamatöz bir mastittir. Radyolojik olarak tanınmalarını sağlayacak spesifik bir bulgu

göstermezler. KNGM ile *Corynebacterium* türü bakteri varlığı arasında yakın ilişki mevcuttur. *Corynebacterium* türü bakteriler kistik boşluklar içinde seyrek olarak görülür, bu sebeple tanınması güç olabilmektedir. KNGM'nin tanımı hala gelişmektedir ve evrensel olarak kabul edilmiş tedavi kriterleri henüz bulunmamaktadır. Tedavi seçenekleri arasında antibiyotikler, steroidler ve cerrahi girişimler yer alır. Seçilecek antibiyotiklerin *C.kroppenstedii* türleri için yağ dağılımı yüksek antibiyotikler olmasına dikkat edilmelidir.

Anahtar kelimeler: Mastit; Granülomatöz mastit; Kistik nötrofilik granülomatöz mastit; İdiyopatik lobüler granülomatöz mastit

Abstract

RETROSPECTIVE EVALUATION OF IDIOPATHIC LOBULAR GRANULOMATOUS MASTITIS PATIENTS IN TERMS OF CYSTIC NEUTROPHILIC GRANULOMATOUS MASTITIS MORPHOLOGY, ETIOLOGY AND TREATMENT RESPONSES

Purpose: Cystic neutrophilic granulomatous mastitis (CNGM) is a rare subtype of granulomatous mastitis with a distinct histological pattern. The pathological image specific to CNGM is suppurative lipogranulomas consisting of central lipid vacuoles surrounded by neutrophils in the center of granulomas composed of epithelioid histiocytes histopathologically. Some lipid vacuoles may contain sparse, usually rod-shaped, Gram-positive bacilli.

Material and methods: A total of 135 granulomatous mastitis cases in which no systemic granulomatous disease could be detected in etiology were included in the study between 2010-2021 in Göztepe Prof Dr Süleyman Yalçın City Hospital. Materials belonging to the patients were re-evaluated with current pathology data.

Findings: Of 135 patients, 80 (59.3%) were evaluated as CNGM and 55 (40.7%) as idiopathic lobular granulomatous mastitis (ILGM). The mean age of the patients was 37 (CNGM: 36.2, ILGM: 38.3). The mean diameter of the lesions is 38.8 mm (CNGM: 38, ILGM: 47). In one patient, the lesion was unusually seen in the accessory breast tissue in the axilla. Bilateral disease involvement is present in 5 patients. Almost all of the patients in both groups, whose information can be accessed, have a history of birth and breastfeeding. Bacteria stained with Gram stain were observed in 37.5% of 72 of CNGM patients. There was growth in culture in 5 of 16 CNGM patients. When evaluated in terms of disease recurrence, the rate of recurrence was 18.2% in the CNGM group, while the recurrence rate was 40% in the ILGM group ($p=0.067$).

Results: In CNGM, the specific finding is a granulomatous mastitis with a cystic cavity in the center, which is surrounded by a neutrophilic rim. They do not show any specific finding that would enable them to be diagnosed

radiologically. There is a close relationship between CNGM and the presence of *Corynebacterium* species. *Corynebacterium bacterias* are rarely seen in cystic spaces, so they can be difficult to recognize. The definition of CNGM is still evolving and there are no universally accepted treatment criteria yet. Treatment options include antibiotics, steroids, and surgical interventions. It should be noted that the antibiotics to be selected are those with high fat distribution for *C.kroppenstedii* species.

Keywords: Mastitis; Granulomatous mastitis; Cystic neutrophilic granulomatous mastitis; Idiopathic lobular granulomatous mastitis



İçindekiler

Şekil Listesi	xii
Tablo Listesi	xiii
Resim Listesi	xiv
Kısaltmalar	xv
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 MEME GELİŞİMİ.....	3
2.2 MEME ANATOMİSİ.....	6
2.2.1 Memenin Arteriyel ve Venöz Dolaşımı.....	8
2.2.2 Memenin Lenfatik Dolaşımı.....	10
2.2.3 Memenin İnnervasyonu.....	11
2.3 MEMENİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ.....	12
2.4 MEMENİN MİKROSKOPİK ANATOMİSİ.....	16
2.5 MEME HASTALIKLARINDA KLİNİK PREZENTASYON.....	18
2.6 MEME HASTALIKLARINDA RADYOLOJİK İNCELEMELER.....	20
2.7 MEMENİN İNFLAMATUAR HASTALIKLARI.....	21
2.7.1 Akut Mastit.....	21
2.7.2 Periduktal Mastit.....	22
2.7.3 Duktus Ektazisi.....	23
2.7.4 Yağ Nekrozu.....	23
2.7.5 Lenfositik Mastopati (Sklerozan Lenfositik Lobulit).....	24
2.7.6 Granüloamatöz Mastitler.....	24
2.7.6.1 İdiyopatik Lobüler Granüloamatöz Mastit.....	24
2.7.6.2 Kistik Nötrofilik Granüloamatöz Mastit.....	26
3. GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1 HASTA SEÇİMİ.....	30
3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	31
3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	32
3.2 ÖRNEKLERİN PATOLOJİ LABORATUVARINDA İNCELENMESİ.....	32
3.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME.....	34
4. BULGULAR	35
5. TARTIŞMA ve SONUÇ	52
5.1 TARTIŞMA.....	52
5.2 SONUÇ.....	67

Kaynaklar	69
Ek A. Etik Kurul Onay Formu	80



Şekil Listesi

2.1:	Anatomik süt hattı.....	3
2.2:	Memenin gelişimi. A-D, epidermisten kanal sisteminin ve potansiyel glandüler dokunun gelişim aşamaları. Bağ dokusu septası epidermisten oluşur. E, doğuma yakın meme ucunun dışa dönmesi (evajinasyonu).....	5
2.3:	Emzirmeyen bir kadında memenin ve anterior torasik duvarın sagittal kesiti.....	7
2.4:	Aksillanın sınırları.....	8
2.5:	Normal memenin parankimal arterleri ve damarları. (A) Kadın memesindeki normal arter ve damarların çizimi. İç torasik damarlar ve lateral torasik damarlar baskındır. (B) Renkli Doppler sonogram, pektoralis kas sistemine bitişik meme parankimi içindeki arterleri ve damarları gösteriyor. Bir arterin spektral Doppler analizi, sürekli diyastolik akış ile düşük dirençli bir dalga biçimi gösterir.....	9
2.6:	Memenin normal lenfatik anatomisi. (A) Kadın memesindeki lenfatiklerin gösterimi. Lateral torasik ve subklavian zincirin yanı sıra iç torasik zincire lenfatik drenaj dikkat çekicidir. (B) Sol aksillada değişen büyüklükte aksiller lenf düğümlerini gösteren kadın memesinin medial lateral oblik (MLO) mamogramı.....	11
2.7:	Memenin innervasyonu.....	12
2.8:	Wu ve ark. (2) tarafından önerilen memenin granülomatöz hastalıklarına yaklaşım.....	29
4.1A-I:	Hasta karakterisitkleri.....	37
4.2A-E:	KNGM ve İLGM hastalarının özellikleri.....	39
4.3:	Histomorfolojik olarak KNGM ile uyumlu vakalarda Gram boyama ile bakteri görülme oranları.....	48
4.4A-C:	Hastaların histomorfolojik tanıları ve uygulanan tedavi protokolleri.....	49

Tablo Listesi

4.1:	Hasta karakteristikleri.....	35
4.2:	Morfolojisinde KNGM ile uyumlu bulgular gösteren ve göstermeyen (İLGM) hastaların parametreleri.....	39
4.3:	Hastalara uygulanan tedavi protokolleri.....	48
5.1A ve 1B:	Wu ve ark. (2) tarafından önerilen tanısal kriterler ve örnek patoloji raporları.....	63



Resim Listesi

- 2.1:** Terminal duktolobüler ünite (x100'lük büyütme, Hematoksilen eozin boyası)..... 14
- 2.2:** Terminal duktolobuler ünite. Duktuslar ve lobüller iki tip hücre ile örtülüdür. Myoepitel hücreleri lobüller için yapısal destek sağlarken luminal epitelyal hücreler myoepitelyal hücrelerin üzerinde yerleşmiştir. (x400'lük büyütme, Hematoksilen eozin boyası)..... 15
- 2.3:** KNGM'nin klasik histomorfolojik görünümü: belirgin bir granüloamatöz mastit paterni gösteren, kistik boşluklu, bu kistik boşlukları nötrofiller tarafından çevrelenen lobülosentrik granüloamatöz inflamasyon. (A: x100'lük büyütme, Hematoksilen eozin boyası, B: x200'lük büyütme, Hematoksilen eozin boyası)..... 28
- 4.1A ve 1B:** Gram boyamada KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren granülomlar (x100'lük büyütme)..... 45
- 4.2A-C:** Gram boyamada KNGM morfolojisi ile uyumlu granülomlar ve kistik boşlukların içinde Gram pozitif boyanan bakteriler (x600'lük büyütme)..... 46
- 4.3A-F:** Gram boyamada KNGM morfolojisi ile uyumlu granülomlar ve kistik boşlukların içinde Gram pozitif boyanan bakteriler (x1000'lik büyütme)..... 47
- 5.1:** x400'lük büyütmede Gram boyamada KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren granülom ve kistik alan içerisinde bakteriler. Pek çok granülom yapısına kıyasla bu alanda oldukça fazla bakteri mevcuttur. Bununla birlikte rutin patolojik incelemede sıklıkla en büyük büyütme olarak kullanılan x400'lük büyütmede bakterilerin yapısının net olarak seçilemediği dikkat çekicidir. Bu sebeple rutin patolojik incelemede coryneform bakteri tanısını vermek kolay değildir..... 59

BIRADS	Meme görüntüleme raporlama ve veri sistemi “Breast Imaging Reporting and Data System”
EZN	Enrich Ziehl-Nielsen
GMS	Grocott methenamine silver
İLGM	İdiyopatik lobüler granüloamatöz mastit
KNGM	Kistik nötrofilik granüloamatöz mastit
MLO	Medial lateral oblik
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
PAS	Periyodik asit-Schiff
SMOLD	laktiferöz duktusların skuamöz metaplazisi
TGF-β1	Transforme edici büyüme faktörü - beta 1
TGF-α	Transforme edici büyüme faktörü - alfa

GİRİŞ ve AMAÇ

Mastit; meme dokusunda oluşan inflamasyona verilen isimdir. Mastitler bu inflamasyona neden olan etkene bağlı olarak enfeksiyöz, non-enfeksiyöz ve malign olmak üzere temel üç grup altında incelenebilir. Meme dokusunda oluşan inflamasyon basit mastit olarak tanımlanan ve sıklıkla laktasyon döneminde görülen enfeksiyöz etkenlere sekonder olarak oluşabildiği gibi meme kanserlerinin bir alt tipi olan inflamatuvar meme kanserinde de görülebilir (1).

İnflamasyonun karakteri etkene bağlı olarak histolojik incelemelerde farklılıklar göstermektedir. Granülom oluşumu ile karakterize mastitler (granümatöz mastitler) nadir görülen benign meme hastalıkları olup, kitle formasyonu oluşturabilmeleri ve kronikleşme eğilimleri nedeni ile hastanın yaşam kalitesini olumsuz yönde etkileyen, yönetimi zor bir hastalık grubunu oluşturmaktadır. İdiyopatik lobüler granümatöz mastit (İLGM) ise granümatöz inflamasyona sebep olabilecek tüberküloz ve mantar enfeksiyonu gibi enfeksiyonların ve sarkoidoz, granümatöz polianjitis gibi granülomlarla giden hastalıkların etiyojiden dışlanması ile tanı koyulabilen idiyopatik bir durumdur (1).

Kistik nötrofilik granümatöz mastit (KNGM), literatürde tanımlanana kadar İLGM grubunda kabul edilen, belirgin bir histolojik paterne sahip, görece nadir bir granümatöz mastit alt tipidir. KNGM'ye spesifik patolojik görüntü histopatolojik olarak epiteloid histiositlerden oluşan granülomların merkezinde nötrofiller tarafından çevrelenmiş merkezi lipid vakuollerinden oluşan süpüratif lipogranülomlardır. Bazı lipid vakuolleri seyrek, genellikle çubuk şeklinde, Gram pozitif basiller içerebilir. Bu lipid vakuollerini çevreleyen inflamatuvar hücre infiltrasyonu nötrofillerden ibaret olabileceği

gibi Langhans tipi dev hücreler ve lenfositleri de içerebilir. KNGM son yıllarda ortaya atılan bir antite olmakla birlikte KNGM'nin tanımı hala gelişmektedir ve evrensel olarak kabul edilmiş tanı ve tedavi kriterleri henüz bulunmamaktadır. Mevcut literatür KNGM'nin *Corynebacterium* türü bakteriler ile güçlü bir ilişkisi olduğunu öne sürse de, *Corynebacterium* enfeksiyonunu kanıtlamak zor olabilir (2).

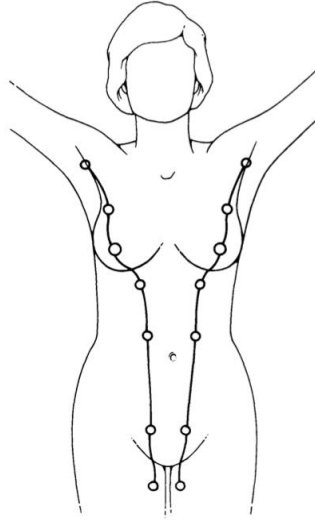
KNGM'nin teşhisi, nadir görülmesi ve birçok taklitçisinin olması sebebiyle sıklıkla atlanabilir veya gecikebilir. Klinik olarak, KNGM'yi invaziv bir karsinomdan ayırt etmek oldukça zor olabilir. Lipogranülomlar içerisinde *Corynebacterium* türü bakterilerin varlığı kesin olarak histokimyasal ve/veya mikrobiyolojik yöntemlerle kanıtlanamadığında, KNGM, memenin diğer inflamatuvar ve granüloamatöz hastalıkları ile patolojik ve klinik olarak örtüşebilir. *Corynebacterium* türü bakterilerin tedavisinde uzun süreli antibiyotik tedavisi gereklidir, hatta bazen semptomlar ortadan kalksa bile antibiyotik kullanımı önerilmeye devam etmektedir. Bu nedenle, bu yeni tanımlanmakta olan antitenin patoloğlar tarafından tanınmasının önemi göz ardı edilemez (3).

Bu çalışmada, İstanbul Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Patoloji anabilim dalında 2010-2021 yılları arasında histopatolojik olarak İLGM ve KNGM tanısı alan hastaların klinik ve patolojik özelliklerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Bu çalışma KNGM'nin tanımını değerlendirmeyi, mikroskobik ayırıcı tanı ile ilgili zorlukları, bu tanının klinik sonuçlarını ve ortaya çıkan tedavi seçeneklerini tanımlamayı amaçlamaktadır.

GENEL BİLGİLER

2.1 MEME GELİŞİMİ

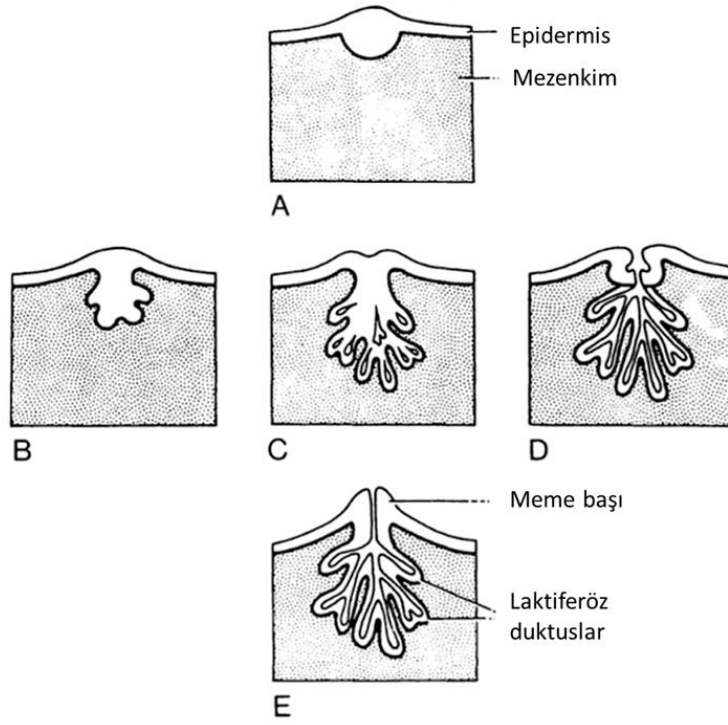
Memeliler sınıfı diğer hayvanlardan oldukça gelişmiş, meme olarak tanımladığımız, modifiye cilt ekleri ile farklılaşır. Memeler memeli canlıların yavruları için tam beslenme kaynağı oluşturmanın yanı sıra önemli immünolojik koruma da sağlamaktadır (4). Meme bezleri fetüs yaklaşık 5 haftalıkken, ventral yüzde, aksilladan uyluğun üst-orta kısmına kadar kadar uzanan süt hattı olarak isimlendirdiğimiz bölgede oluşan epidermis kalınlaşmalarından gelişir (Şekil 2.1).



Şekil 2.1: Anatomik süt hattı

Kaynak: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS Jr. Anatomical complications in general surgery. New York McGraw - Hill Book Company, 1983, p 38.

İnsanlarda süt hattı üzerindeki çoğu kabarıklık fetal dönemde kaybolur. Embriyolojik olarak ektopik meme dokusu süt hattı üzerindeki bazı segmentlerin persiste etmesi ile oluşur. Persiste dokular genellikle süt hattının uç kısımlarında gelişir (aksilla ve vulva gibi). Gebeliğin 15. haftasında fetüste göğüs duvarında, meme tomurcuğu olarak da adlandırabileceğimiz epitelyal kök çevresinde mezenkimal yoğunlaşmalar oluşur. Mezenkimdeki epitel kordonları solid epitelyal kolonlar oluşturur, bu kolonlardan da meme bezinin lobları oluşur. Fetal dermisin papiller katmanı büyümekte olan epitelyal kordları sarar, sonunda duktusları saran vasküler fibröz dokuya dönüşür. Fetal memede meme tomurcuğunu oluşturan epitel hücreleri mitojen ve östrojenin meme üzerindeki büyümeyi promote edici etkisini ayarlayabilen diferansiye edici faktör olan TGF- α (transforme edici büyüme faktörü - alfa) eksprese eder (5). Meme tomurcuğunu saran stromal doku TGF- β 1 (transforme edici büyüme faktörü - beta 1)'den zengindir. TGF- β 1 hücre-matriks ilişkisini düzenleyen bir proteindir. Bazal membran proteini olan kollajen tip 4 meme tomurcuğunun çevresinde bazal tabakada bulunur. Erken fetal gelişim döneminde Ki-67 ile ölçülen proliferatif aktivite en fazla meme tomurcuğunun boyun kısmında hem epitelyal hem de stromal hücrelerde görülür. Fetal meme gelişimi meme duktusları ve lobül tomurcuklarında keratin 14, 18 ve 19 ve aktinin diferansiyasyonu gösteren ekspresyonu ile karakterizedir (6). Myoepitelyal hücreler bazal hücrelerden gebeliğin 23 ila 28 haftaları arasında gelişir (1). Bu hücreler laminin, tip 4 kollajen ve fibronektin gibi bazal membran bileşenlerini ve bunlarla birlikte metalloproteinazlar ve büyüme faktörlerini salgılayarak meme bezinin dallanan morfolojisinde önemli bir rol oynar (7). Retiküler dermis kökenli selülaritesi az, yoğun kollajenize stroma meme dokusunun içinde uzanımlar göstererek lobülleri ve lobüllerin alt ayrımlarını kapsayarak Cooper'ın asıcı ligamanını oluşturur (1). Bu ligaman meme parankimini cilde tutturur. Kollajenöz stroma içerisinde mezenkimin yağa dönüşmesi gebeliğin 20 ila 32. haftaları arasında gerçekleşir. Gebeliğin son iki ayında epitelyal kordlarda kanalizasyon gerçekleşir. Bu kanalizasyon dallanan lobuloalveolar glandüler yapıların oluşması ile son bulur. Laktiferöz duktusların birleşimiyle epidermiste meme çukuru olarak adlandırabileceğimiz bir depresyon alanı oluşur (Şekil 2.2).



Şekil 2.2: Memenin gelişimi. A-D, epidermisten kanal sisteminin ve potansiyel glandüler dokunun gelişim aşamaları. Bağ dokusu septası epidermisten oluşur. E, doğuma yakın meme ucunun dışa dönmesi (evajinasyonu)

Kaynak: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS Jr: Anatomical Complications in General Surgery. New York, McGraw-Hill Book Company, 1983, P 38

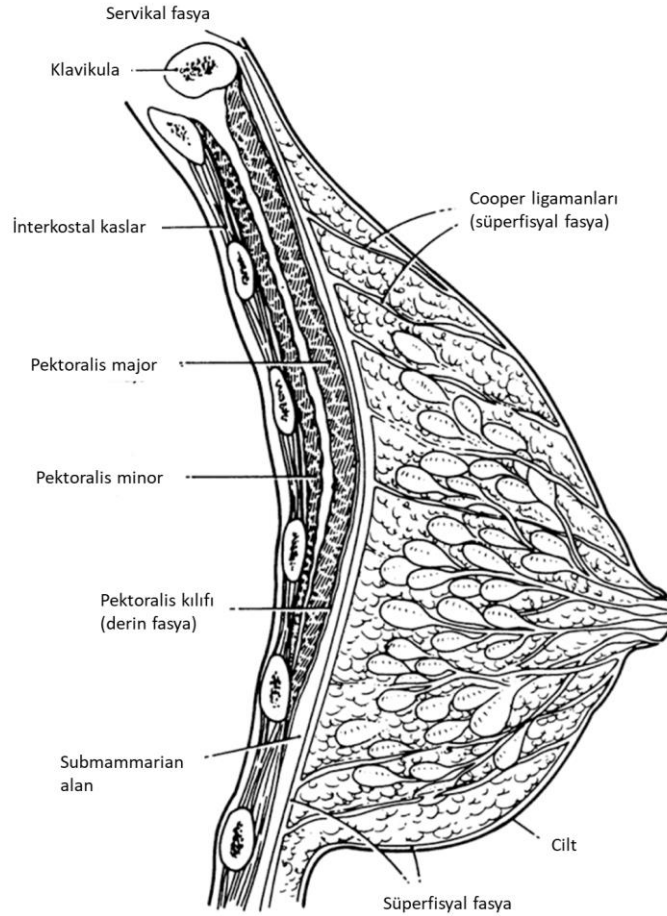
Doğuma yakın zamanda meme çukurunun evajine olmasıyla meme başı oluşur. Doğumsal olarak içe dönük meme başı bu süreçteki gelişim bozukluğundan kaynaklanan bir anomalidir. Fetal meme oluşumunun ilk aşamaları steroid hormonlara bağlı değil gibi görünmektedir. Fakat 15. haftadan sonraki gerçek meme yapısı gelişimi temel olarak testosteron etkisinde gerçekleşir. Gebeliğin son haftalarında fetal meme anne ve plasenta kaynaklı steroid hormonlara ve prolaktine yanıt verir hale gelir, bu durum sekretuar aktiviteyi tetikleyebilir. Bu da doğumdan sonra meme tomurcuğunun palpe edilebilir büyümesi ve memeden kolostrum benzeri sıvı salgılanması ile tezahür eder. Sekretuar aktivite bebeğin dolaşımındaki anneye ait hormonların azalması ve yok olması sonucu doğumdan sonraki ilk birkaç ayda kaybolur. Meme glandları da dolaşımdaki hormonların etkisinin ortadan kalkmasıyla birlikte küçülür ve inaktif formlarına geri dönerler. Bu inaktif formda dallanan laktiferöz duktuslar varlıklarını sürdürürken progresif alveolar farklılaşma göstermezler, bununla birlikte

lobüler yapılar persiste olabilir. Bcl-2 geninin apoptozisi inhibe eden protein ürünü fetal memede oldukça fazla miktarda eksprese olur (8). Bcl-2 gelişmekte olan meme tomurcuğunda bazal epitelde ve bu epiteli çevreleyen stromada da immünohistokimyasal olarak lokalize edilmiştir. Kadın ve erkek memesinde bcl-2 ile benzer paternde boyanma görülmüştür. Bcl-2 aktivitesi doğumdan hemen sonra yok olur ve yetişkin meme dokusunda mevcut değildir. Bu gözlemler bcl-2 upregülasyonunun apoptoz üzerindeki inhibisyonu sayesinde memenin gelişimini fetal dönemde kontrol ettiğini düşündürmektedir. Daha ileri meme gelişimi puberteye kadar başlamaz. Prematür telarş puberteden önce unilateral veya bilateral olarak subareolar kalınlaşma anlamına gelir. Bu durum endojen hormonların anormal seviyelerine bir yanıt olarak gelişebileceği gibi günümüzde dış etkenler de bir faktör olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

2.2 MEME ANATOMİSİ

Matür memenin alışılmışın dışında bir yapısı vardır, uzun aksı diagonal olarak göğüs duvarı üzerinde büyük ölçüde pektoralis majör kasının üzerinde yerleşmiş olup, kuyruk kısmı aksillaya kadar uzanım gösterir. Memenin derin yüzeyi pektoralis fasyasıyla sınırlıdır, derin yüzey dışındaki anatomik sınırları net olarak belirli değildir. Meme yüzeysel olarak lateralde serratus anterior kasının bir kısmına, inferiorda eksternal oblik kasın ve superior rektus kılıfının üzerinde ve medialde de sternumun üzerinde uzanır. Anatomik olarak meme süperfisyal fasya boyunca bir boşluk içinde bulunsa da bazen mikroskopik olarak glandüler parankimin bu sınırları geçtiği görülebilmektedir. Bu fasya süperiorda boyun fasyası inferiorda da süperfisyal abdominal fasya ile devamlılık gösterir. Dermisten memenin içine uzanım gösteren fibröz uzanımlar Cooper'ın asıcı ligamentlerini oluşturur. Cooper'ın asıcı ligamentleri meme dokusunu deri ve meme başına bağlar. Memenin üst kısmında bu ligamanlar daha sıktır. Bu ligamanların parankimal herhangi bir lezyon ile distorsiyonu veya kontraksiyonu ciltte çukurlaşma/düzensizlik ve meme başının içe çökmesi gibi durumları ortaya çıkarır. Süperfisyal fasyanın derin membranöz tabakası pektoralis major ve serratus anterior kaslarının fasyalarından ayrılarak retromammary ve submammary alanlar oluşturarak ayrılır. Bu alanlarda gevşek bağ doku

bulunur. Retromammary alanın içinden geçen membranöz süperfisyal fasyanın uzantıları posterior asıcı ligamanlar olarak davranır. Mikroskopik olarak glandüler doku retromammary alandaki posterior asıcı ligamanlarda da bulunabilir. Nadiren bu glandüler yapılan pektoral fasyaya kadar uzanım gösterebilir (Şekil 2.3).

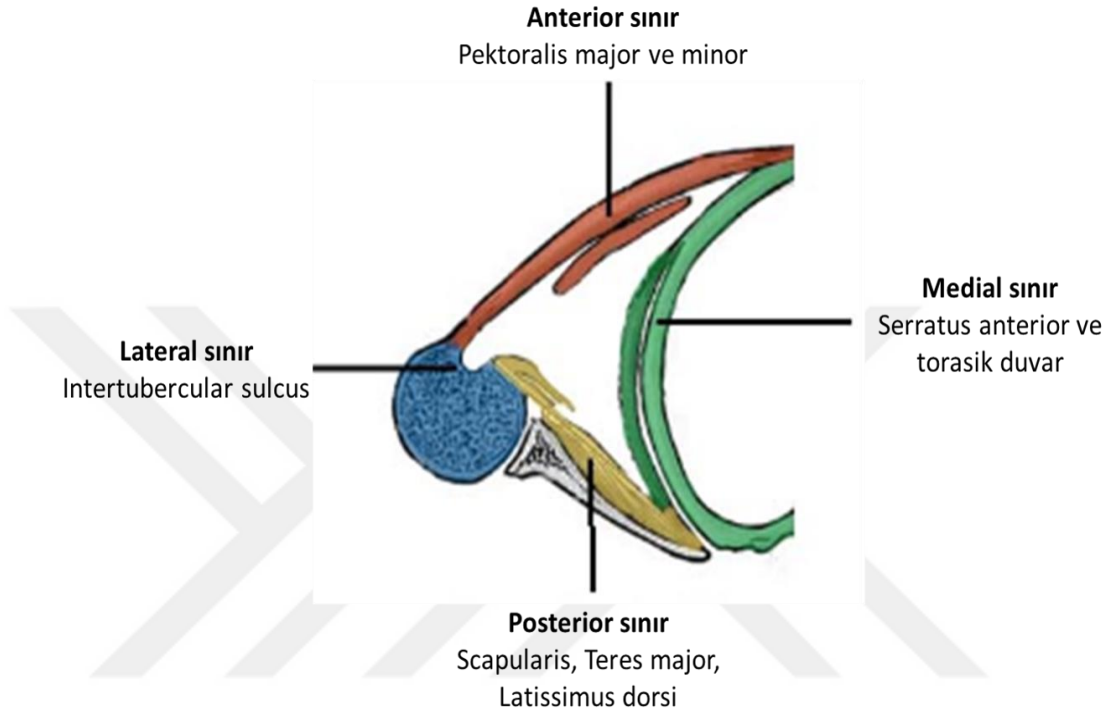


Şekil 2.3: Emzirmeyen bir kadında memenin ve anterior torasik duvarın sagittal kesiti

Kaynak: Skandalakis JE, Gray SW, Rowe JS Jr: Anatomical Complications in General Surgery. New York, McGraw-Hill Book Company, 1983, P 39

Retromammary alanın neoplastik veya inflamatuvar tutulumu klinik olarak memenin göğüs duvarına fiks olması ile kendini gösterir. Piramidal aksiller alanı kubbe gibi örten aksiller fasya pektoralis majör kasının uzantısından oluşur. Pektoralis minör kasının alt kısmından ortaya çıkan fasya katmanı pektoralis majör kasının fasyasının uzantısı ile birleşir ve latissimus dorsi

kasının fasyası olarak devam eden aksillanın asıcı ligamanını oluşturur (Şekil 2.4). Bu fasyal düzlemde aksillanın asıcı kası ismi verilen bir kas kimi zaman bulunabilir. Aksillanın fasya sınırları aksiller materyalin en bloc rezeksiyonunda önemli yer işaretleri olarak öne çıkar (1).



Şekil 2.4: Aksillanın sınırları

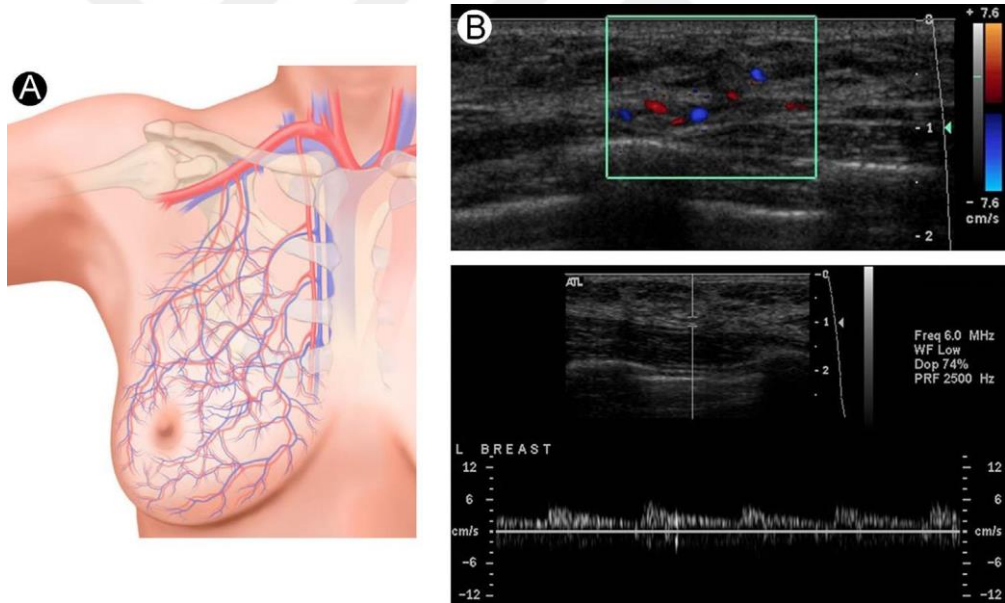
Kaynak: <https://teachmeanatomy.info/upper-limb/areas/axilla/>

2.2.1 Memenin Arteriyel ve Venöz Dolaşımı

Memenin arteriyel dolaşımı internal torasik, aksiller ve interkostal arterlerden köken alır. Bu damarların birleşimlerinde çok sayıda varyasyon gözlenebilir, aynı kişinin sağ ve sol memesinin dolaşımı simetrik olmayabilir (9). Çoğu insanda internal torasik arterin dalları memenin ana dolaşımını sağlar. Bu arterin dalları ilk 4 interkostal aralıktan sternum sınırından torakal duvarı delip geçerek memenin arteriyel dolaşımını oluşturur. En büyük damar sıklıkla ikinci interkostal aralıktan geçen damardır. Toplumun %30'unda aksiller arterin önemi sınırlıdır ve %50'sinde ise interkostal arterlerin memenin arteriyel dolaşımına katılımı ya çok sınırlıdır ya da hiç görülmez

(10). Meme parankimindeki arteriyel dolaşım dalları majör duktus sistemini her zaman takip etmeyebilir (9).

Venöz dolaşım arteriyel dolaşımdan daha da değişkendir, fakat genellikle arteriyel dolaşım ile birlikte ilerleme eğilimindedir (9). Yüzeyel venöz dolaşım sıklıkla internal torasik arterin dallarına eşlik eden transvers venler ile sağlanır. Bu venler medialde internal torasik vene dökülürler. Bununla birlikte minör bir süperfisyal venöz sistem longitudinal olarak ilerler ve suprasternal çentik üzerinden boynun süperfisyal venlerine dökülür. Derin venöz dolaşım internal torasik venin dalları tarafından sağlanır. Aksiller venin dalları da derin venöz dolaşımı destekler ve değişken bir dağılıma sahiptir. Interkostal venlerin kolları da venöz dolaşım için üçüncü bir yolak oluşturur, bu yolak vertebral venler ve vertebral pleksus ile direkt ilişki oluşturur (1) (Şekil 2.5).



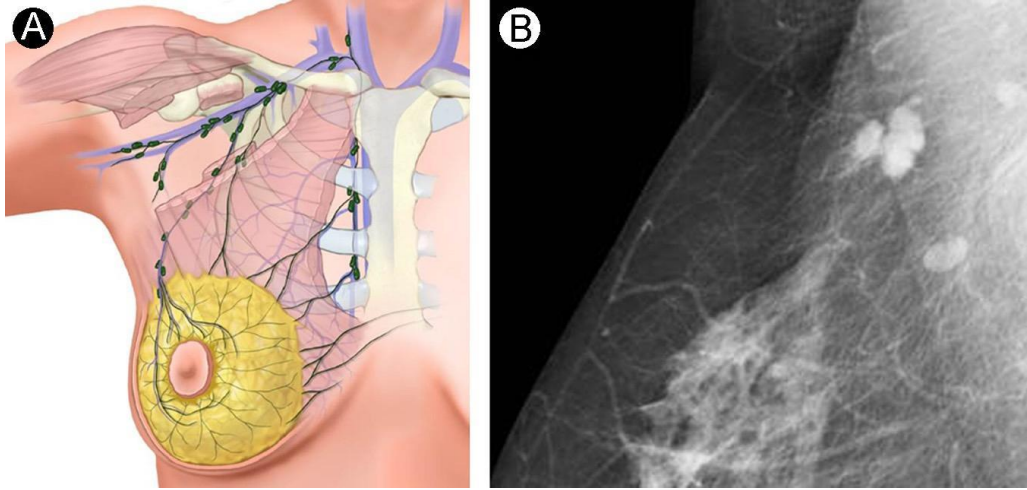
Şekil 2.5: Normal memenin parankimal arterleri ve damarları. (A) Kadın memesindeki normal arter ve damarların çizimi. İç torasik damarlar ve lateral torasik damarlar baskındır. (B) Renkli Doppler sonogram, pektoralis kas sistemine bitişik meme parankimi içindeki arterleri ve damarları gösteriyor. Bir arterin spektral Doppler analizi, sürekli diyastolik akış ile düşük dirençli bir dalga biçimi gösterir.

Kaynak: Jesinger, Robert A. (2014). Breast Anatomy for the Interventionalist. Techniques in Vascular and Interventional Radiology, 17(1), 3–9.doi:10.1053/j.tvir.2013.12.002

2.2.2 Memenin Lenfatik Dolaşımı

Memenin lenfatik dolaşımı ile ilgili 3 dominant yol tanımlanmıştır. Bunların en önemlisi aksillaya drene olan lenfatiklerdir. Aksiller lenf nodları memenin lenfatik drenajının %75'ini karşılar. İnternal lenfatik drenaj ise memenin lenfatik drenajının %25'inden azını karşılar. Bu lenfatik damarlar pektoralis majör kasını ve interkostal kasları delerek geçip sternal sınırdaki internal torasik trunkusa bağlı internal torasik mammary lenf nodlarına drene olur. Lenfatik drenajın üçüncü yolu ise kostaların ve vertebranın eklemleştği yerde bulunan posterior interkostal lenf nodlarına drene olan posterior interkostal lenfatikler ile sağlanır. Bunlarla birlikte supraklavikular, infraklavikular ve intramammarian lenf nodlarına drenaj da olur.

Memenin belirli bir bölgesine ait belirli tek bir lenfatik drenaj yolağı bulunması söz konusu değildir. Sentinel lenf nodu haritalama çalışmaları memenin lenfatik drenajı hakkında pek çok bilgiye sahip olmamızı sağlamıştır. Nodal metastazın lokalizasyonu ve/veya sayısı aksilladaki lenf nodlarında anatomik ve fonksiyonel bir hiyerarşi bulunduğu izlemine oluşturmaktadır (1). Fakat sentinel lenf nodu haritalama çalışmaları lenf nodu metastazı ve primer tümörün lokasyonu ile ilgili bir korelasyon ortaya koymaktadır; bu da temel olarak lenfatik drenajda bir akım yönelimi olabileceğini düşündürmektedir. Örneğin; tümör memenin medial veya santral kısmında değilse ve hastada aksiller lenf nodu metastazı yoksa internal mammary lenf nodlarının tutulumu oldukça nadir olarak görülür. Benzer şekilde memenin üst dış kadranına yerleşmiş bir tümörün sadece internal mammary lenf nodlarına metastaz yapması beklenmez. Yalnızca lenfatik drenajın çok az bir kısmı memenin derin fasyasına ve retromammarian alana olur. Karşı tarafa ait aksiller veya internal mammarian lenf nodlarına drenaja ait belirgin bir kanıt mevcut değildir fakat etkilenen tarafta lenfatik bir tıkanıklık varlığında karşı tarafa drenaj gerçekleşebilir (1) (Şekil 2.6).

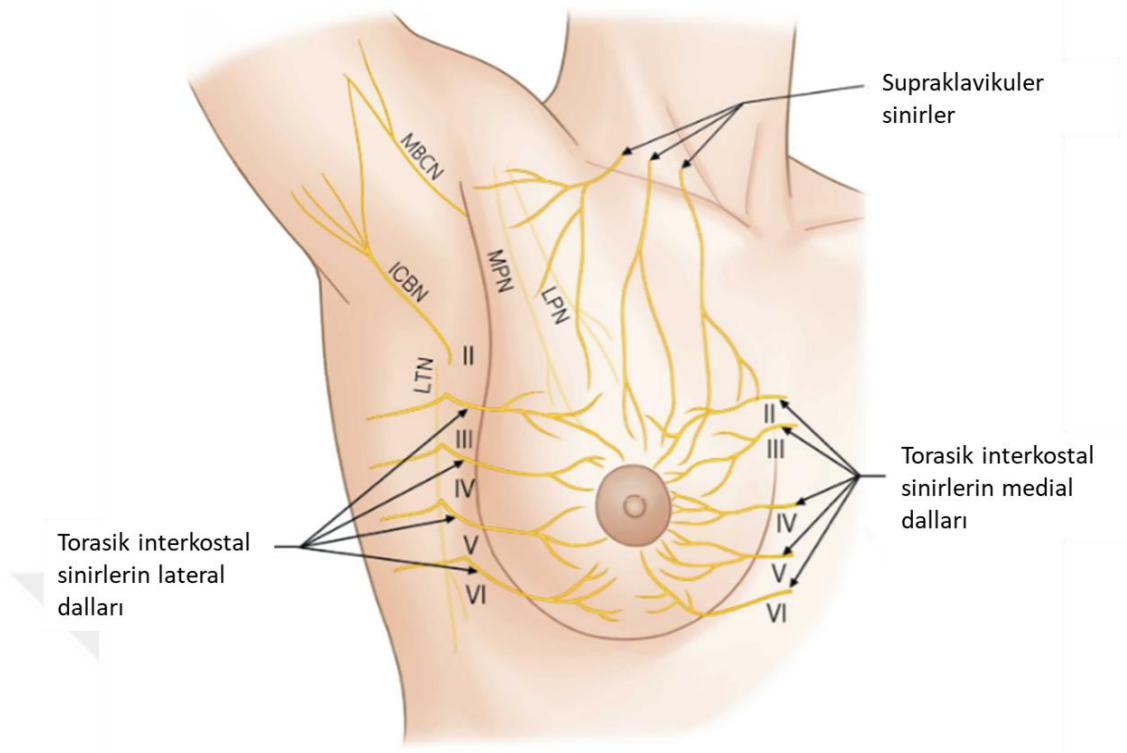


Şekil 2.6: Memenin normal lenfatik anatomisi. (A) Kadın memesindeki lenfatiklerin gösterimi. Lateral torasik ve subklavian zincirin yanı sıra iç torasik zincire lenfatik drenaj dikkat çekicidir. (B) Sol aksillada değişen büyüklükte aksiller lenf düğümlerini gösteren kadın memesinin medial lateral oblik (MLO) mamogramı.

Kaynak: Jesinger, Robert A. (2014). Breast Anatomy for the Interventionalist. Techniques in Vascular and Interventional Radiology, 17(1), 3–9.doi:10.1053/j.tvir.2013.12.002

2.2.3 Memenin İnnervasyonu

Memenin innervasyonu genelde temel olarak 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile olmaktadır ve temel olarak 4. interkostal sinir dalları meme başını innerve etmektedir. Ayrıca 2, 3 ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları, 2., 3., 4., 5., 6. interkostal sinirlerin medial dalları ile C3 ve C4'ten gelen supraklaviküler sinirler memenin innervasyonuna katılırlar (11). Memenin duyuşal sinir lifleri taktıl ve termal informasyonu sinir sistemine iletir. Memenin kutanöz duyarlılığı, kadınlar arasında farklılık göstermekle beraber areola üstünde alt kısmına göre daha fazladır. Sinir uçları, meme başında sonlandığı için, meme başı, çoğu kadında seksüel uyarılar açısından, memedeki en hassas bölgedir (12). Memeyi innerve eden efferent sinir lifleri, primer olarak postgangliyonik sempatik sinirlerdir ve cilt ve ciltaltı dokulardaki kan damarlarındaki düz kası innerve etmektedir. Sempatik sinir lifleri ise meme başı ereksiyonunu sağlayan meme başının sirküler düz kaslarını ve laktiferöz duktusları çevreleyen düz kası ve erektör pili kaslarını innerve etmektedir (13) (Şekil 2.7).



Şekil 2.7: Memenin innervasyonu

Kaynak: Kim, Doo-Hwan, et al. "Efficacy of pectoral nerve block type II for breast-conserving surgery and sentinel lymph node biopsy: a prospective randomized controlled study." *Pain Research and Management* 2018 (2018).

2.3 MEMENİN FONKSİYONEL ANATOMİSİ

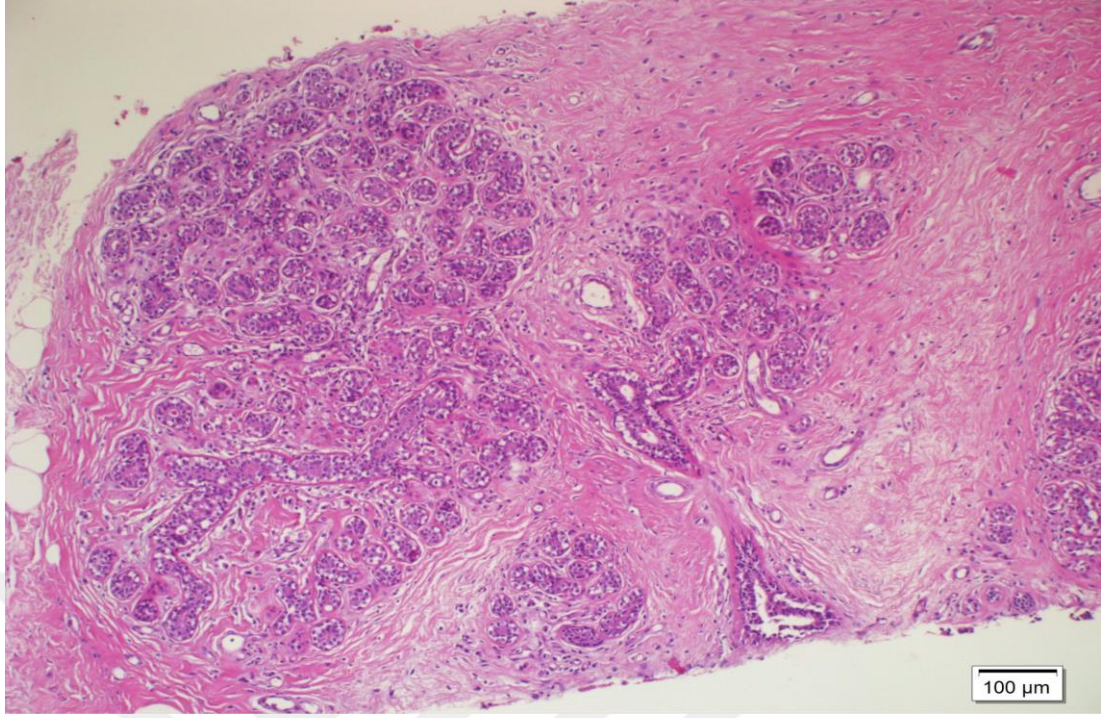
Yetişkin bir insanın memesi yaklaşık olarak her biri meme başında sonlanan majör laktiferöz duktus ile ilişkili 15-25 adet lobül ve eşlik eden çevre parankiminden oluşmaktadır. Her bir duktusun drenajını sağladığı bağımsız bir bölge veya "havza" bulunur. Her bir duktus ile drene olan miktar ve duktus uzunluğu oldukça değişkendir. Bu fonksiyonel lobar yapılanma sayesinde bazı benign lezyonlar ve hatta karsinomlar parsiyel eksizyonlar ile tedavi edilebilmektedir (1).

Meme başı çok katlı yassı epitel ile döşelidir. Prepubertal dönemde pigmentasyon göstermez. Melanin pigmentasyonu menarş ile başlar ve gebelik sırasında artar. Gebelik sonrasında da bu pigmentasyon belli bir dereceye kadar devam eder. Meme başının derisinde sebace glandlar bulunur. Meme başını çevreleyen halkasal bir cilt alanı olan areola bölgesi de meme başı ile birlikte pigmentasyon gösterir. Areolada Morgagni

tüberküllerini oluşturan duktuslar ile areola yüzeyine açılan Montgomery glandları bulunur. Morgagni tüberkülleri özellikle gebelik döneminde meme başı çevresinde belirgindir. Montgomery glandları da gebelik döneminde büyür, bu glandlar areola ve meme başını nemlendiren süt benzeri bir salgı oluşturur. Montgomery glandları menopozdan sonra atrofiye giderler (1).

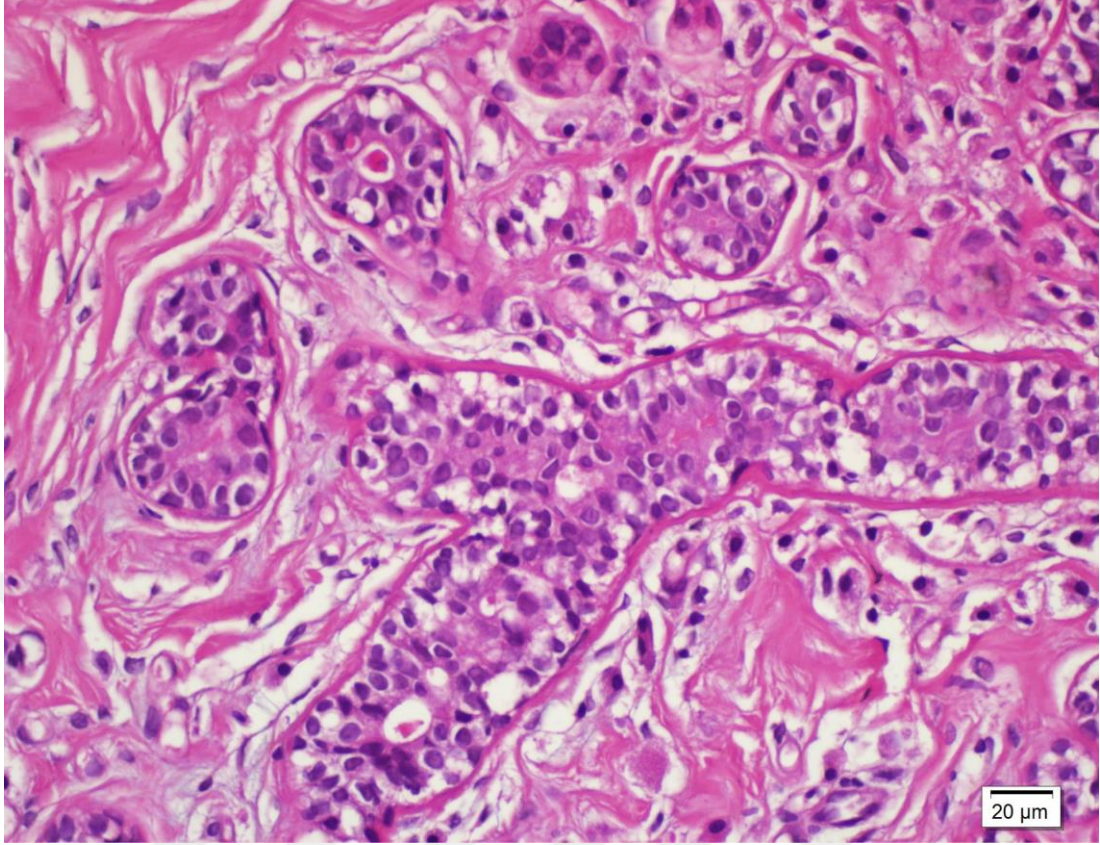
Memenin fonksiyonel glandüler ve duktal elemanları fibroadipöz doku içinde gömülüdür. Yağ ve kollajenöz stromanın oranları yaşa göre değişiklik gösterir. Memenin radyolojik görüntüsünü stromal ve epitelyal komponentlerin oranı belirler (1).

Oldukça özelleşmiş epitel ve stromadan oluşan memelerde pek çok benign ve malign lezyon gelişebilir. Normal meme epiteli total meme kütlesinin oldukça küçük bir kısmını oluşturmalarına rağmen meme hastalıklarının çoğu meme epiteli kaynaklıdır. Meme hastalıkları en net biçimde memenin normal anatomisi ile birlikte değerlendirildiğinde anlaşılabilir. Terminal duktolobüler üniteler memenin fizyolojik olarak aktif alanlarıdır ve pek çok patolojik lezyon buradan köken alır (14). Yetişkin kadınlarda terminal duktuslar küçük, üzüm salkımı benzeri gruplar oluşturan kör uçlu, asinüs adı verilen terminal duktüller oluşturarak dallanır. Bu gruplara lobül denir. Her duktus sistemi yaklaşık olarak memenin çeyreğinden biraz daha fazlasını kaplar, dolayısıyla duktus sistemleri birbirleriyle üst üste gelmektedir. Hatta bazı kadınlarda duktuslar subkutan yağ dokuya hatta aksillaya uzanım gösterebilmektedir (4) (Resim 2.1).



Resim 2.1: Terminal duktolobüler ünite (x100'lük büyütme, Hematoksilen eozin boyası)

Duktuslar ve lobüller iki tip hücre ile örtülüdür. İçerdiği myoepitel hücreleri lobüller için yapısal destek sağlarken luminal epitelyal hücreler myoepitelyal hücrelerin üzerinde yerleşmiştir. Sadece lobüler luminal hücreler süt üretebilme özelliğine sahiptir. Terminal duktuslardaki kök hücreler hem luminal, hem de myoepitel hücrelere dönüşebilme özelliğine sahiptir, yani luminal ve myoepitelyal hücreler memede aynı kök hücrelerden gelişir. Memede iki tip hücre olduğu gibi meme stroması da iki tiptir. İnterlobüler stroma dens fibröz bağ doku ile birlikte yağ dokudan oluşmaktadır. İnterlobüler stroma ise lobül asinüslerini çevreleyen stromadır ve memeye özgü hormon ile uyarılabilir fibroblast benzeri hücrelerden ve tek tük lenfositlerden oluşmaktadır. Meme epiteli ve stroması arasında sürekli devam eden bir ilişki mevcuttur ve bu ilişki memenin normal yapısını korumasını ve normal fonksiyonunu yapabilmesini sağlar (4) (Resim 2.2).



Resim 2.2: Terminal duktalobüler ünite. Duktuslar ve lobüller iki tip hücre ile örtülüdür. Myoepitel hücreleri lobüller için yapısal destek sağlarken luminal epitelyal hücreler myoepitelyal hücrelerin üzerinde yerleşmiştir. (x400'lük büyütme, Hematoksilen eozin boyası)

Prepubertal meme her iki cinsiyetten bireyde de büyük duktus sistemi minimal lobül oluşumu gösteren terminal duktuslarla sonlanır. Memedeki değişimlerin en belirgin olduğu dönem üreme çağıdır. Tıpkı endometriumun her menstrüel siklusta gelişmesi ve gerilemesi gibi memeler de her menstrüel siklusta değişiklikler gösterirler ama bu değişiklikler her lobül için senkronize olmayabilir. Menstrüel siklusun ilk yarısında lobüller nispeten daha az aktiftir. Ovulasyondan sonra östrojen ve artan progesteron seviyelerinin etkisiyle hücre proliferasyonu ve lobül başına düşen asinüs miktarı artar. İntralobüler stroma da bu hormonal etki sayesinde oldukça ödemli bir hale gelir. Menstürasyon sırasında östrojen ve progesteron seviyelerindeki düşüş lobüllerde regresyona sebep olur ve stromal ödem yok olur (4,14).

Memeler sadece gebelik döneminde tamamen matür ve fonksiyonel hale gelir. Lobüller sayısal olarak artarken boyut olarak da genişlerler. Bunun sonucunda gebelik sonunda memeler neredeyse tamamen oldukça sınırlı bir

stroma ile ayrılmış lobüllerden oluşur. Bebeğin doğumundan hemen sonra lobüllerdeki luminal hücreler proteinden zengin kolostrum üretir. Kolostrum sonraki 10 gün içerisinde progesteron seviyelerinin düşüşü ile birlikte yağ ve kalori içeriği daha fazla olan süte dönüşür. Beklendiği üzere bu kadar belirgin ve farklı morfolojik özellikler gösteren oldukça farklılaşmış bu organın genetik ekspresyonu da oldukça spesifik bir paterndedir. Emzirmenin kesilmesinden sonra meme epiteli ve stroması kapsamlı bir değişim geçirir. Epitelyal hücreler apoptozise giderken lobüller regrese olur ve atrofiye gider. Bu değişikliklerle birlikte meme boyutu da küçülür. Fakat meme hiçbir zaman gebelik öncesinde olduğu gibi tamamen regrese olmaz ve gebelik memede kalıcı olarak boyut artışına ve lobül sayısında artışa sebep olur.

Üçüncü dekattan sonra, menopozdan oldukça önce, meme lobülleri ve özelleşmiş stroması involüsyona gitmeye başlar. Yaşlı kadınlar lobüller tamamen atrofik olabilir. İnterlobüler stroma da bu atrofi sürecinden etkilenir ve değişir. Genç kadınlarda görülen radyodens fibröz stroma yaşlı kadınlarda yerini radyolusent yağ dokuya bırakır (4).

2.4 MEMENİN MİKROSKOPİK ANATOMİSİ

Tüm majör laktiferöz duktuslar meme başında sonlanır ve burada laktiferöz duktus açıklığından dışarı açılırlar. Duktus açıklığının epidermis ile devam ettiği yüzeysel kısmında duktus skuamöz hücrelerle örtülüdür. Skuamöz epitel laktiferöz duktusun terminal ucunda kısa bir mesafede devam edebilir. Skuamöz epitelin glandüler duktus epiteli ile birleştiği skuamokolumnar bileşke laktiferöz sinüs olarak bilinen laktiferöz duktusun dilate segmentinin distalinde yer alır. Skuamöz epitelin laktiferöz sinüse veya laktiferöz sinüsün ötesine uzanması skuamöz metaplazi olarak adlandırır. Skuamöz metaplazi patolojik bir durumdur. Etkilenen duktus sisteminin tıkanmasına sebebiyet verebilir. Yine skuamokolumnar bileşke Paget hastalığının patofizyolojisinde önem taşımaktadır (1).

Meme başındaki laktiferöz duktuslar halkasal ve longitudinal sıralanma gösteren düz kas lifleri ile sarılmıştır. Bu kas fiberlerinin bazıları meme başı ve areolada cilde tutunur. Laktiferöz duktuslar meme boyunca çok sayıda dallanmalar yaparak meme başından terminal duktolobüler üniteye kadar

değişken çaplarda bulunurlar. Laktiferöz duktuslar özelleşmiş hormonal olarak uyarılabilir bir stroma içinde gömülüdürler. Ekstralobüler duktuslar myoepitel hücreleri, bazal membran ve elastik lifler tarafından desteklenen kolumnar epitel ile döşelidir. Süt üretimi olmayan bir memede majör duktusların enine kesiti kıvrım ve girintilerle karakterize yapraksı ya da tırtıklı bir görünüm sergiler.

Duktus epitelini oluşturan iki tip hücre mevcuttur. Bu hücrelerin çoğu lümeni döşeyen küboidal veya kolumnar hücrelerdir. Sitoplazmalarında salgı yapmalarını sağlayacak çok sayıda organelle sahiptirler. Myoepitel hücreleri epitelyal tabaka ve bazal tabaka arasında bulunur. Üzerlerindeki epiteli destekleyen ince bir ağ yapısı oluştururlar. İgsi duktal myoepitelyal hücreler duktusun uzun aksına paralel olarak kesintisiz bir katman oluşturacak şekilde uzanırlar. Lobüllerdeki myoepitel hücrelerin kasılması laktasyon sırasında sütün akışını sağlar (15).

Myoepitel hücrelerin histolojik görüntüsü ve immünreaktivitesi değişkendir. Myoepitel hücreleri sıklıkla p63 immünohistokimyasal boyası ile reaktivite gösterir. p63 genellikle hem normal hem de lezyon ilişkili dokuda myoepitel hücreleri için en kullanışlı belirteçtir. Epiteloid myoepitelyal hücrelerin p63 reaktivitesi azalmış olabilir. Diğer myoepitelyal belirteçler olarak calponin, aktin, CK5/6 ve CD10 sayılabilir (1).

Epitelyal stromal bileşke duktus çevresindeki epitelyal-myoepitelyal tabaka, bazal lamina ve fibroblast ve kapillerleri sınırlayan çevreleyici bir zondan ibarettir. Elastik lifler normal duktuslar çevresinde değişken oranlarda bulunabilir. Özellikle premenopozal memede daha az belirgindirler. Elastik lifler lobüler seviyelerde genellikle bulunmazlar, fakat bulunmaları durumunda da lobüler üniteye uzanım göstermezler (1).

Elastik liflerin yanı sıra normal periduktal stromada aralıklı saçılmış lenfositler, plazma hücreleri, mast hücreleri ve histiyositler bulunur. Pigmente periduktal hücreler ("ochrocytes") sitoplazmalarında lipofuscin pigmenti biriken periduktal yerleşimli histiyositlerdir. Bu pigmente hücrelerin sayısı postmenapozal süreçte ve inflamatuvar veya proliferatif durumlarda artar (16).

Subareolar dokuda duktusların ve Montgomery glandlarının histolojik görünümü sınırlarının daha düz olması dışında meme başındaki majör laktiferöz duktuslara benzer (17, 18). Lobüler parankimi drene eden laktiferöz duktuslar ve Morgagni tüberküllerindeki Montgomery glandları arasında direkt bağlantılar vardır. Dolayısıyla meme lobüllerini Montgomery glandlarına bağlayan duktusların epitelinde de hiperplazi ve in situ karsinom gibi proliferatif değişiklikler görülebilir. Montgomery glandındaki kistik genişlemeler subareolar kitle oluşturabilir (19).

2.5 MEME HASTALIKLARINDA KLİNİK PREZENTASYON

Memede kadınlar tarafından tarif edilen en sık semptomlar ağrı, ele gelen kitle, belirgin kitle olmaksızın yumruların bulunması veya meme başı akıntısıdır. Meme ağrısı kadınlar tarafından en sık tanımlanan semptom olmakla birlikte bu semptomlar ile başvuran olguların yalnızca %5'inde meme kanseri görülür. Memede belirgin kitle olmaksızın yumruların bulunması ikinci sırada tarif edilen semptom olup bu bu semptomlar ile başvuran hastaların yaklaşık olarak %1'inde meme kanseri görülebilmektedir. Ele gelen kitle bu semptomlar arasında üçüncü sıklıkla tarif edilen semptom olup meme kanseri açısından en riskli semptomlardan biridir, bu olguların yaklaşık olarak %12'sinde meme kanseri görülmektedir. Meme başı akıntısı ise dördüncü sıradaki en sık meme semptomu olup meme başı akıntısı görülen olguların %7'sinde meme kanseri görülmüştür. Mamografik incelemede anormal bulguları olan kadınların asemptomatik olsalar dahi ileri tetkiklerle incelenmesi gerekmektedir (1).

Memede ağrı (mastodini veya mastalji) menstruasyona bağlı siklik olarak görülebileceği gibi belirli bir siklik durumu takip etmeden de görülebilir. Yaygın siklik meme ağrısının patolojik bir durum ile ilişkisi yoktur ve bu durumda en etkili tedaviler hormon seviyelerinde düzenlemelerle ilişkilidir. Siklik olmayan ağrılar ise sıklıkla memenin bir yerinde lokalizedir. Sebepleri arasında rüptüre kistler, fiziksel hasar ve enfeksiyonlar bulunabilir fakat sıklıkla spesifik bir sebep bulunmaz. Ağrılı lezyonların yaklaşık olarak %95'i benigndir fakat meme kanserlerinin yaklaşık olarak %10'unda ağrı görülebileceği de unutulmamalıdır.

Memede belirgin ele gelen kitleler sık görülür ve memenin normal nodüleritesinden ayrılmalıdır. Ele gelen kitlelerin altından sıklıkla meme kanserleri, fibroadenomlar ve kistler çıkmaktadır. Memede bir kitle yaklaşık olarak 2 cm boyutunu geçtikten sonra palpasyon ile fark edilmeye başlar. Ele gelen kitleler sıklıkla premenopozal kadınlarda görülür ama ele gelen bir kitlenin malign bir kitle olma ihtimali yaş ile doğru orantılı olarak artar. Örneğin, 40 yaş altı kadınlarda meme kitlelerinin yalnızca %10 kadarı malign karakterde iken 50 yaş üstü kadınlarda bu oran %60'a çıkmaktadır. Meme karsinomlarının %50 si üst-dış kadranda yerleşirken diğer üç kadranda (üst-iç kadran, alt-dış kadran, alt-iç kadran) karsinom bulunma oranı her kadran için yaklaşık olarak %10'dur. Meme karsinomlarının yaklaşık olarak %20'si ise santral ve/veya subareolar alanda yerleşir.

Meme başı akıntısı daha nadir görülen bir bulgu olmakla birlikte spontan ve tek taraflı meme başı akıntıları altta yatan meme karsinomları açısından endişe verici bulgulardır. Normal memelerde manipülasyon ile az miktarda meme başından akıntı görülebilir. Galaktore olarak adlandırılan süt içerikli akıntılar artmış prolaktin seviyeleri (örneğin pituiter adenom sebebiyle), hipotiroidizm veya çeşitli endokrin sendromlarla ilişkili olabilir. Bununla birlikte oral kontraseptifler, trisiklik antidepresanlar, metildopa veya fenotiazinler galaktoreye neden olabilir. Tekrarlayan meme başı uyarımı da laktasyonu indükleyebilir. Galaktore malignite ile ilişkili bir semptom değildir. Kanlı veya seröz meme başı akıntıları da sıklıkla benign durumlar ile ilişkilidir, ama az sayıda hastada malignite belirtisi olabilir. Kanlı veya seröz meme başı akıntılarında en sık etiyolojiler duktus papillomları ve kistlerdir. Kanlı meme başı akıntıları gebelikte memenin hızlı büyüme ve remodellenme sürecine bağlı olarak da görülebilir. Meme başı akıntılarında malignite riski yaş ile doğru orantılı olarak artar. 60 yaş altı kadınlarda meme başı akıntılarının yalnızca %7'si malignite ile ilişkili iken, 60 yaş üstü kadınlarda bu oran %30'a çıkmaktadır.

2.6 MEME HASTALIKLARINDA RADYOLOJİK İNCELEMELER

Mamografik incelemeler ilk olarak 1980'lerde küçük, palpe edilemeyen, asemptomatik meme kanserlerinin tanısı için kullanılmaya başlanmıştır. Genç kadınlardaki fibröz, radyodens dokunun yerini yaşlı kadınlarda yağlı, radyolusent dokunun alması sayesinde mamografinin sensitivitesi ve spesifitesi yaş ile doğru orantılı olarak artar. 40 yaşında mamografide görülen bir lezyonun malign olma ihtimali sadece %10 iken, 50 yaşından büyük kadınlarda mamografik lezyonların kanser olma ihtimali %25'in üzerine çıkmaktadır. Meme kanserlerinin mamografide temel iki belirteci vardır.

1. Dansite: Mamografik dansitelerin sebepleri sıklıkla invaziv meme karsinomları, fibroadenomlar veya kistlerdir. Çoğu neoplazi üst üste binmiş normal meme dokusu görünümüne kıyasla radyolojik olarak daha dens bir görünüm oluşturur. Mamografinin en büyük önemi özellikle küçük boyutlu el ile palpe edilemeyen kanserlerin belirlenmesidir. Örneğin mamografi ile tespit edilen invaziv meme kanserlerinin ortalama çapı 1.1 cm iken; el ile palpe edilerek tespit edilen invaziv meme kanserlerinin ortalama çapı 2.4 cm'dir.
2. Kalsifikasyonlar: Kalsifikasyon odakları sekresyonlar, nekrotik debri veya hyalinize stroma zemininde gelişir. Benign kalsifikasyonlar sıklıkla apokrin kist grupları, hyalinize fibroadenomlar veya sklerozan adenozis ile ilişkilidir. Malign karakterde lezyonlar ile ilişkili olan kalsifikasyonlar genellikle sıklıkla küçük ve düzensiz görünümde olup (mikrokalsifikasyon), grup oluşturma eğilimindedir. Duktal in situ karsinomlar en sık olarak duktus sistemini dolduran karsinom ile uyumlu olacak şekilde lineer, dallanan bir patern gösteren mamografik kalsifikasyonlar şeklinde tespit edilir.

Yaklaşık olarak %10 vakada mamografik incelemelerde karsinomlar görülmeyebilir. Bunun temel sebepleri arasında tümör çevresi dokunun radyodens özellikte olması (özellikle genç kadınlarda), kalsifikasyon yokluğu, tümör çapının küçük olması, tümörün desmoplastik yanıtı neden olmayacak şekilde diffüz infiltratif bir paternde ilerlemesi ve tümörün göğüs duvarına yakın bir lokalizasyonda veya memenin periferinde yerleşmesi sayılabilir.

Görüntüleme yöntemleri ile palpe edilebilen bir meme kitlesinin görülmemesi o kitlenin benign olduğuna kanısını uyandırmamalıdır, tüm palpe edilebilen meme kitleleri ileri inceleme gerektirir.

Ultrasonografik incelemeler de meme lezyonlarının görüntülenmesinde kullanılan yöntemlerdir. Ultrason solid ve kistik lezyonları ayırmada kullanışlıdır, ayrıca solid bir lezyonun sınırlarının belirlenmesinde daha net sonuçlar verir. Mamografik incelemeler ile görülemeyen palpe edilebilen pek çok meme kitlesi ultrasonografik incelemeler ile görülebilir. Manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kanserleri tümörün artmış vaskülarite ve kan akımı sayesinde kontrast maddeyi çevre dokulara göre daha fazla tutması sayesinde tespit eder. Manyetik rezonans görüntüleme dens meme dokusuna sahip kadınlarda veya meme kanseri açısından çok riskli hastalarda kanser taraması amacıyla, lokal ileri evre tümörlerde göğüs duvarına invazyonun saptanması amacıyla ve meme implant problemlerinin (rüptür vb.) değerlendirmesinde kullanılabilir. Yanlış pozitif sonuçların yüksekliği bu gruplar dışındaki hasta popülasyonlarında manyetik rezonans görüntülemenin kullanışlılığını sınırlamaktadır (4).

2.7 MEMENİN İNFLAMATUAR HASTALIKLARI

Memenin inflamatuvar hastalıkları nadirdir, meme semptomları ile başvuran kadınların yaklaşık olarak %1'inde görülür. Sıklıkla memede kızarıklık, şişme ve ağrı semptomları ile prezente olurlar. İnflamatuvar meme kanseri dermal damar yapılarını tümör embolileri ile tıkayarak, kızarıklık ve büyümüş bir meme görünümüne sebep olabilir. Dolayısıyla emzirmeyen kadınlarda klinik olarak mastit görünümü mevcut ise ayırıcı tanıya inflamatuvar meme kanseri alınmalı ve araştırılmalıdır (4).

2.7.1 Akut Mastit

Neredeyse tüm akut mastit vakaları emzirmenin ilk aylarında görülür. Bu dönemde meme başında oluşan fissür ve çatlaklar sebebiyle meme bakteriyel enfeksiyonlara açık hale gelir. *Staphylococcus aureus* veya nadiren *streptokoklar* memede oluşan bu fissür ve çatlaklardan girerek meme dokusunda inflamasyona sebep olabilir. Memede kızarıklık ve ağrı başlıca semptomlardır, hastalarda sıklıkla ateş de görülebilir. En başta sadece tek

duktus sistemi veya bölümü tutulur, fakat tedavi edilmezse enfeksiyon tüm memeye yayılabilir.

Stafilokok enfeksiyonları genelde lokalize bir alanda inflamasyona sebep olur ve tek veya çok sayıda abse oluşumuna sebebiyet verebilir. *Streptokok* enfeksiyonları ise diğer lokasyonlarda olduğu gibi memede de diffüz yayılan enfeksiyonlara sebep olur ve sonunda tüm meme tutulabilir. Etkilenen meme dokusunda yoğun nötrofil infiltrasyonu ve nekroz görülebilir. Çoğu emzirme ilişkili mastit uygun antibiyotik kullanımı ve sütün sağılması ile kolayca tedavi edilebilir. Nadiren cerrahi müdahale gereklidir (4).

2.7.2 Periduktal Mastit

Bu durum aynı zamanda tekrarlayan subareolar abse, laktiferöz duktusların skuamöz metaplazisi (SMOLD) ve Zuska hastalığı gibi pek çok isimle bilinir. Kadınlar, bazen de erkekler klinik olarak enfeksiyöz bir süreç ile uyumlu görünen, ağrılı, kızarık subareolar kitle ile prezente olurlar. Hastaların %90 kadarı sigara içicisidir. Bu durum emzirme, yaş ve/veya reproduktif hikaye ile ilişkili değildir. Tekrarlayan vakalarda sıklıkla fistül traktı meme başı altındaki düz kas dokusunun altından bir tünel oluşturur ve areola kenarından cilde açılır. Büyük olasılıkla altta yatan inflamasyona bağlı olarak bu hastaların çoğunda içe dönük meme başı görülebilir. Sigara içilmesi ile güçlü ilişki bu durum için ilgi çekicidir. Sigara veya sigara dumanındaki toksik maddeler ile ilişkili vitamin A eksikliğinin duktus epitelinde değişimi desteklediği düşünülmektedir.

Temel histolojik bulgu meme başı duktuslarında keratinize skuamöz metaplazidir. Bu hücrelerden dökülen keratin duktal sistemi tıkayarak duktusun dilatasyonuna hatta rüptüre sebep olabilir. Keratin çevre periduktal dokulara yayılım gösterdiğinde yoğun kronik ve granümatöz inflamatuvar yanıt gelişir. Bazen sekonder bir bakteriyel enfeksiyon ile, yani bir akut mastit durumu ile, birliktelik gösterebilir.

Pek çok vakada tutulmuş duktus ve fistül yapısının en bloc çıkarılması tedavi için yeterlidir. Basit insizyon absenin drene olmasını sağlar fakat bu durumda keratinize epitel geride kalır ve nüksler sıklıkla görülür. Bakteriyel bir enfeksiyon da varsa antibiyotiklerin de tedavi sürecine eklenmesi önerilir (4).

2.7.3 Duktus Ektazisi

Sıklıkla beş ve altıncı dekattaki multipar kadınlarda görülür. Periduktal mastitin aksine sigara ile ilişkili değildir. Hastalar kıvamlı, beyaz meme başı akıntısı, iyi sınırlı olmayan palpe edilebilen areola çevresi kitle ve ciltte çekinti ile prezente olur. Ağrı ve memede kızarıklık nadirdir.

Bu lezyon temel olarak duktusların genişlemesi, meme salgılarının dehidrasyonu ve belirgin periduktal ve interstisyel kronik granülomatöz inflamatuvar reaksiyon ile karakterizedir. Genişlemiş duktuslar çok sayıda lipid içeren makrofajları yüklü granüler debri ile doludur. Periduktal ve intraduktal dokuda yoğun lenfosit ve makrofajların yanı sıra değişken sayıda plazma hücreleri bulunur. Kolesterol depozitleri çevresinde granülomatöz inflamasyon oluşur. Fibrozis içe çökük meme başı ve ciltte çekilmeye sebep olabilir. Meme başı duktuslarında skuamöz metaplazi görülmez. Bu hastalık düzensiz sınırlı palpe edilebilir bir kitle oluşturarak mamografide meme karsinomlarını taklit edebilir, bu sebeple ayırıcı tanıya alınması önemlidir (4).

2.7.4 Yağ Nekrozu

Yağ nekrozu memede ağrısız palpe edilebilir bir kitleyle, cilt kalınlaşması veya çekintisiyle, mamografide dansite görüntüsüyle veya mamografide kalsifikasyon ile prezente olabilir. Etkilenen kadınların büyük çoğunluğunda memeye travma ve/veya cerrahi öyküsü mevcuttur.

Akut lezyonlar kanamalı olabilir ve lezyonun merkezinde likefaksiyon nekrozu görülebilir. Subakut lezyonlarda yağ nekrozu alanları içinde küçük tebeşir beyazı odaklar veya koyu renkli kanamalı debri içeren düzensiz sınırlı, sert, gri-beyaz bir nodül görünümü alır. Lezyonun merkezindeki nekrotik yağ hücreleri çevresinde makrofajlar ile birlikte görülebilen yoğun nötrofilik infiltrasyon mevcuttur. Sonraki birkaç gün içinde proliferatif fibroblastlar yeni damar oluşumunu tetiklerken kronik inflamasyon hücreleri hasarlanmış alanı çevreler. Sonrasında dev hücreler, kalsifikasyon odakları ve hemosiderin ortaya çıkar. En son olarak da hasarlı odak skar dokusuna dönüşür veya bu odağın fibröz doku ile tamamen çevresi sarılır. Memenin diğer inflamatuvar hastalıklarda da olduğu gibi bu durum da meme kanseri ile karışabilir, bu nedenle ayırıcı tanısı önemlidir (4).

2.7.5 Lenfositik Mastopati (Sklerozan Lenfositik Lobulit)

Bu durum tek veya çok sayıda palpe edilebilen kitleler ile prezente olur. Kitleler bilateral olabilir ve mamografik dansiteler olarak görülebilir. Lezyonlar o kadar serttir ki iğne biyopsi ile doku almak zor olabilir. Mikroskopik olarak atrofik duktusları ve lobülleri çevreleyen kollajenize stroma görülür. Epitel bazal membran sıklıkla kalınlaşmıştır. Belirgin lenfositik infiltrat epiteli ve küçük damarların çevresini sarar. Bu durum en sık tip 1 diyabet hastası veya otoimmün tiroid patolojilerine sahip kadınlarda görülür. Bu ilişkiye dayanarak lenfositik mastopatinin otoimmün bir hastalık olabileceği öne sürülmüştür. Memenin diğer inflamatuvar hastalıklarda da olduğu gibi bu durum da meme kanseri ile karışabilir, bu nedenle ayırıcı tanısı önemlidir (4).

2.7.6 Granülomatöz Mastitler

Granülomatöz inflamasyon ile giden memenin pek çok farklı patolojik süreci mevcuttur. Granülomatöz inflamasyon meme biyopsilerinin %1'inden azında bulunur. Sebepleri arasında memeyi nadiren tutan sistemik granülomatöz hastalıklar (örneğin; sarkoidoz, granülomatöz polianjitis vb.) ve granülomatöz inflamasyona sebep olan mikobakteriler ve mantarlar bulunmaktadır. Bu tip enfeksiyonlar sıklıkla immün sistemi baskılanmış hastalarda ve/veya meme protezleri veya piercing gibi yabancı cisim ilişkili durumlarda görülür (1, 4).

2.7.6.1 İdiyopatik Lobüler Granülomatöz Mastit

Granülomatöz mastitlerde spesifik bir etyolojik ajan yokluğunda idiyopatik granülomatöz lobüler mastit ismi genel olarak kabul edilmektedir (20-23). İlk olarak Kessler ve Wolloch granülomatöz ve plazma hücreli mastit arasındaki farka dikkat çekmiştir (24). Going ve arkadaşları da bu lezyonları periduktal mastitin granülomatöz formlarından ayırmak için granülomatöz lobüler mastit teriminin kullanımını önermişlerdir (22). ILGM'lerin etiyolojisi belirsizdir, dokudan herhangi bir mikroorganizma izole edilemez, ve/veya patojenler için uygulanan özel boyalar negatiftir. İnflamasyonun perilobüler yayılımı ve granülomatöz karakteri hastalığın meme sekresyonlarında görülen herhangi bir veya birkaç maddeye karşı gelişen hücre ilişkili yanıt ile ilişkili olduğu düşünürebilir, fakat herhangi bir spesifik antijen

tanımlanmamıştır. Vaskülit bulgularının görülmemesi veya belirgin plazma hücreli bir yanıt içermemesi de otoimmün durumların etiyolojide yer alma ihtimalini azaltmaktadır (25).

İLGM’de temel patolojik değişiklik lobül merkezli inflamatuvar granülomatöz reaksiyondur. Granülomlar lobüllerin içinde veya çevresinde bulunan lenfositler, plazma hücreleri ve tek tük eozinofillerin de eşlik ettiği epitelooid histiyositlerden ve Langhans tipi dev hücrelerden oluşur. İnce iğne aspirasyon biyopsilerinde de bu hücre komponentleri bulunur. “Asteroid body”ler oldukça nadirdir ve dev hücrelerde “Schauman body”ler tespit edilmemiştir.

İnflamatuvar sürecin ilerlemesiyle yaygın granülom formasyonları lobulosentrik yayılım görünümünü bozabilir. Lezyonların içinde yağ nekrozu, abse formasyonu ve fibrosis görülebilir. Abselerin içinde yabancı madde tespit edilemez. Özel boyalarla herhangi bir mikroorganizma görülmez. Lezyonun çevresindeki duktuslar dilate olabilir, periduktal veya intraduktal inflamasyon gösterebilir ama genellikle bu inflamasyon belirgin değildir. Etkilenen lobül ve duktuslar refraktil veya çift kırıcı özellikte materyal ve/veya kalsifikasyon içermezler. Duktus veya lobül epitelinde skuamöz metaplazi oldukça nadirdir. Vaskülit ile uyumlu histomorfolojik bulgular görülmez. Bakteri ve mantar kültürleri ve özel boyaları tipik olarak negatiftir.

Ayrıcı tanıda pek çok lezyon bulunabilir. İLGM ile tüberküloz, sarkoidoz veya kedi tırmığı hastalığı gibi granülomatöz hastalıkların ayrımı sıklıkla klinik ve patolojik bulguların korelasyonu ile yapılabilir. Karsinomlarda da granülomatöz reaksiyonlar görülebileceği unutulmamalıdır. Genellikle karsinomlarda kompleks alanların yanısıra sıklıkla aşikar intraduktal ve/veya invaziv karsinom alanları bulunur fakat eşlik eden karsinom bazen granülomatöz reaksiyon tarafından maskelenmiş olabilir (26). Nadir vakalarda altta yatan karsinom varlığını gösterebilmek için sitokeratin veya diğer epitelyal belirteçler ile immunohistokimyasal boyamalar gerekebilir.

Persistan veya tekrarlayan inflamasyonlar ciltte ülserasyonlara sebep olabilir (21, 22). Özellikle sekonder enfeksiyon varlığında antibiyotik kullanımı yardımcı olabilir. Spesifik bir enfeksiyöz ajanın varlığı ekarte edildikten sonra steroid kullanımı lezyonların iyileşmesinde etkili olarak görülmüştür (27, 28).

Bazı vakalarda hastalık nüksünü engellemek veya kontrol etmek için uzun süreli steroid kullanımı gerekli olabilir (28). Klinik olarak ayırıcı tanıda sarkoidoz da düşünülmelidir.

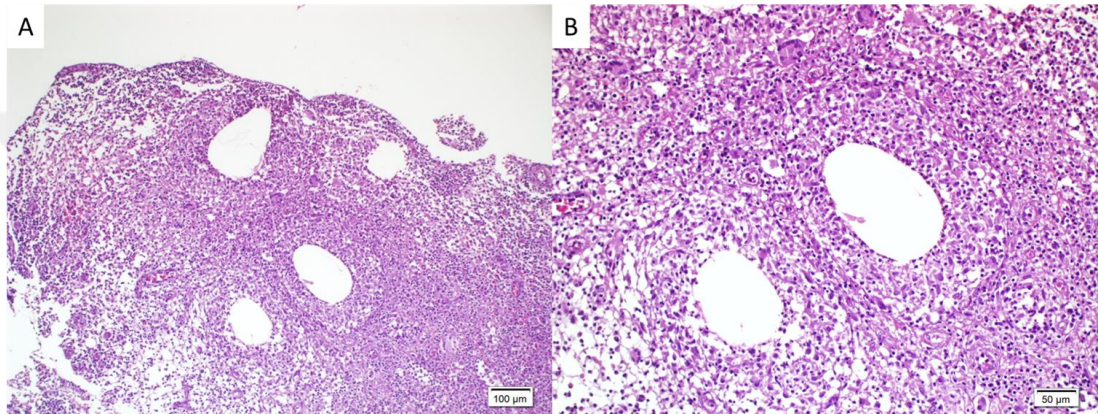
Literatürde granüloamatöz mastit, idiyopatik granüloamatöz mastit ve/veya granüloamatöz lobüler mastit terimlerini çevreleyen bir kafa karışıklığı vardır. Bazı yazarlar bu terimleri birbirinin yerine kullanırlarken, diğerleri granüloamatöz mastiti memedeki granüloamatöz inflamatuvar değişiklikler için kapsayıcı ve tanımlayıcı bir terim olarak kullanırken; idiyopatik granüloamatöz mastit ve/veya granüloamatöz lobüler mastit terimlerini ise granüloamatöz inflamasyonun tüm nedenleri dışlandığında lobülosentrik granüloamatöz inflamasyonu yansıtan ayrı bir antite için kullanılmaktadır (29, 30). Bu çalışmada biz kafa karışıklığını engellemek amacıyla “granüloamatöz mastit” terimini tüm granüloamatöz enfeksiyon sebeplerini içeren genel bir terim olarak, “idiyopatik lobüler granüloamatöz mastit (İLGM)” terimini ise granüloamatöz mastitlerin bir alt tipi olarak granüloamatöz inflamasyona sebep olabilecek tüm nedenler dışlandığında verilen tanı olarak kullanacağız.

2.7.6.2 Kistik Nötrofilik Granüloamatöz Mastit

KNGM nadir fakat giderek daha fazla tanınmaya başlayan bir mastit sebebidir. KNGM'nin histolojik özellikleri ilk olarak 2002'de Paviour ve arkadaşları tarafından tanımlanmıştır. Paviour ve ark çalışmalarında 15 vakada biyopsi veya eksizyon verilerini incelerken 2 vakada da ince iğne aspirasyon biyopsilerini değerlendirmişlerdir. Bu çalışmada 17 kadından 12'sinde akut ve kronik inflamasyon bulguları gösteren granüloamlar görülmüştür. On iki kadının 10'undaki granüloamlar süpüratif lipogranülom olarak tanımlanmıştır. Ayrıca bu çalışmada 9 kadında granüloamatöz lobüler mastit ile uyumlu olabilecek lobülosentrik inflamasyon mevcuttur. İki kadında ise duktus ektazisi izlenmiştir. Süpüratif lipogranülom tabirini “en dış katmanını epiteloid histiyositlerin ve dev hücrelerin oluşturduğu polimorf nüveli lökositler ile çevrili, ortasında büyük ihtimalle çözünmüş lipidlerin oluşturduğu bir boşluk bulunan granüloamlar” olarak tanımlamışlardır. Yedi vakada ise bu boşlukların içinde *Coryneform* bakteriler tespit edilmiştir. Bu çalışmada Paviour ve arkadaşları, corynebacterium türü bakteri enfeksiyonunun idiyopatik granüloamatöz mastitin patogenezinde rol

oynayabileceğini öne sürmüşlerdir. Yazarlar, *Corynebacterium* tipi bakterilerin klinik seyrin başlarında tanımlanmasının, meme dokusunun derinliklerinde mevcudiyetlerinin ve bakterileri çevreleyen granülomatöz inflamatuvar reaksiyonun, normal deri florasını temsil etmediğini ve *Corynebacterium* türlerinin bu hastalıktaki nedensel rolü için güçlü kanıtlar olduğunu savunmuşlardır (31). Aynı grup sonrasında daha geniş bir kohortta ikinci bir çalışma yayınlamıştır. Bu ikinci çalışmada ise en az bir mikrobiyolojik materyalinde *Corynebacterium* türü bakteriler içeren 34 kişilik 'inflamatuvar meme hastalığı' görülen vaka grubu ve 'laktasyon ile ilişkisiz inflamatuvar meme hastalığı' olarak tanımlanan ve birinci grup ile benzer histomorfolojik özellikleri göstermesine rağmen *Corynebacteria* açısından negatif olan 28 vaka değerlendirilmiştir. Bu çalışmada da yazarlar yine bazı granülomatöz mastitis vakalarının *Corynebacterium* türleri ile ilişkili olduğu sonucunu belirtmişlerdir (32). 2011'de ise Renshaw ve ark., memede 'nötrofilik inflamasyon içinde genişlemiş vakuoller' ve bu vakuoller içinde gram pozitif basillerin varlığı ile karakterize, *Corynebacterium* türleri ile ilişkili olan bir mastit türüne dikkat çekmek için 'kistik nötrofilik/granülomatöz mastit' terimini kullandılar. Renshaw ve ark. tarafından bildirilen üç vakanın hepsinde kistik boşluklar ve granülasyon dokusu ile akut inflamasyon mevcuttur ve bu üç vakadan ikisi granülomlar içermektedir. Yazarlar, aynı zamanda *Corynebacterium* türleri ile ilişkili olan enfeksiyonda granülomatöz inflamasyonun yaygın olmasına rağmen her zaman mevcut olmadığını vurgulamışlardır. Gram pozitif basiller üç vakada da tek bir kistik boşlukta tanımlanmıştır (33). Sonraki çalışmalar sayesinde KNGM'nin tanımlanmasında granülomların varlığı gerekli hale gelmiştir (34-41). Yapılan çalışmalar ve literatürdeki veri artışı sayesinde KNGM'nin histolojik özellikleri netlik kazanmış ve KNGM günümüzde histopatolojik özellikler açısından belirgin bir granülomatöz mastit paterni gösteren, kistik boşluklu, bu kistik boşlukları nötrofiller tarafından çevrelenen ve bazen bu kistik boşluklarda Gram pozitif basiller içeren lobülosentrik granülomatöz inflamasyon olarak karakterize edilmektedir (42) (Resim 2.3). Bu kist benzeri boşlukların yağ içerdiği ve patolojik işlemler sırasında bu yağın ortadan kalkarak şeffaf boşluk benzeri bir görünüm oluşturduğu düşünülmektedir. Bu yağ dolu boşlukların içinde sıklıkla Gram pozitif *Corynebacterium* türü bakterilerin oluşturduğu seyrek bakteri kümeleri görülebilir (2, 31-38, 42).

Corynebacterium türü bakteriler Gram-pozitif basillerdir, bazıları lipofilik olup normal cilt florasının komponentidirler. Bu bakterilerin meme dokusuna laktiferöz duktuslar aracılığı ile girip, statik sekretuar materyalde ve yağlı stromal dokuda ürediği düşünülmektedir (32). Bu enfeksiyöz antitenin aynı zamanda meme ucu piercing'i ve biyopsilerden sonra da görüldüğü bildirilmiştir. Bu durum da bu hastalığın cilt florasının invaziv işlemler ile meme dokusunu inflame etmesi ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir (33, 34).

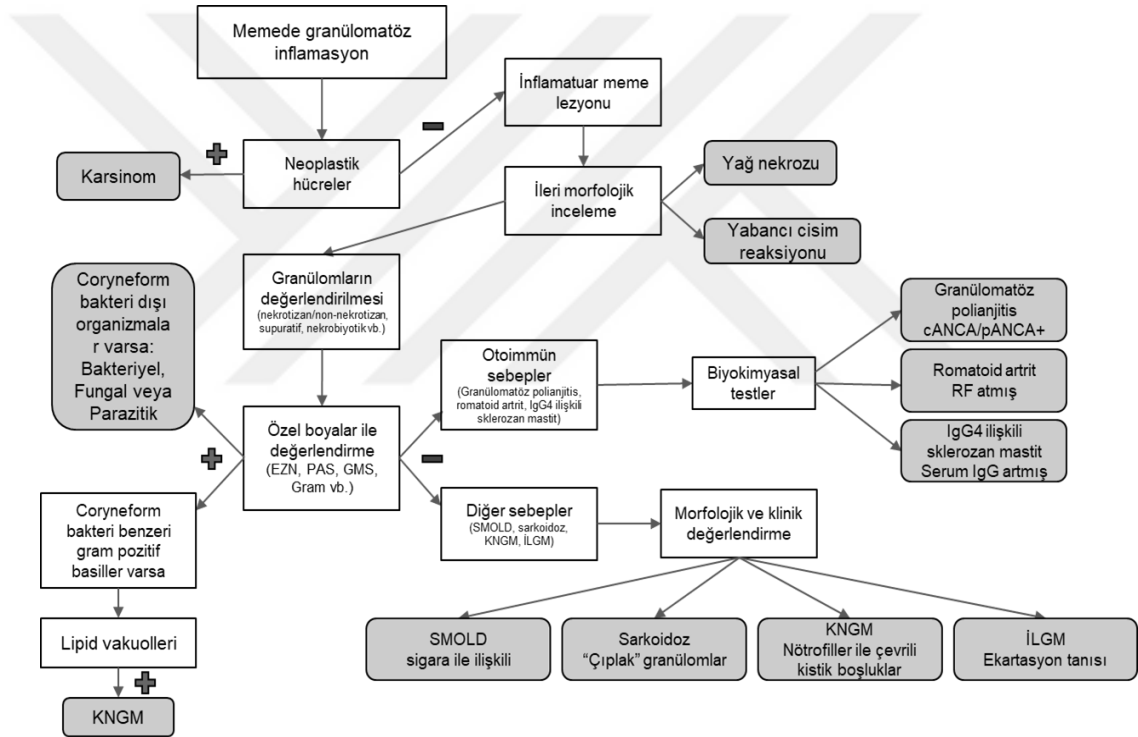


Resim 2.3: KNGM'nin klasik histomorfolojik görünümü: belirgin bir granülomatöz mastit paterni gösteren, kistik boşluklu, bu kistik boşlukları nötrofiller tarafından çevrelenen lobülosentrik granülomatöz inflamasyon. (A: x100'lük büyütme, Hematoksilen eozin boyası, B: x200'lük büyütme, Hematoksilen eozin boyası)

KNGM'nin tanımlanmasından önce pek çok lobüler granülomatöz mastit vakasının enfeksiyöz olmayan nedenlere bağlı olan idiyopatik durumlar olduğu varsayılmaktaydı. KNGM'nin İLGGM olarak yanlış tanımlanmasının altında sıklıkla patolojik basillerin oldukça seyrek olması sebebiyle histolojik kesitlerde tanımlanamaması ve/veya kültürlerde üretmenin oldukça zor olup üremesi durumunda da sıklıkla cilt florası kontaminasyonu lehine değerlendirilmesi yatmaktadır (44). Klinik olarak da KNGM tanısının konulması uygun antimikrobiyal tedavi seçimi için oldukça önemlidir. Bu hastalarda invaziv girişimsel işlemleri önleyebilmek amacıyla yağlı dokuya geçebilen doksisisiklin gibi antibiyotiklerin kullanılması önerilmektedir (43). Bu enfeksiyöz antite morbidite sebebi olabilir, nüks edebilir ve iyileşme süreci sıklıkla 1 yılın üzerinde sürebilir (32, 43).

KNGM'nin ayırıcı tanısındaki en önemli antite invaziv karsinomlardır. KNGM hastalarında görülen ele gelen kitle, meme başı akıntısı, içe çökük meme başı

gibi semptomlar invaziv karsinomlarda da görülebilmektedir. Görüntüleme yöntemleri de bu iki antiteyi ayırt edememektedir. Bir makalede KNMG vakalarının çoğunun (%60) görüntüleme bulgularının BIRADS 4'ün altında kaldığı bildirilmiş olsa da vakaların %13.3'ü BIRADS 5 olarak raporlanmıştır (2). Histolojik ayırıcı tanıda klinik ayırıcı tanıya benzer şekilde invaziv karsinomlar en önemli antitedir. İnvaziv karsinomların pek çok tipinin memede granümatöz yanıtı neden olduğunda dair pek çok vaka bildirilmiştir (45-51). Malingite tanısı ekarte edildikten sonra granümatöz mastitlere sebep olan enfektif sebepler ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir (Şekil 2.8).



Şekil 2.8: Wu ve ark. (2) tarafından önerilen memenin granümatöz hastalıklarına yaklaşım

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 HASTA SEÇİMİ

Çalışmaya 2010-2021 tarihleri arasında Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi'nde memeden tru-cut veya eksizyonel biyopsi yapılan ve patoloji laboratuvarımızda histopatolojik olarak 2018 yılı ve öncesinde İLGM tanısı alan, 2019-2021 yılları arasında ise KNGM ve İLGM tanısı alan, etiyolojisinde herhangi bir granülomatöz hastalık (örneğin; tüberküloz, sarkoidoz, granülomatöz polianjitis vb.) saptanamayan 135 kadın hasta dahil edildi ve bu hastaların verileri ve materyalleri retrospektif olarak incelendi.

2019 yılı öncesinde “Kistik Nötrofilik Granülomatöz Mastit” tanısı için gerekli histopatolojik bulgular literatürde net olarak belirlenmemiştir. Bu sebeple KNGM tanısına ait histopatolojik özellikleri gösteren hastalar da İLGM tanısı altında toplanmaktaydı. 2010-2018 yılları arasında hastanemiz patoloji laboratuvarında İLGM tanısı alan tüm hastaların hastane arşivinden doku blokları ve lamaları çıkarıldı. Doku bloklarından yeni kesitler alınarak hastaların dokuları güncel patoloji verileri ışığında bir meme patoloğu (AA) ve patoloji asistanı tarafından (ZÇT) histomorfolojik olarak yeniden incelendi. Parafin bloklarında yeterli dokusu bulunmayan hastaların yeniden değerlendirmeleri eski lamaları taranarak yapıldı. 2018 yılı ve öncesine ait materyallerde KNGM antitesi ile uyumlu morfoloji gösteren vakalar belirlendi. Tekrar değerlendirmemize göre KNGM ile uyumlu histomorfoloji (nötrofilik bir rim ile çevrili şeffaf kist benzeri boşluklar içeren granülomatöz inflamasyon) gösteren vakalardan parafin blokları arşivde bulunan ve bu bloklarında yeterli miktarda dokuları olan hastaların dokularına *Corynebacterium* tipi bakterilerin tespiti amacıyla Gram boyama uygulandı. Gram boyama sonucuna göre KNGM tanısı ile uyumlu histomorfolojideki vakalar nötrofilik

bir rim ile çevrili kistlerin içinde Gram boya ile boyanan mikroorganizmalar içerip içermemesine göre iki gruba ayrıldı. 2019 yılı ve sonrasında KNGM tanısının dikkat çeken bir antite olarak ortaya çıkmasıyla güncel bilgiler ışığında hastanemiz patoloji anabilim dalında bu tanıyı vermeye başladık. Laboratuvarımızda 2019 yılı ve sonrasında materyallerinde KNGM tanısı düşünülen tüm hastalara rutin olarak Gram boyama uygulandı. Bu sebeple 2019 yılı ve sonrasındaki hastaların tüm lam ve blokları arşivden çıkarıldı, lamaları çalışma için tekrar değerlendirildi, fakat ayrıca Gram boyama uygulanmasına gerek kalmadı.

Hastanemizin Nükleus sisteminden ve e-nabız sistemi üzerinden hastaların demografik verileri, hastaların prezente olduğu semptomlar, etkilenen meme (sol/sağ), gebelik öyküsü, laktasyon öyküsü, sigara kullanımı, oral kontraseptif kullanımı, bilinen granülomlarla giden bir hastalık öyküsünün olup olmaması (tüberküloz, sarkoidoz, granülomatöz polianjitis vb.), memeye travma öyküsü, daha önce benzer şikayetleri olup olmaması ve şikayetlerin tekrarlaması durumu, mastit sebebiyle aldıkları tedavi (medikal / cerrahi; medikal tedavi uygulandı ise steroid / antibiyotik), şikayetlerin süresi ve başvuru anındaki görüntüleme tetkikleri ile fizik muayenedeki kitlesel lezyonun boyutu, abse, fistül veya sinüs varlığı tespit edilerek çalışmaya dahil edildi. Varsa kültür ve mikrobiyoloji sonuçları korele edildi.

3.1.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. Hastaların kadın cinsiyette olması,
2. Hastaların meme tru-cut veya eksizyonel biyopsi materyallerinin güncel patoloji verileri ışığında yeniden değerlendirme sonucunda İLGM ve KNGM ile uyumlu morfoloji göstermesi
3. İLGM tanısı alan hastalarda granülomatöz mastit için herhangi bir etiyolojik neden (çeşitli sistemik granülomatöz hastalıklar; örneğin: granülomatöz polianjitis, sarkoidoz vb. veya herhangi bir mikrobiyolojik etken nedenli granülomatöz hastalıklar; örneğin: tüberküloz, çeşitli mantar enfeksiyonları vb.) bulunmamış olması,
4. Hastaların bloklarının ve lamalarının zarar görmemiş bir şekilde arşivde bulunması (konsültasyon vb. sebeplerle hastalara verilmiş olmaması)

3.1.2 Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Herhangi bir nedenle hastaya ait lam ve bloklara ulaşılamaması
2. Parafin bloklarında yeni kesit için yeterli dokusu kalmayan hastalarda hastanın lamlarının değerlendirme için uygun olmaması
3. Hastanın tanısının sitolojik materyalden verilmiş olması
4. Hastalarda granülomatöz mastit patolojisini etiyolojik olarak açıklayacak granülomlar ile giden bir hastalık olması (granülomatöz polianjitis, sarkoidoz, vb.)
5. Hastaların materyallerinde özel boyalar ile milobakteri veya mantar enfeksiyonu saptanması

Çalışma için İstanbul Göztepe Prof. Dr. Süleyman Yalçın Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan tarihli ... sayı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.2 ÖRNEKLERİN PATOLOJİ LABORATUVARINDA İNCELENMESİ

Hastanemiz patoloji laboratuvarının arşivinden 2021 yılı ve öncesine ait çalışmaya dahil edilen hastalara ait lam ve bloklar çıkarılmış ve parafin bloğunda yeterli dokusu bulunan hastaların bloklarından yeniden değerlendirme için yeni kesitler alınmıştır. Bu kesitler aşağıda belirtilen aşamalar ile hematoksilen eozin ile boyanmıştır.

Hematoksilen –Eozin boyanma aşamaları:

- %100 alkol (10 saniye)
- %90 alkol (2 dakika)
- %80 alkol (2 dakika)
- %70 alkol (2 dakika)
- Çeşme suyu (1 dakika veya daha az)
- Harris hematoksilen(6 dakika)
- Çeşme suyu (4 dakika)
- Eosin (4 saniye)

- Çeşme suyu (1dakika)
- %70 alkol (10 saniye)
- %80 alkol (10 saniye)
- %90 alkol (10 saniye)
- %100 alkol (10 saniye)
- Aseton (6 dakika)
- Ksilen (5 dakika)
- Ksilen (8 dakika)

2018 yılı ve öncesine ait preparatların bloklarının bulunabilmesi ve yeni kesitler alacak yeterli doku olması durumunda hematoksilen eozin boyaması sonrasında materyaller tekrar değerlendirilmiştir. Histomorfolojik bulguları KNGM ile uyumlu olan hastaların parafin bloklarında yeterli doku kalması durumunda parafin bloklardan 6 mikron kalınlığında yeni kesitler alınmış ve bu kesitler kist içi bakterilerin belirlenebilmesi amacıyla aşağıda belirtilen aşamalar ile Gram boya ile boyanmıştır.

Gram boya boyanma tekniği:

- Preperatın üzerini tamamen kapatacak şekilde bazik boya olan kristal viyole eklenir.
- 1 dakika bekletilir.
- 1 dakika sonrasında boya saf su ile uzaklaştırılır.
- Preperata birkaç damla iyot çözeltisi damlatılır ve 1 dakika beklenir.
- %96'lık alkol ile 5-10 saniye muamele edilir.
- Saf su ile preperat nazikçe yıkanır.
- Preperatın üzerini tamamen kaplayacak şekilde, zıt boya olan safranin ile 30 saniye muamele edilir.
- Saf su ile preperat yıkanır.
- Preperat kurumaya bırakılır

Boyanma süreci sonrası Gram boya ile boyanan preparatlar bakteri varlığı açısından değerlendirilmiştir.

2019 yılı ve sonrasına ait preparatlara yeni kesit ve hematoksilen eozin uygulanmamıştır, arşivde var olan hematoksilen eozin boyalı lamalar yeniden değerlendirilmiştir. 2019 yılı ve sonrasına ait preparatlarda KNGM tanısı düşünülen hastalarda Gram boyama rutin olarak laboratuvarımızda uygulandığı için ayrıca Gram boyama uygulanmamıştır. Parafin bloğunda yeterli dokusu bulunmayan hastaların lamaları değerlendirme için yeterli ise çalışmaya dahil edilmiş, fakat lamalar herhangi bir sebepten ötürü değerlendirme için yeterli bulunmamışsa bu hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların materyallerine hastanemizde mikobakteriyel enfeksiyonların ekarte edilmesi amacıyla Enrich Ziehl-Nielsen (EZ) ve fungal enfeksiyonların ekarte edilmesi amacıyla Grocott methenamine silver (GMS), Periyodik asit-Schiff (PAS) boyaları rutin olarak uygulanmıştır. Bu boyaların sonuçları tekrar değerlendirildi. Hastanemizde İLGM ve KNGM tanısı alan hiçbir hastada özel boyalar ile mikobakteriyel ve fungal enfeksiyon saptanmamıştır. Yine hastanemizde İLGM ve KNGM tanısı alan hiçbir hastanın materyallerinde yapılan incelemelerde sıklıkla mikobakteriyel granülomlarda görülen nekrotizan granülomlar görülmemiştir.

3.3 İSTATİSTİKSEL DEĞERLENDİRME

Çalışmamızın istatistiksel analizinde SPSS istatistiksel yazılım programı 21.0 versiyonu (Statistical Package for the Social Sciences, IBM Corp. Armonk, NY, ABD) kullanıldı. Tüm analizler için anlamlılık p değeri <0.05 olarak belirlenmiştir. Kategorik olmayan değişkenler için normallik dağılımı Kolmogorov-Smirnov test ile belirlenmiştir. Kategorik değişkenler yüzdeleri sıklık tabloları, sayısal değişkenler tanımlayıcı ölçüler (parametrik olmayan durumlarda ortalama $\pm$ standart sapma veya medyan (min-maks)) olarak sunuldu. Kategorik olmayan değişkenlerin ikili karşılaştırmalarında T-test ve Mann-Whitney U test kullanıldı. Ki-kare analizi kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında kullanıldı.

BULGULAR

Çalışmaya 2010-2021 yılları arasında hastanemizin patoloji anabilim dalında meme tru-cut veya eksizyonel biyopsisi bulunan 135 hasta dahil edilmiştir. Hastaların tamamı kadın cinsiyettedir. Hastaların ortalama yaşı 37 olup, ortanca yaş 34'tür. En genç hasta biyopsi sırasında 13, en yaşlı hasta ise biyopsi sırasında 87 yaşındadır. 115 hastanın lokalizasyon verisine ulaşılmıştır, lezyon 61 hastanın sol memesinde, 48 hastanın sağ memesindedir. 1 hastada lezyon aksillada aksesuar meme dokusunda görülmüştür. 5 hastanın her iki memesinde de lezyon mevcuttur (Tablo 4.1, Şekil 4.1A-I).

Tablo 4.1: Hasta karakteristikleri

Hasta karakteristikleri	Sayı (%)
Yaş (ortalama $\pm$ std. sapma)	37 $\pm$ 10.3
Lokalizasyon	
Sağ meme	48 (%41.8)
Sol meme	61 (%53)
Bilateral	5 (%4.3)
Aksesuar meme (aksilla)	1 (%0.9)
Lezyon çapı (ortalama $\pm$ std. sapma)	38.8 $\pm$ 20.8
Materyal tipi	
Tru-cut biyopsi	87 (%64.4)
Eksizyon	48 (%35.6)
Multisentrisite	
Var	23 (%38.3)
Yok	37 (%61.7)

devam ediyor.

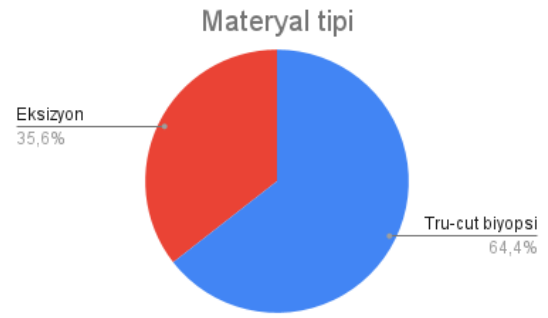
Tablo 4.1 önceki sayfadan devam ediyor.

Hasta karakteristikleri	Sayı (%)
Histomorfolojik tanı	
KNGM	80 (%59.3)
İLGM	55 (%40.7)
Emzirme öyküsü	
Var	52 (%94.5)
Yok	3 (%5.5)
Emzirme öyküsü (son 6 ay içinde)	
Var	1 (%1.8)
Yok	54 (%97.2)
Emzirme öyküsü (son 2 yıl içinde)	
Var	24 (%43.6)
Yok	31 (56.4%)
Sigara kullanım öyküsü	
Var	9 (%16.4)
Yok	46 (%83.6)
Oral kontraseptif kullanım öyküsü	
Var	3 (%5.5)
Yok	52 (%94.5)
Meme travması öyküsü	
Var	6 (%11.1)
Yok	48 (%88.9)
Hastalık süresi (ay) (ortanca değer ± std. sapma)	16.3 ± 12.5
Hastalık nüksü	
Var	18 (%22.2)
Yok	63 (%77.8)

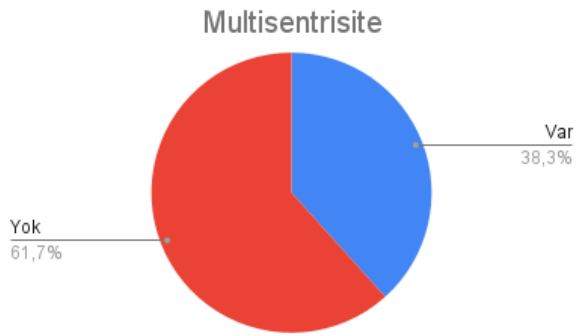
KNGM: Kistik nötrofilik granüloamatöz mastit, İLGM: İdiyopatik lobüler granüloamatöz mastit, std.: standart



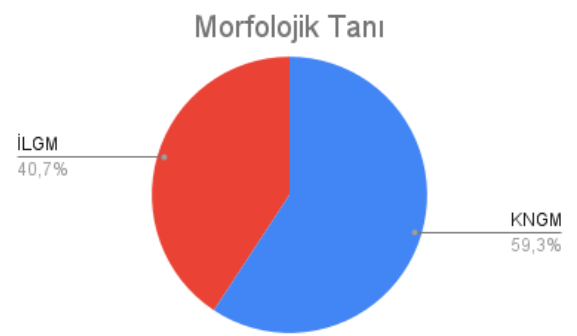
Şekil 4.1A: Lezyon lokalizasyonu



Şekil 4.1B: Materyal tipi



Şekil 4.1C: Multisentrisite



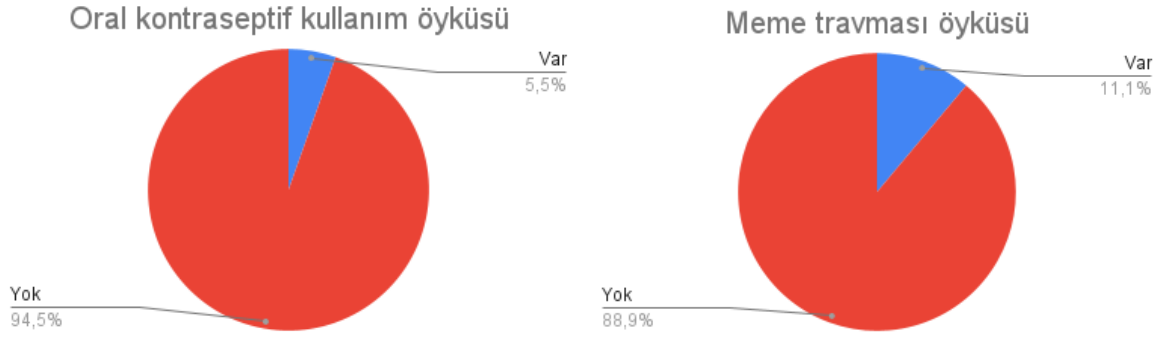
Şekil 4.1D: Histomorfolojik tanı



Şekil 4.1E: Emzirme öyküsü

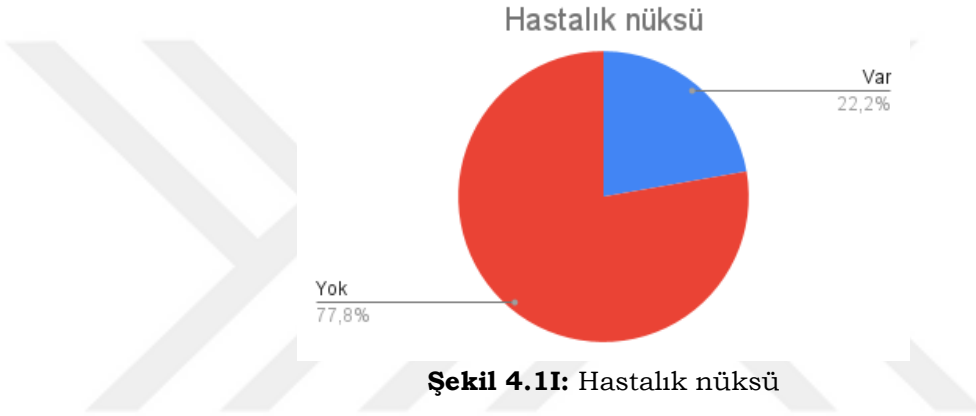


Şekil 4.1F: Sigara kullanım öyküsü



Şekil 4.1G: Oral kontraseptif kullanım öyküsü

Şekil 4.1H: Meme travması öyküsü



Şekil 4.1I: Hastalık nüksü

Şekil 4.1A-I: Hasta karakterisitkleri

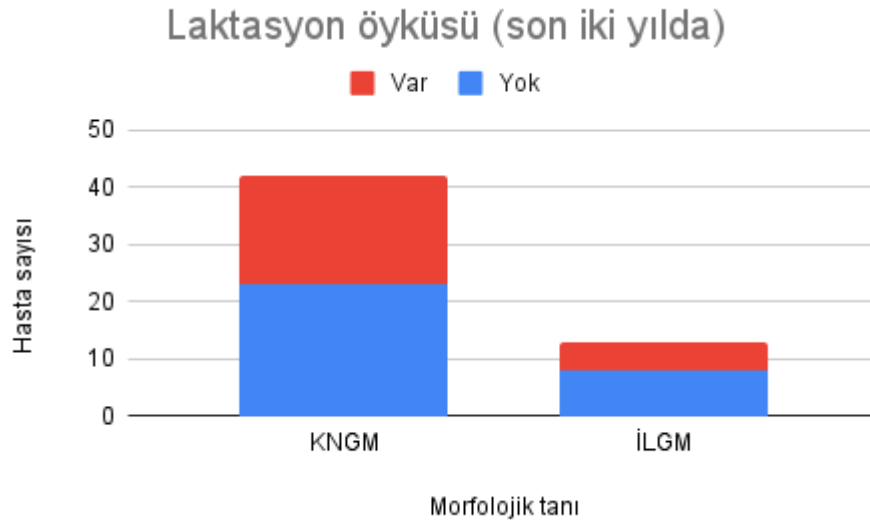
Hastalara ait materyaller güncel patoloji verileri ile yeniden değerlendirilmiş ve hastalar materyallerindeki morfolojik özelliklere göre KNGM ve İLGM olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. 135 hastadan 80'i (%59,3) KNGM, 55'i (%40,7) İLGM olarak değerlendirilmiştir. Hastaların morfolojik bulgularına göre belirlenen tanıları ile karakteristik parametreleri şekil 4.2'de gösterilmiş ve aralarındaki ilişki Tablo 4.2'de değerlendirilmiştir.

Tablo 4.2: Morfolojisinde KNGM ile uyumlu bulgular gösteren ve göstermeyen (İLGM) hastaların parametreleri

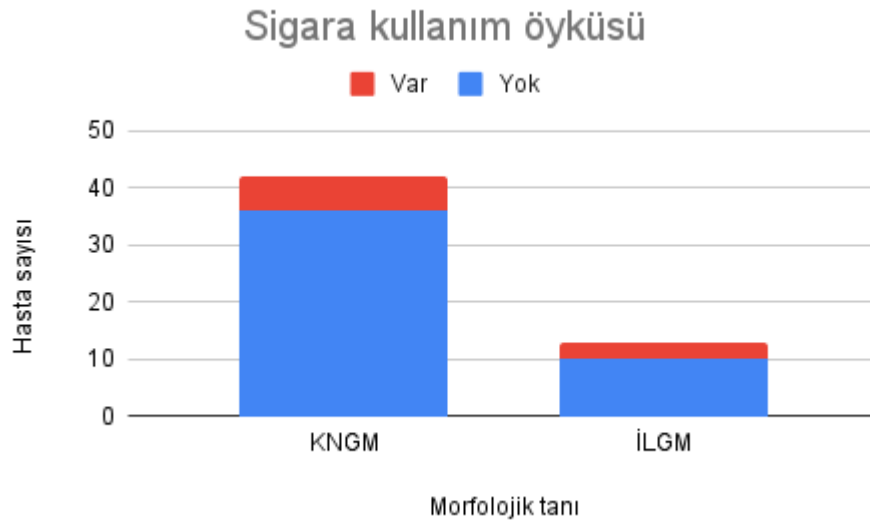
Hasta karakteristikleri	KNGM (n=80)	İLGM (n=55)	p değeri
Yaş (Ortalama $\pm$ std. sapma)	36,2 $\pm$ 7,8	38,3 $\pm$ 12,3	0.199*
Lezyon çapı (Ortalama $\pm$ std. sapma)	38mm $\pm$ 26	47mm $\pm$ 12	0.134*
Emzirme öyküsü			
Var	40/42 (%95,2)	12/13 (%92,3)	-
Yok	2/42 (%4,8)	1/13 (%7,7)	
Emzirme öyküsü (Son 6 ay içinde)			
Var	1/42 (%2,4)	0/13 (%0)	-
Yok	41/42 (%97,6)	13/13 (%100)	
Emzirme öyküsü (Son 2 yıl içinde)			
Var	19/42 (%45,2)	5/13 (%38,5)	0.667**
Yok	23/42 (%54,8)	8/13 (%61,5)	
Sigara kullanım öyküsü			
Var	6/42 (%14,3)	3/13 (%23,1)	0.456***
Yok	36/42 (%85,7)	10/13 (%76,7)	
Oral kontraseptif kullanım öyküsü			
Var	3/42 (%7,1)	0/13 (%0)	0.196***
Yok	39/42 (%92,9)	13/13 (%100)	
Meme travması öyküsü			
Var	5/42 (%11,9)	1/12 (%8,3)	0.721***
Yok	37/42 (%88,1)	11/12 (%91,7)	
Gram boya ile coryneform bakteri varlığı			
Var	27/72 (%37,5)	-	-
Yok	45/72 (%62,5)	-	
Hastalık süresi (ortanca değer), (minimum-maksimum)	12 ay (1-48 ay)	18 ay (1-48 ay)	0.324****
Hastalık nüksü			
Var	12/66 (%18,2)	6/15 (%40)	0.067**
Yok	54/66 (%81,8)	9/15 (%60)	

* T-test, **Ki-kare testi, ***Fisher-exact test, ****Mann-Whitney U test

KNGM: Kistik nötrofilik granüloamatöz mastit, İLGM: İdiyopatik lobüler granüloamatöz mastit

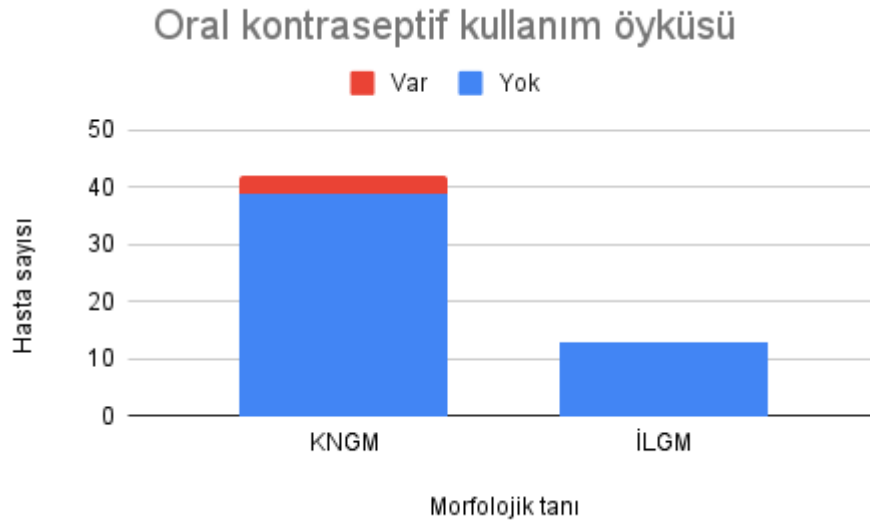


Şekil 4.2A: Laktasyon öyküsü

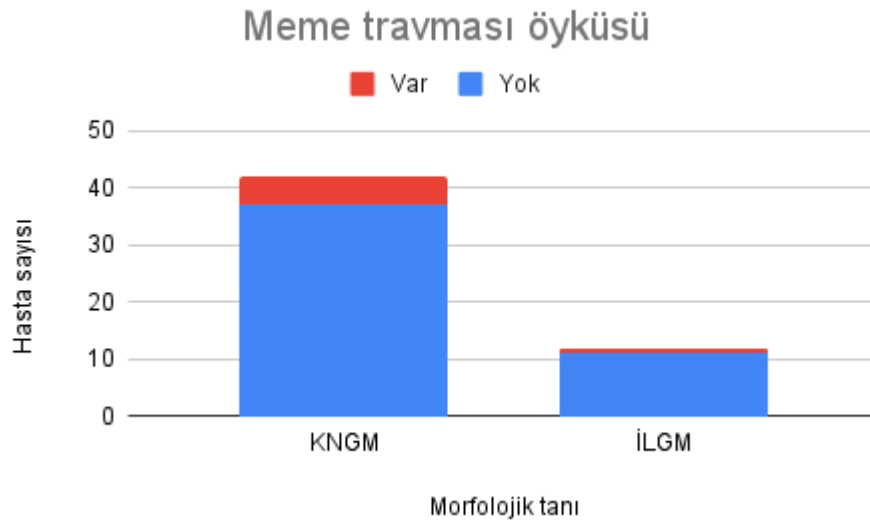


Şekil 4.2B: Sigara kullanım öyküsü

devam ediyor.

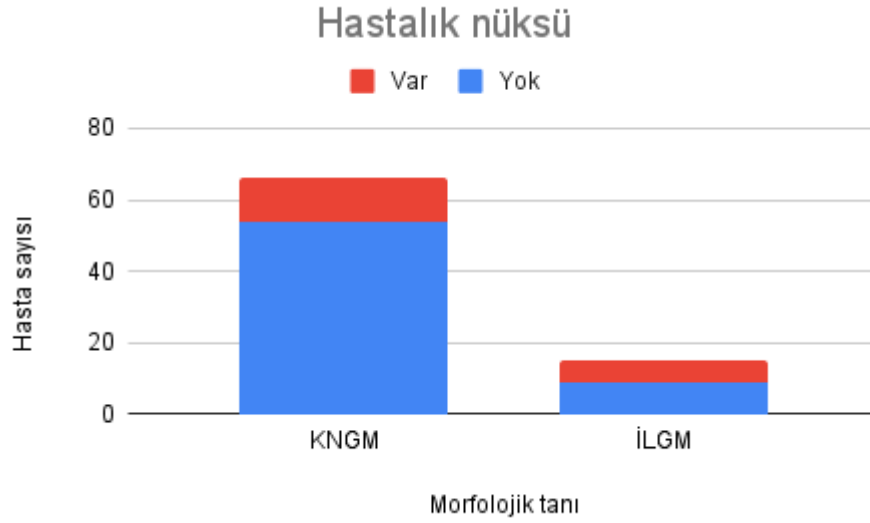


Şekil 4.2C: Oral kontraseptif kullanım öyküsü



Şekil 4.2D: Meme travması öyküsü

devam ediyor.



Şekil 4.2E: Hastalık nüksü

Şekil 4.2A-E: KNGM ve İLGM hastalarının özellikleri

Biyopsilerinde KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların yaş ortalamaları 36,2'dir. Morfolojisi KNGM ile uyumlu olan hastalardan en genci tanı sırasında 23 yaşında olup, en yaşlısı 70 yaşındadır. İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların yaş ortalamaları 38,3 olup, ortanca yaşları 37'dir. Morfolojisi İLGM ile uyumlu olan hastalardan en genci tanı sırasında 13 yaşında olup en yaşlısı 87 yaşındadır. KNGM ve İLGM grubu arasında yaş açısından istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0.199$).

Elli yedi hastanın radyolojik olarak lezyon çapları belirlenmiştir. Lezyonların ortalama çapı 38,8 mm'dir (ortanca: 35 mm) (minimum: 6 mm - maksimum: 100 mm), İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların radyolojik görüntülemelerinde lezyon çapları ortalama 47 mm olup, KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların radyolojik görüntülemelerinde ortalama lezyon çapları 38 mm'dir. İki grup arasında lezyon çapları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0.134$).

55 KNGM hastasından 33'ü (%60) memede kitle semptomlarıyla başvurmuştur. 36 hastada memede inflamatuvar semptomlar (şişlik, kızarıklık, ısı artışı, abse formasyonu, cilde sinüs formasyonu) dikkat çekmektedir. Hastaların en sık ortak başvuru sebebi memede ele gelen kitle formasyonu iken en sık görülen genel semptom inflamatuvar semptomlardır.

Yalnızca kitle semptomları ile başvuran hastaların 11'inde klinik olarak tümöral bir lezyondan şüphelenilmiştir. Beş hasta meme başında akıntı tariflemektedir, 1 hasta yalnızca meme başında akıntı şikayetiyle başvurmuştur. Bir hasta da memede ele gelen kitlenin yanı sıra meme başında inversiyon şikayetiyle başvurmuştur. İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren 5 hastanın başvuru şikayetlerine ulaşılabilmiş olup KNGM hastaları ile benzer semptomlar görülmüştür. Meme başı akıntısı ve içe çökük meme başı semptomlarına İLGM grubunda rastlanmamıştır. Tüm hastalar memede aktif inflamasyon bulguları sonlansa dahi uzun süreli ele gelen kitle varlığı tariflemektedir.

Her iki grupta da bilgilerine ulaşılabilen hastaların tamamına yakınında doğum ve emzirme öyküsü mevcuttur. KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların biri hiç doğum yapmamış iken, biri doğum yapmış fakat emzirmemiştir. İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastalardan bilgilerine ulaşılabilen 13 hastadan biri doğum yapmamıştır. Elli altı hastanın emzirme öyküsüne ulaşılabilmiş olup bu hastaların 24'ünün (%42,9) mastit bulguları başlamadan en fazla son iki yıl içinde emzirme öyküsü mevcuttur. Biyopsilerinde KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların 42'sinin emzirme verisine ulaşılabilmiş olup bu hastaların 19'unun (%45,2) mastit bulguları başlamadan en fazla son iki yıl içinde emzirme öyküsü mevcuttur. Bu 19 hastadan biri bulgular başladığında gebedir. KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hasta grubunda yalnızca 1 hastanın son 6 ay içinde emzirme öyküsü mevcuttur. Biyopsilerinde İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların 13'ünün emzirme verisine ulaşılabilmiş olup bu hastaların hiçbirinde son 6 ay içinde emzirme öyküsü bulunmamakla birlikte 5'inin (38,5%) mastit bulguları başlamadan en fazla son iki yıl içinde emzirme öyküsü mevcuttur. İki grup arasında emzirme öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.667$).

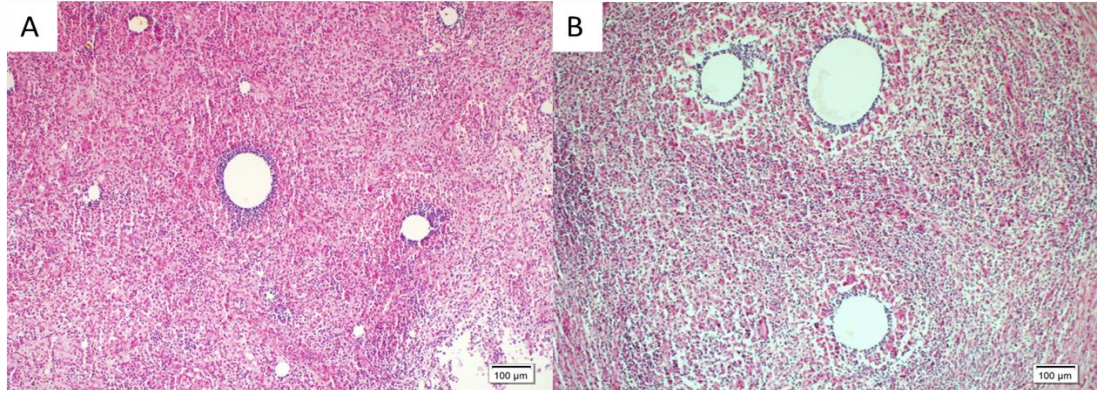
Hastaların elli beşinin sigara kullanma öyküsüne ulaşılabilmektedir. Toplam 55 hastanın dokuzunda (%16,4) sigara kullanım öyküsü mevcuttur. Biyopsilerinde KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların 42'sinin sigara kullanım verisine ulaşılabilmiş olup, bu hastaların altısında (%14,3) sigara kullanım öyküsü mevcuttur. Biyopsilerinde İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların 13'ünün sigara kullanım verisine ulaşılabilmiş olup bu

hastaların üçünde (%23,1) sigara kullanım öyküsü mevcuttur. İki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.456$).

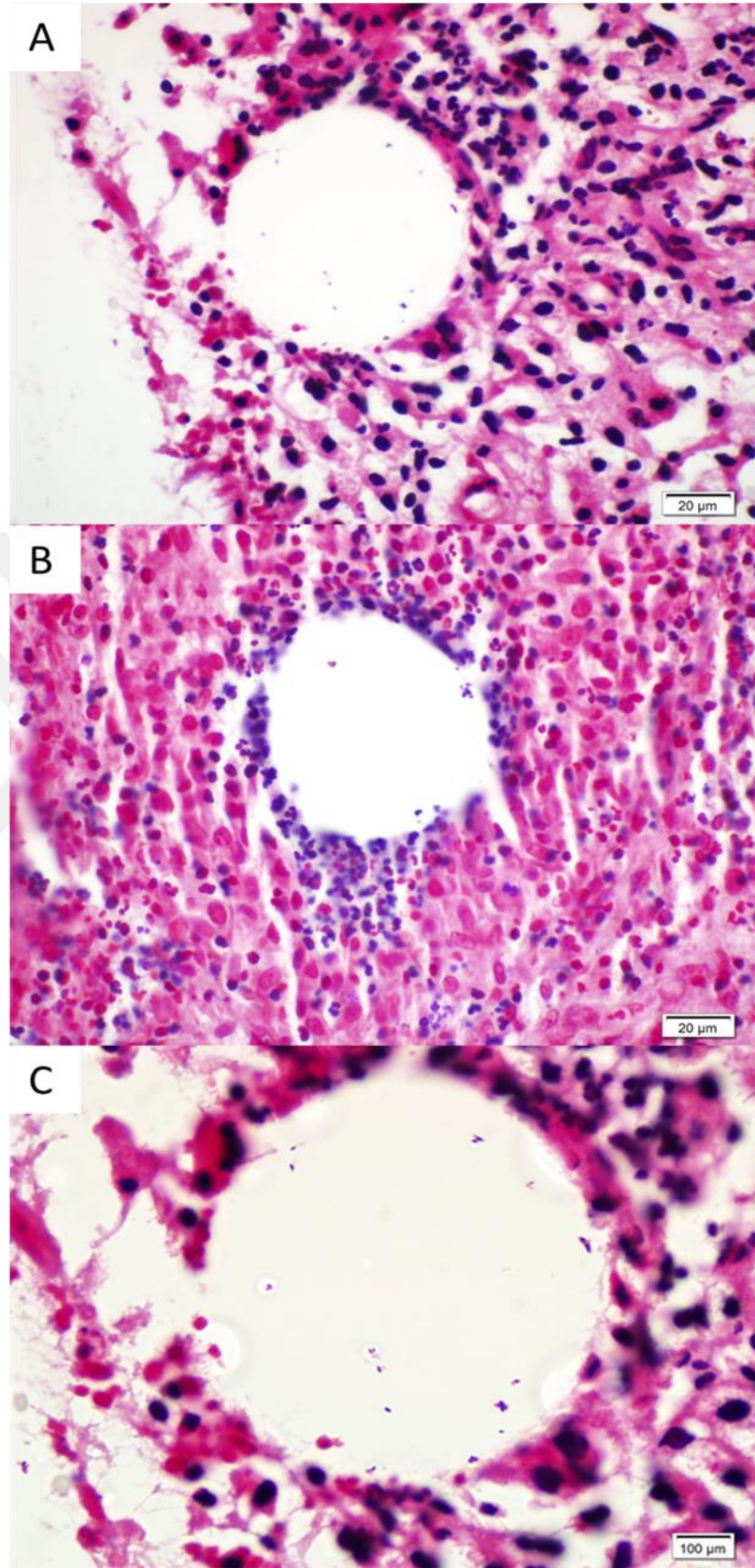
Hastaların elli beşinin oral kontraseptif kullanma öyküsüne ulaşılabilmiştir. Toplam 55 hastanın yalnızca üçünde (%5,5) oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcuttur. Biyopsilerinde KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların 42'sinin oral kontraseptif kullanım verisine ulaşılabilmiş olup oral kontraseptif kullanan hastaların tamamı KNGM ile uyumlu morfoloji göstermektedir (%7,1). Biyopsilerinde İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların 13'ünün oral kontraseptif kullanım verisine ulaşılabilmiş olup bu hastaların hiçbirinde oral kontraseptif kullanımı öyküsü bulunmamaktadır. İki grup arasında oral kontraseptif kullanımı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.196$).

Hastaların elli dördünün memeye travma öyküsüne ulaşılabilmiştir. Toplam 54 hastanın 6'sında (%11,1) bulgular gelişmeden önce memeye travma öyküsü mevcuttur. Biyopsilerinde KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların 42'sinin memeye travma öyküsü verisine ulaşılabilmiş olup 5 (%11,9) hastada bulgular gelişmeden önce memeye travma öyküsü mevcuttur. Biyopsilerinde İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların 12'sinin verisine ulaşılabilmiş olup bu hastaların yalnızca birinde (%8,3) meme travması öyküsü bulunmaktadır. İki grup arasında meme travma öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.721$).

Biyopsi materyallerinde morfolojisi KNGM ile uyumlu olan hastaların 72'sinin preparatlarına Gram boyama çalışılabilmiş olup bu 72 hastanın 27'sinde (%37,5) Gram boya ile lipid vakuelleri içinde Gram boya ile boyanan bakteriler izlenmiştir. Bu 27 hastanın 25 hastada Gram pozitif basiller görülürken (Resim 4.1, 4.2, 4.3), iki hastada Gram pozitif boyanan bakterilerin yanı sıra Gram negatif boyanan bakterilerde görülmüştür (Şekil 4.3). Gram boyama sonucunda materyalinde bakteriye rastlanan ve emzirme verisine ulaşılabilen on dört hastanın 7'sinin (50%) hastalık oluşmadan önce son iki yıl içinde emzirme öyküsü mevcuttur. 16 KNGM hastasına mikrobiyolojik olarak kültür yapılmıştır, bu kültürlerin 5 tanesinde üreme olmuştur.

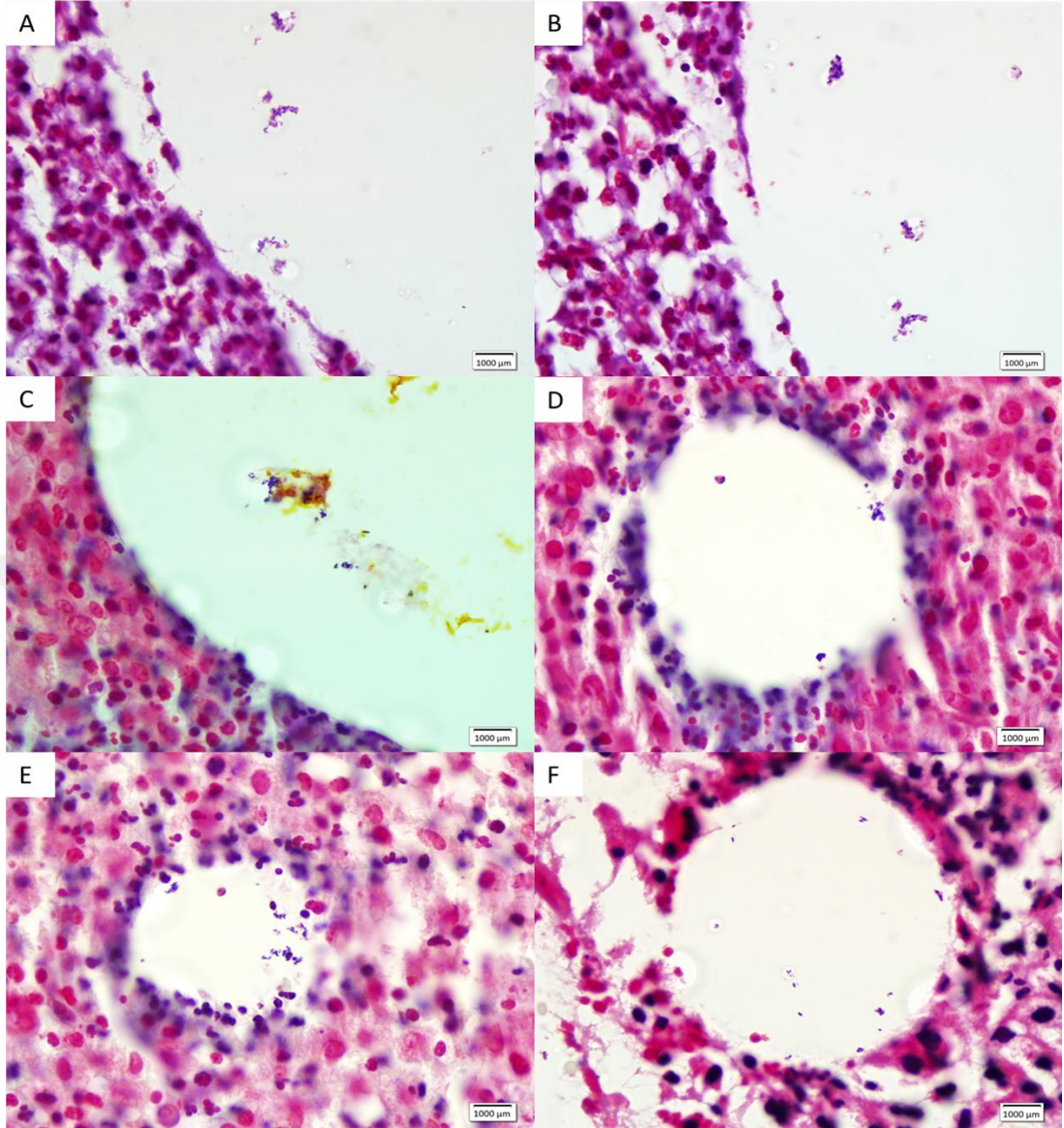


Resim 4.1A ve 4.1B: Gram boyamada KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren granülomlar (x100'l k büyütme)

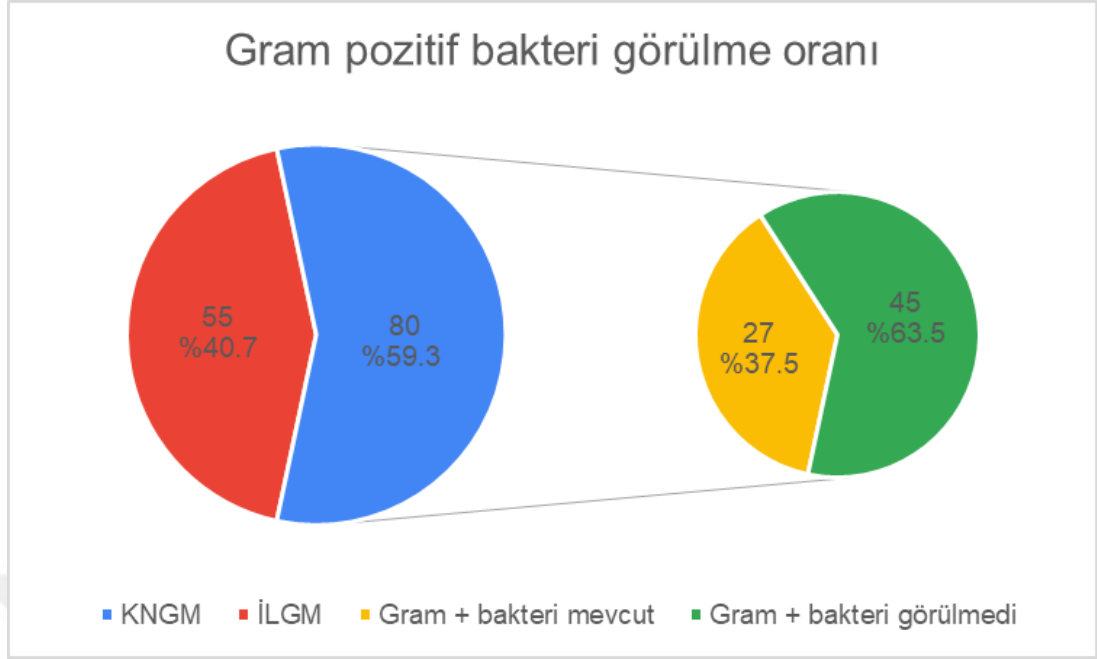


1

Resim 4.2A-C: Gram boyamada KNGM morfolojisi ile uyumlu granülomlar ve kistik boşlukların içinde Gram pozitif boyanan bakteriler (x600'lük büyütme)



Resim 4.3A-F: Gram boyamada KNGM morfolojisi ile uyumlu granülomlar ve kistik boşlukların içinde Gram pozitif boyanan bakteriler (x1000'lik büyütme)



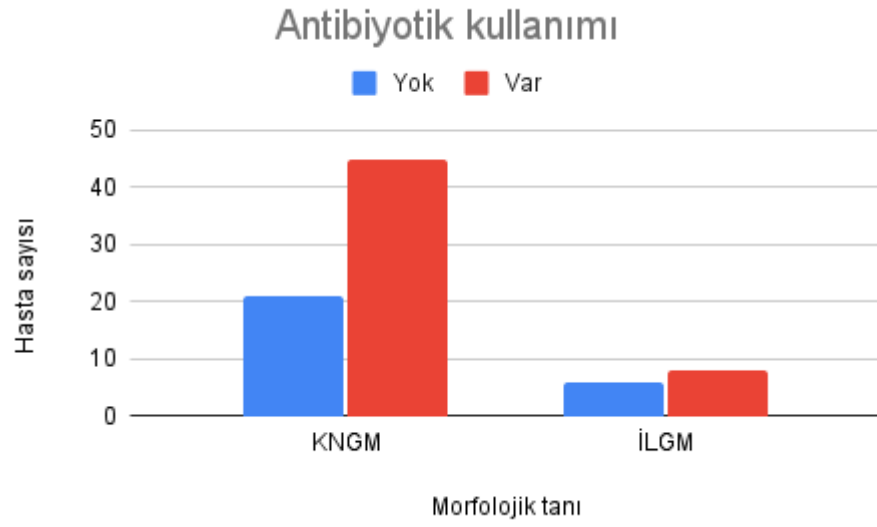
Şekil 4.3: Histomorfolojik olarak KNGM ile uyumlu vakalarda Gram boyama ile bakteri görölme oranları

Hastaların tedavi bilgilerine hastanemiz Nukleus sisteminden ve e-nabız üzerinden ulaşılmıştır (Tablo 4.3 ve Şekil 4.4).

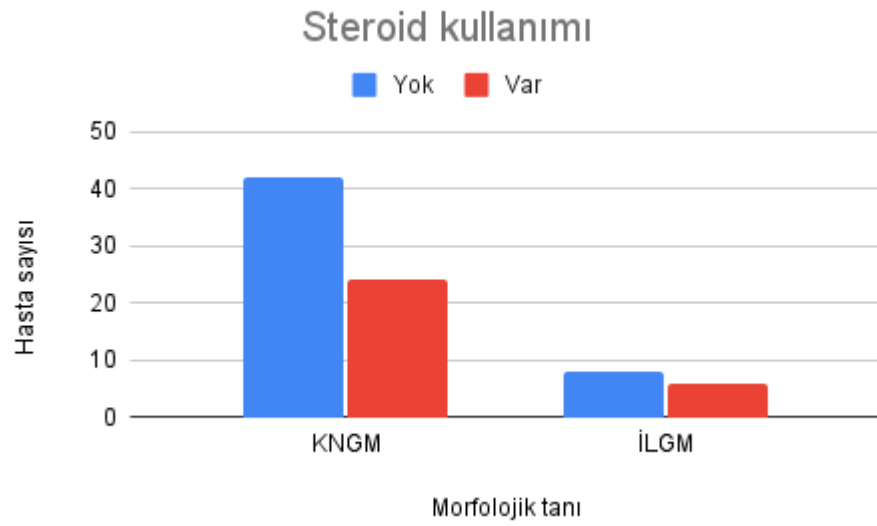
Tablo 4.3: Hastalara uygulanan tedavi protokolleri

Uygulanan tedavi	KNGM (n=66)	İLGM (n=14)
Sadece antibiyotik	13 (%19,7)	2 (%14,3)
Sadece steroid	7 (%10,6)	1 (%7,1)
Sadece cerrahi tedavi	8 (%12,1)	3 (%21,4)
Antibiyotik + steroid	8 (%12,1)	2 (%14,3)
Antibiyotik + cerrahi	18 (%27,3)	2 (%14,3)
Steroid + cerrahi	3 (%4,5)	1 (%7,1)
Antibiyotik + steroid + cerrahi	6 (%9,1)	2 (%14,3)
Tedavi almayan hastalar	3 (%4,5)	1 (%7,1)

KNGM: Kistik nötrofilik granülomatöz mastit, İLGM: İdiyopatik lobüler granülomatöz mastit

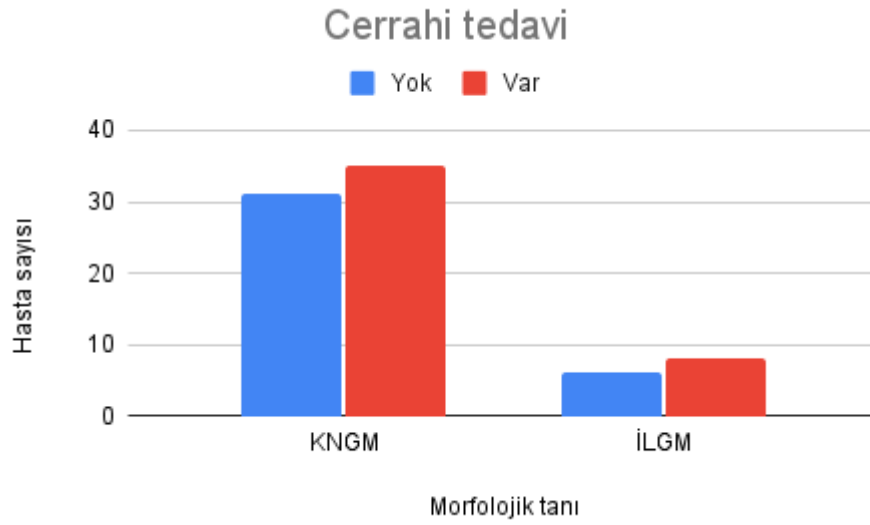


Şekil 4.4A: Hastaların histomorfolojik tanıları ve antibiyotik kullanımları



Şekil 4.4B: Hastaların histomorfolojik tanıları ve steroid kullanımları

devam ediyor.



Şekil 4.4C: Hastaların histomorfolojik tanıları ve cerrahi tedavi alma oranları

Şekil 4.4A-C: Hastaların histomorfolojik tanıları ve uygulanan tedavi protokolleri

Tedavi bilgisine ulaşılabilen toplam hasta sayısı 80'dir. Tedavi bilgisine ulaşılabilen hastaların 66'sı biyopsilerinde KNGM ile uyumlu morfoloji gösterirken, 14'ü İLGM ile uyumlu morfoloji göstermiştir. 66 KNGM hastasından 13'ü (%19,7) sadece antibiyotik tedavisi almıştır. Yedi (%10,6) hasta sadece steroid tedavisi almış olup, 8 (%12,1) hasta hem antibiyotik hem de steroid tedavisi almıştır. On sekiz (%27,3) hasta hem antibiyotik tedavisi almış hem de cerrahi müdahaleye gitmiştir. Üç (%4,5) hasta ise hem steroid tedavisi almış hem de cerrahi müdahaleye gitmiştir. Üç (%4,5) hasta herhangi bir tedavi almamış olup, 8 (%12,1) hasta sadece cerrahi tedavi (drenaj/eksizyon) almıştır. Altı (%9,1) hasta hem antibiyotik, hem steroid, hem de cerrahi tedavi almıştır.

On dört İLGM hastasından ikisi (%14,3) sadece antibiyotik tedavisi almıştır. Bir (%7,1) hasta sadece steroid tedavisi almış olup, 2 (%14,3) hasta hem antibiyotik hem de steroid tedavisi almıştır. Bir (%7,1) hasta herhangi bir tedavi almamış olup 3 (%21,4) hasta sadece cerrahi tedavi (drenaj/eksizyon) almıştır. İki (%14,3) hasta hem antibiyotik, hem steroid hem de cerrahi tedavi almıştır.

Hastalık nüksü açısından değerlendirildiğinde KNGM grubunda %18,2 oranında nüks görülürken İLGM grubunda hastalık nüksü oranı %40'tır. İki grup arasında marjinal istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0.067$).

Hastaların ortalama hastalık süreleri 16,3 aydır. En uzun süreli hastalık ortalama 4 yıl sürerken, en kısa hastalık süresi 1 ay olarak belirtilmiştir. Biyopsilerinde KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların 42'sinin hastalık süreleri öğrenilebilmiştir, bu hastaların ortanca hastalık süresi 12 aydır (minimum - maksimum: 1 ay - 4 yıl). Biyopsilerinde İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren 10 hastanın hastalık süreleri öğrenilebilmiş olup, bu hastalar ortanca hastalık süresini 18 ay (minimum - maksimum: 1 ay - 4 yıl) olarak belirtmiştir. KNGM grubunda ortanca hastalık süresi İLGM grubunda kıyasla daha kısa olmakla birlikte iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.324$).

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Çalışmamıza dahil edilen 135 hastadan 80'sinin (%59,3) en az bir dokusunda KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren alan/alanlar mevcutken, 55'inde (40,7%) KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren alan görülmemiş ve bu granülomatöz mastitler İLGM olarak isimlendirilmiştir. Literatürde yaptıkları çalışmada Maung ve ark. da kendi enstitülerinde son dört yılda 5 hastaya KNGM tanısı konulması üzerine geçmişe yönelik inceleme başlatmış ve bizim sonuçlarımız ile benzer şekilde toplam 21 granülomatöz mastit hastasının 12'sinde (57,1%) KNGM ile uyumlu morfoloji gözlemlemişlerdir (3). Troxell ve ark ise retrospektif olarak yeniden değerlendirdikleri 35 granülomatöz mastit vakasının 19'unda (54,3%) KNGM ile ilişkili morfolojik özellikler saptamışlardır (35). Bu değerlendirmeler sonucunda KNGM'nin patologlar ve klinisyenler tarafından tanınırlığı arttıkça daha sık karşılaşılan bir antite olarak ortaya çıkmasını bekleyebiliriz.

Lokalizasyon verisine ulaşılabilen 115 hastadan 43'ü İLGM ile uyumlu morfoloji göstermekte olup bu hastaların 23'ü sol memede 20'si sağ memede hastalık tariflemektedir. Dokularında KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren 72 hastanın 38'inin sol memesinde lezyon mevcutken, 28'inin sağ memesinde lezyon mevcuttur. Sol-sağ meme ayrımı literatürde çalışmalar arasında farklılık göstermektedir (35, 43). Troxell ve ark. yaptıkları çalışmada sol memeyi baskın taraf olarak bildirmişken (35), Naik ve ark. Hindistan'dan yaptıkları çalışmada KNGM hastalarında sağ memenin 2:1 oranında daha sık tutulduğunu gözlemlemişlerdir (35). Çalışmamızda dokusunda KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren 5 hastanın bilateral meme dokusunda farklı

zamanlarda başlayan lezyonlar mevcuttur. Öteki memede semptomların görülmesi arasındaki en kısa süre 1 ay iken en uzun süre yaklaşık olarak bir buçuk yıldır. Bu 5 hastanın yalnızca tek taraflı biyopsileri bulunmaktaydı, dolayısıyla bilateral hastalık tutulumunu patolojik olarak kanıtlamak mümkün değildi. Fakat 5 hasta da her iki memesinde benzer özellikte semptomlar tariflemektedir. Bu sebeple her iki memedeki lezyonun da benzer morfolojide olabileceği kabul edilmiştir. KNGM’de bilateralite literatürde birkaç vaka serisinde daha belirtilmiştir (3, 34, 35, 44). D’alfonso ve ark. ve Maung ve ark.’nın yaptıkları iki çalışmada da 12 KNGM vakasından ikisinde bilateralite saptarken (34, 44), Troxell ve ark. 19 KNGM vakasının üçünde (35), Naik ve ark. ise yaptıkları çalışmada 22 KNGM vakasından yalnızca birinde bilateral hastalık gözlemlemişlerdir (44). Wu ve ark. 2020’ye kadar literatürde yayınlanan 141 KNGM vakasını değerlendikleri derlemede KNGM’de bilateralite oranını %8,5 olarak belirtmişlerdir (2). Çalışmamızda literatürle de uyumlu olarak bilateralite sık görülen bir özellik olmamakla birlikte KNGM vakalarının önemli bir kısmında bilateral hastalık görülebileceği unutulmamalıdır. Çalışmamızda ayrıca bir hastada aksiller aksesuar meme dokusunda KNGM görülmüştür, bu durum literatürde daha önce tariflenmemiştir. Bu hasta 34 yaşında olup, dokusunda uygulanan Gram boyamasında Gram-pozitif basiller görülmüştür. Tedavisinde hastanın aksiller aksesuar meme dokusu eksize edilmiştir ve hastada hastalık nüksü görülmemiştir.

Çalışmamızda KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların yaş ortalamaları 36,2 iken İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların yaş ortalamaları 38,3 olarak belirlenmiştir. KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların yaş ortalamaları İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların yaş ortalamalarından hafifçe azdır ve bu ikisi arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamamıştır. Çalışmamızla uyumlu olacak şekilde literatürde de Wu ve ark. makalelerinde 2002’den makalenin yayınlandığı 2020 tarihine kadar literatürde tariflenen 141 KNGM vakasını değerlendirmiş ve KNGM hastalarında ortalama yaşı 35 olarak belirtilmiştir (2). Troxell ve ark. ise çalışmalarında bizim çalışma sonuçlarımızla uyumlu olarak KNGM grubunun KNGM-dışı gruba kıyasla daha genç olduğunu belirtmiştir (35). Morfolojisi KNGM ile uyumlu olan hastalardan en genci 23 yaşında olup, en

yaşlısı 70 yaşındayken, morfolojisi İLGM ile uyumlu olan hastalardan en genci 13 yaşında olup en yaşlısı 87 yaşındadır. KNGM hastalarının %15'i (12/80) 45 yaş üstüdür (fertil çağda değildir). İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların ise %20'si (11/55) fertil çağda değildir ($p=0.447$). İLGM grubunda yaş aralığı KNGM grubuna kıyasla daha geniştir. İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren bir hasta 13 yaşında olup kohortumuzdaki 18 yaş altı tek hastadır.

Çalışmamızda radyolojik olarak kitle çapları belirlenebilen 57 hastadan İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların lezyon çapı ortalama 47 mm iken KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastaların radyolojik görüntülemelerinde ortalama lezyon çapları 38 mm olarak bulunmuştur. Bu iki grupların çapları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bununla birlikte İLGM ile ilişkili morfoloji gösteren hastalardan radyolojik görüntülemelerinde lezyon boyutu bulunabilen hasta sayısı yalnızca 5'tir. D'Alfonso ve ark. ve Gautham ve ark. sırasıyla 7 ve 6 hastalık çalışmalarında bizim çalışmamızla uyumlu olacak şekilde ortalama lezyon çapını KNGM için sırasıyla 37 mm ve 41 mm olarak belirtmiştir (34, 37). Çalışmamızda lezyon çapları 6-100 mm arasında değişmektedir, yukarıda bahsedilen çalışmalarda da çaplar 17-57 mm ve 6-96 mm arasında değişiklik göstermektedir (34, 37). Sonuç olarak radyolojik olarak spesifik bulgu vermeyen bu lezyonların çapları da oldukça değişken olabilmektedir.

Çalışmamızda KNGM hastalarında en sık görülen semptomlar olan ele gelen kitle formasyonu ve inflamatuvar semptomlar (şişlik, kızarıklık, ısı artışı, abse formasyonu, cilde sinüs formasyonu) literatürde de bu hasta grubunda sıklıkla görülmüştür (2, 3, 34, 38). Wu ve ark. yazdıkları derlemede KNGM hastalarının yarısının memede kitle şikayeti ile başvurduğunu belirtmektedir. İLGM ile uyumlu morfoloji gösteren 5 hastanın başvuru şikayetlerine ulaşılabilmiş olup KNGM grubu ile benzer semptomlar görülmüştür. Meme başı akıntısı ve içe çökük meme başı semptomlarına hasta grubumuzda İLGM grubunda rastlanmamıştır. Hastaların başvuru semptomları değişken olabilmekle birlikte KNGM ve İLGM grupları arasında göze çarpan bir farklılık dikkati çekmemektedir. Fakat hastaların büyük çoğunluğunun memede kitle şikayetiyle başvurması malignite riskini akla getirdiği için önem kazanmaktadır. Bununla birlikte klinik ön tanı verisine

ulaşılabilen 60 hastadan 14'ü tümöral kitle klinik ön tanısı ile biyopsiye gitmiştir. Bu sebeple başvuru semptomlarının özellikle malignite ile benzer özellikler gösterebileceği unutulmamalıdır.

KNGM direkt emzirmeyle ilişkili bir hastalık olarak tanımlanamamakla birlikte yapılan çalışmalarda hastaların büyük çoğunluğunun daha önce çocuk doğurmuş ve emzirmiş hastalar olduğu dikkati çekmektedir (2, 3, 34, 35, 37, 38). Wu ve ark. yazdıkları derlemede 2002'den 2020'ye kadar KNGM çalışmalarında tanımlanmış ve bilgisine ulaşılabilen 99 hastadan 89'unun daha önce doğum yaptığını belirtmiştir (2). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olacak şekilde bilgisine ulaşılabilen hastaların neredeyse tamamı çocuk doğurmuş ve emzirmiştir. KNGM grubundaki hastaların biri gebeyken hastalık semptomlarını göstermeye başlamıştır. Emzirmeden sonraki 6 aylık periyotta da hastalık gelişimi nadirdir (yalnızca KNGM grubundan bir hastada emzirdikten sonra 6 ay içinde hastalık semptomları ortaya çıkmıştır). Hastaların neredeyse yarısında hastalık semptomları emzirdikten sonraki iki yıl içinde gelişmiştir. KNGM grubunda son iki yıl içinde emziren hasta oranı oransal olarak daha fazla olmasına rağmen, KNGM ve İLGM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bir çalışmada son gebeliğinden 20 ve 30 yıl sonra KNGM geliştiren iki hastanın da hiperprolaktinemisi olduğundan bahsedilmiştir (3). Nullipar hastalarda da KNGM'nin etiyolojisinde hiperprolaktineminin bulunabileceği düşünülmektedir (52). Aynı zamanda prolaktinoması olan veya antipsikotik kullanan kadınlarda *C. kroppenstedtii* kaynaklı meme abselerinin sıklığı düşünüldüğünde bu ilişki öne çıkmaktadır (32, 53). Prolaktin memede duktus ektazisini indüklemektedir, bu da salgıların daha statik olarak bulunabilecekleri daha çok alan oluşumuna yol açar (44). Aynı zamanda prolaktinin büyükbaş hayvanlarda proinflamatuvar özellikleri de daha önce tanımlanmıştır (54). Bu vakalarla birlikte emzirme ve çocuk doğurma ile yakın ilişkide olduğu düşünülen KNGM'nin etiyolojisinde hormonal faktörlerin de rol oynayabileceği düşünülmektedir. KNGM'de sıklıkla görülen, normal cilt florasının komponenti olan *Corynebacterium* türü bakterilerin meme dokusuna laktiferöz duktuslar aracılığı ile girip, statik sekretuar materyalde ve yağlı stromal dokuda ürettiği düşünülmektedir (32). Hormonal açıdan uyarılmış fakat aktif emzirme döneminde olmayan bir memede bu

süreçlerin kolaylıkla görülebileceği hastalığın etiyolojisinde akılda tutulmalıdır.

Sigara kullanımı çeşitli mastitlerin etiyolojisinde öne çıkan bir faktördür. Bizim çalışmamızda KNGM ve İLGM gruplarında sigara kullanım oranları sırasıyla %14,3 ve %23,1'dir. Literatürde Türkiye'de 1988 ve 2010 yılları arasında yapılan 31 sigara çalışmasını değerlendiren bir derlemede kadınlardaki sigara kullanım oranları %8,4 ile %27,8 arasında değişmektedir (55). Dolayısıyla İLGM grubunda oransal olarak sigara kullanım öyküsü daha fazla olsa da iki grup arasında sigara kullanımı toplum ortalamasından fazla olmamakla birlikte, iki grup arasında sigara kullanımı açısından istatistiksel olarak da anlamlı fark saptanmamıştır. Literatürdeki çalışmalarda da KNGM hastalarında sigara kullanım oranları %0 ila %17 arasında değişmekte olup, genellikle oldukça düşüktür (3, 35, 37, 38). Literatürdeki bu oranlar da göz önünde bulundurulduğunda sigara kullanımı ve KNGM ilişkisi geri planda kalmaktadır.

Oral kontraseptif kullanımı ile idiyopatik granülomatöz mastitler arasında ilişki olabileceği literatürde daha önce belirtilmiş fakat bariz bir ilişki kanıtlanamamıştır (22, 56, 57). Çalışmamızda oral kontraseptif kullanımının KNGM ve İLGM grupları ile ilişkisini değerlendirdiğimizde, hasta gruplarında toplam 3 hastanın oral kontraseptif kullanım öyküsü mevcuttu ve bu hastaların tamamı biyopsilerinde KNGM ile uyumlu morfoloji göstermekteydi. Oral kontraseptif kullanımı açısından KNGM ve İLGM grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark görülmemiştir ($p=0.196$).

Bir çok çalışmada KNGM hastalarının etiyolojisinde nadir olarak memeye travma öyküsü bulunmaktadır (33, 34, 37). Bizim çalışmamızda da 42 KNGM hastasının 5'inde (%11,9) 12 İLGM hastasının ise yalnızca birinde (%8,3) meme travması öyküsü bulunmaktadır. İki grup arasında meme travma öyküsü açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.721$). KNGM'lerin enfektif ajanlara bağlı olarak gelişen mastitler olduğu düşünüldüğünde nadir de olsa meme travmasının KNGM etiyolojisinde yer alabileceği akılda tutulmalıdır.

Pek çok çalışmada *Coryneform* bakteriler ve granülomatöz mastitler arasında ilişki bildirilmiştir (3, 31-39, 41, 55). "Difteroid" veya "*Corynebacterium* türü"

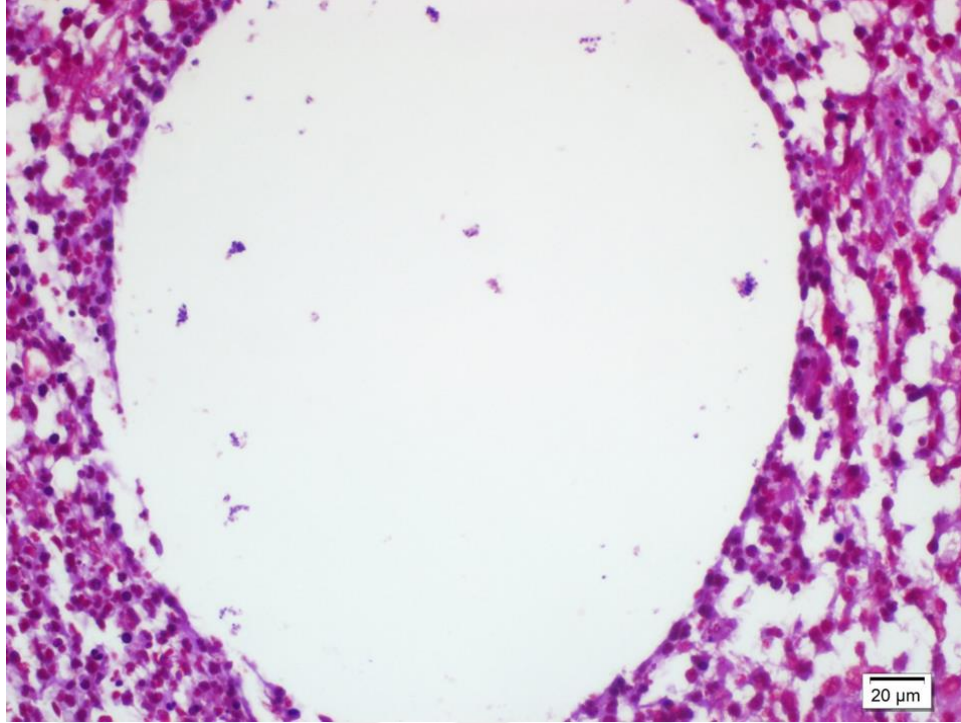
olarak da bilinen *Coryneform* bakteriler aerobik, spor oluşturmeyen, katalaz pozitif, gram pozitif bakterilerdir. Cilt florasının bileşenidirler. Gram boyalı slaytlarda 'V' şekilli veya çin alfabesi harflerine benzeyen Gram pozitif boyanan 'rod'lar olarak görülürler. Hematoksilen & eozin boyalı slaytlarda bu bakteriler görülmemektedir.

Coryneform bakteriler literatürde de belirtildiği gibi bizim çalışmamızda da patolojik incelemede nötrofilik bir rim ile döşeli granülomların merkezinde yer alan kist benzeri çözünmüş lipidlerin oluşturduğu boşlukların içinde görülmüşlerdir (3, 31-39, 41, 55). Tüm doku içinde oldukça nadir olabilirler, bazen de lipid boşluklarının içinde gruplaşabilirler (3). Mikroskopik incelemede Gram boya ile bakterilerin tespiti oldukça zor olabilir, sadece x400 büyütme ile görülebilirler (38). *Coryneform* bakteriler ve granülatöz mastit arasında ilk ilişki Paviour ve ark. tarafından tanımlanmıştır (31). Mastit bulguları olan 24 kadının iltihap veya derin doku sürüntülerinde *Corynebacterium* tipi bakteriler izole edilmiştir. En sık izole edilen türler sırasıyla *C.kroppenstedtii*, *C.amycolatum* ve *C.tuberculo-stearicum*'dur. Diğer bir "ilk çalışma" ise Taylor ve ark. tarafından yapılmış olup 34 vakalık bir granülatöz mastit kohortunda *C.kroppenstedtii* izole etmişlerdir. *C.kroppenstedtii* ilk olarak akciğer enfeksiyonu olan bir hastanın balgam kültüründen izole edilmiştir ve diğer *Coryneform* bakterilerin aksine tipik mikolik asit zarf yapısına sahip değildir; bu sebeple üreyebilmek için lipofilik bir ortama ihtiyaç duyar. *C.kroppenstedtii* üreyebilmek için lipofilik ortam ihtiyacı duyduğu için meme bu bakterilerin üreyebilmesi için uygun ortamı oluşturmaktadır (58,59). Yukarıda bahsedilen iki çalışmaya kadar *Coryneform* bakterilerin inek ve keçi memesinde mastit bulguları oluşturduğu bilinse de (60-62) insanda mastit bulguları ile ilişkili olabileceğine dair daha önce yalnızca birkaç vaka raporu mevcuttur (63-66).

Corynebacterium türü bakterilerin mikrobiyolojik olarak tespiti kolay değildir ve bu durum kültürlerde ciddi sıkıntılar oluşturmaktadır. Pek çok KNGM vakasında bakterilerin oldukça az olduğu, bu sebeple de tanının kolay olmayabileceği bildirilmiştir (2). Şimdiye kadar literatürde yer alan 135 KNGM vakasından 81'inde (58.3%) histolojik incelemede gram pozitif bakteri tespit edilebilmiştir (2). Bu 81 vakanın 16'sında (%19.8) ise ilk histopatolojik incelemede Gram pozitif bakteri görülmezken retrospektif yapılan

incelemelerde bakteri tespit edilmiştir. Literatürde en az 16 vakada şimdiye kadar bakterilerin *Coryneform* yapısını algılayabilecek kadar miktarda bakteri görüldüğü bildirilmiştir (32, 34, 36, 41). Wu ve ark.'nın yazdığı derlemede yazarlar morfolojik özelliklerine bakarak bakteri tipi tayini yapmanın oldukça zor olduğunu ve güvenilir olmayabileceğini belirtmişlerdir; çünkü Gram pozitif bakteriler basilden kokobasile oldukça değişken morfolojide olabilmektedirler. Bakteri varlığının tespitini artırmak için bir yöntem Sangoi tarafından çalışılmıştır (41). Çalışmasında Gram boyası boyanan kesitlerin 4 mikron ile 6 mikron kalınlığında olması arasındaki farkı değerlendirmiş ve 4 mikronluk kesitlerde %37 olan bakteri tespit oranını %58'e kadar çıkarmıştır. Bu sebeple KNGM morfolojisindeki vakalarda bakteri varlığı incelenirken Gram boya yapılacak kesitlerin 6 mikron kalınlığında kesilmesini önermiştir. Biz de çalışmamızda bu öneriyi Gram boyası yaparken uyguladık. Eğer histomorfolojik olarak KNGM'den şüpheleniliyor ise yapılacak yeni kesitlere birden çok Gram boyası uygulanması da çeşitli çalışmalarda önerilmiştir (3, 33). Bir çalışmada ilk kesitlere yapılan Gram boyamalarda 12 hastanın 4'ünde Gram pozitif bakteri tespit edilirken, tekrarlayan boyamalar ve kesitler sonucu bu oran 8/12'ye kadar çıkmıştır (3). İlk kesitlerde bakteri tespit edilememesi durumunda aynı bloktan alınacak yeni kesitlerin daha derin alınması veya yine kist benzeri lipid boşlukları içeren başka blokların kullanılması önerilmektedir (3). Biz çalışmamızda 72 KNGM hastasının materyaline Gram boyası uyguladık ve bu hastaların 27'sinde (%37,5) granülomların içinde bakteri gördük. Bu oran literatürde belirtilen oranlardan çok farklı olmamakla birlikte yine de daha azdır. Bunun başlıca sebebinin vakalarımızdaki materyallerin büyük çoğunluğunun eksizyon değil tru-cut biyopsi olup sınırlı ve az sayıda granülom görmemiz olduğunu düşünmekteyiz. Yaptığımız çalışmada eksizyon materyallerinin %57,1'inde (12/21) Gram boyama ile bakteri saptanırken, tru-cut biyopsi materyallerinin %29,4'ünde (15/51) bakteri saptanabilmiştir. Gram boyanın 6 mikronluk kesitlere yapılmış olmasına rağmen her vakadan tek kesite Gram boyama çalışmış olmamızın yine etkili bir faktör olabileceği düşüncesindeyiz. Sonuç olarak histomorfolojik olarak KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren hastalarda ilk incelemede Gram boya ile bakteri varlığı tespit edilemeyebilir, bu durumda yeniden inceleme, gereklilik halinde ise derin kesitlere yapılacak tekrar boyalar veya başka blokların da

Gram boya ile değerlendirilmesi bakteri tespitinde yardımcı olabilmektedir (Resim 5.1).



Resim 5.1: x400'lük büyütmede Gram boyamada KNGM ile uyumlu morfoloji gösteren granülom ve kistik alan içerisinde bakteriler. Pek çok granülom yapısına kıyasla bu alanda oldukça fazla bakteri mevcuttur. Bununla birlikte rutin patolojik incelemede sıklıkla en büyük büyütme olarak kullanılan x400'lük büyütmede bakterilerin yapısının net olarak seçilemediği dikkat çekicidir. Bu sebeple rutin patolojik incelemede coryneform bakteri tanısını vermek kolay değildir.

Corynebacterium türlerinin mikrobiyolojik olarak kültürde üretilmesi de oldukça zordur. %1 oranında polisorbata 80 içeren özel bir besiyerinde (TWEEN-80) uzun inkübasyon periyotlarında ürerler (2). Taylor ve ark. yaptıkları çalışmada 34 hastadan alınmış 116 mikrobiyolojik materyalin 52'sinde (%44,8) üreme görmüşlerdir (32). İki çalışmada bakteri üretmek mümkün olmamışken (33, 34), diğer çalışmalarda kültürde bakteri üreme oranı %16,7 ile %93,3 arasında değişmektedir (3, 31, 35-39, 41, 55). Fakat bizim hastanemizdeki mikrobiyoloji laboratuvarı da dahil olmak üzere pek çok mikrobiyoloji laboratuvarında TWEEN-80 besiyeri rutin olarak kullanılmamaktadır (3, 38). *Corynebacterium* türleri rutin besiyerinde oldukça yavaş büyüyebileceği veya koloni oluşturamayacağı için biyolojik materyaller ideal besiyerinde ideal koşullarda olmadığı sürece yeterli sonuç vermeyebilir. Bununla birlikte *Corynebacterium* türleri normal cilt florasının

elemanı olduğunda mikrobiyolojik olarak üretilebilseler bile kontaminasyon olarak değerlendirilebilirler (33, 34). Bununla birlikte klinisyenler biyopsi veya kültür yani patolojik ve mikrobiyolojik inceleme öncesi klinik ve radyolojik bulgulara dayanarak ampirik antibiyotik tedavisi başlayabilmektir. Bu durum sebebiyle ilişkili patojenin tanımlanması mümkün olmayabilir (2). Pek çok çalışmada Gram boyasında bakterilerin tespit edildiği vakalarda bile kültürde üreme olmaması, yani kültür ile Gram boyama sonuçlarının korele olmaması durumu bildirilmiştir (3, 32-34, 38). Çalışmamızda 16 KNGM hastasına mikrobiyolojik olarak kültür yapılmıştır, bu kültürlerin 5 tanesinde üreme olmuştur. Kültür uygulanan 16 hastanın ikisine Gram boyama uygulanamamıştır. Bu 2 hastadan birinde kültürde üreme görülmüştür. Kültürlerinde üreme olan geri kalan 4 hastanın birinde Gram boyama ile bakteri saptanmamıştır. Altı hastada ise Gram boyada bakteri görülmesine rağmen kültürde üreme olmamıştır. Biz de çalışmamızda literatürde de belirtilen Gram boya ve kültür arasındaki korelasyon yokluğunu gözlemledik. Hastanemizde rutin mikrobiyolojik çalışmalarda *Coryneform* bakteriler için kullanılan TWEEN-80 besiyeri kullanılmamaktadır. Bununla birlikte kültürde görülen üremelerden ikisi flora bulaşı olarak, üçü ise asit-rezistan bakteri üremesi görülmedi olarak raporlanmıştır. Dolayısıyla bu sonuçlar KNGM tanınırlığının ve *Corynebacterium* türleri ile ilişkisinin bilinmesinin önemini bir kez daha vurgulamaktadır. Çalışmamızda ayrıca hem dokuda saptanan bakteri oranının hem de kültürde saptadığımız az üreme oranlarının sebeplerinden biri de literatürde belirtildiği gibi ampirik antibiyotik kullanımı olabilir, kohortumuzda hastaların çoğu biyopsi ve/veya eksizyondan önce ampirik antibiyotik kullandığını ifade etmektedir. Klinisyenin KNGM şüphesi durumlarında ampirik antibiyotik kullanımı yerine öncelikli biyopsi tercihi tanı ve doğru tedavi seçeneği için daha belirleyici olabilir.

Klasik biyokimyasal yöntemlerin yanı sıra *Coryneform* bakterilerin tespiti için yeni yöntemler denenmektedir. “Matrix-assisted laser desorption/ionisation time-of-flight mass spectrometry” (MALDI-TOF MS) ve PCR ile 16s rRNA ve rpoB gen analizi bu yöntemlerdendir. MALDI-TOF MS yönteminde mikropların tanımlanması, karakteristik peptit kütle parmak izi spektrumlarının oluşturulması ve bunların veri tabanındaki bilinen

organizma dizileriyle karşılaştırılması yoluyla yapılır (67). MALDI-TOF MS analizi düşük maliyet, tutarlılık ve hız avantajları sayesinde *Corynebacterium* tanımlaması için rutin olarak giderek daha fazla kullanılmaktadır (68). Literatürde birkaç çalışmada MALDI-TOF MS yönteminin çoğu *Corynebacterium* türünü cins (%99,5'e kadar) ve tür (%92,3'e kadar) seviyelerine doğru bir şekilde tanımlayabildiğini göstermektedir (69-71).

Corynebacterium türlerinin tanımlanması için altın standart PCR ile 16s rRNA ve rpoB gen analizidir (67), fakat günlük patoloji pratiğinde, FFPE (formalin-fixed paraffin-embedded) dokularda nükleik asitlerde sıklıkla ortaya çıkan nükleik asit çapraz bağlanması ("cross linking") ve fragmentasyon hasarları sebebiyle PCR'da genetik materyalin tanımlanması teknik olarak oldukça zor olabilir. Bu incelemelerde daha kısa ampikonlar kullanılabilir, fakat bu da testin özgüllüğünü azaltır ve aynı zamanda yakından ilişkili *Corynebacterium* cinsleri arasındaki ayrımı ortadan kaldırır. Bununla birlikte literatürde doku kesitlerinde *Corynebacterium* türü bakterilerin son derece nadir olduğundan bahsedilmektedir, dolayısıyla dokuda bu kadar nadir olan organizmaların saptanması için moleküler yöntemlerin duyarlılığı sınırlıdır. Sonuç olarak FFPE dokularda PCR yöntemi ile *Corynebacterium* türlerinin tanımlanması her ne kadar altın standart olsa da oldukça zor olabilir ve yanlış negatifliklere oldukça açık olduğu unutulmamalıdır (44). Bir çalışmada ikisinde Gram boyası ile Gram pozitif bakterilerin görüldüğü toplam üç vakaya PCR uygulanmış ve üçü de negatif olarak sonuçlanmıştır (3). Literatürde başka bir çalışmada ise üçünde de Gram boya ile Gram pozitif basillerin saptandığı üç vakaya FFPE bloklar üzerinden 16S rRNA PCR uygulanmış, üç vakada da bakteri varlığı tespit edilememiştir (38). D'alfonso ve ark. yaptığı çalışmada Gram boya ile bakterilerin tespit edildiği bir vakada PCR negatif olarak sonuçlanmıştır (34). Ek olarak, ileride de bahsedeceğimiz gibi bu enfeksiyonlar sadece tek tip bakteriden oluşmayabilir. Karışık bakteri tür ve cinslerinden yapılan kültürler doğru tür tayinini önleyebilir. PCR ile yapılan 16S rRNA gen dizilimi, bir KNGM vakasında *Corynebacterium* ve *Staphylococcus* türlerini ayrı ayrı tanımlayabilmiştir, fakat henüz PCR yöntemlerinin karışık bakteri türlerinden oluşan kültürlerde etkinliği net olarak bilinmemektedir (39). PCR yönteminde en iyi tutarlılığın sağlanabilmesi için KNGM için şüpheli

vakalarda taze aspirasyon mayii veya formalin ile fikse edilmemiş biyopsi materyali kullanmak bakteriyel patojenlerin tespiti için tercih edilmesi gereken yöntemler olarak öne çıkmaktadır (36,38). Çalışmamızda MALDI-TOF MS ve PCR yöntemlerini kullanmadık, fakat özellikle Gram boya ve kültür ile bakteri varlığı değerlendirilemeyen vakalarda ileri inceleme için iki yöntem de literatürde de belirtildiği gibi kullanılabilmektedir.

KNGM'de en sık izole edilen organizma *C. kroppenstedtii* olmuştur (2). Bununla birlikte diğer Coryneform bakteri türlerinin yanısına çalışmalarda Gram pozitif koklar görülmüş olup, *S. warneri* ve *C. bovis* de DNA analizinde saptanmıştır (39). Bir çalışmada ise rutin kültürlerde *S. aureus*, koagülaz negatif *stafilokoklar* ve *E. coli* üremelerine de rastlanmıştır (55). Taylor ve ark. yaptıkları çalışmada ve Wang ve ark. yazdıkları derlemede DNA analizinde çeşitli bakterileri ve hatta mantarları içeren çok sayıda organizmanın varlığını göstermişlerdir (32, 39). Çoklu organizma varlığının hastalık etiyolojisindeki ilişkisi bilinmemektedir. Biz de çalışmamızda 2 vakada lipid vakuollerinde Gram negatif boyanan bakteriler gördük. Hastaların histomorfolojik bulguları KNGM ile uyumlu olduğu için bu vakaları KNGM ile uyumlu olarak değerlendirdik. Fakat literatürde farklı bakteri türleri ile hastalık ilişkisi net olmayıp daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

KNGM'nin histomorfolojik bulguları günümüzde yaygın olarak tanımlanmış olmakla birlikte pek çok durumda tanı açısından zorluklar yaşanmaktadır, çünkü tüm granülomlar KNGM'nin klasik özelliklerini göstermeyebilir ve hastaların materyallerinde bakteri tespiti oldukça güç olabilmektedir. Histomorfolojik olarak KNGM vakalarında epiteloid histiositlerin oluşturduğu bir granülomun merkezinde nötrofilik bir rim ile çevrili kistik boşluklar hastalığın klasik tanımlayıcı görüntüsünü oluşturur (2). Fakat literatürde tanımlanan vakaların tamamında bu histomorfolojik görüntü bulunmamaktadır (2, 34, 36) . Johnstone ve ark yaptıkları çalışmada 12 vakada yukarıda belirtilen KNGM'nin klasik histomorfolojik özelliklerini görmüşlerdir, fakat 3 vakada KNGM'yi düşündürebilecek bulgular olmasına rağmen klasik bulgular görülmemiştir. Bu üç vakada da abse formasyonu görülmüştür, abse formasyonu granülatöz mastitlerde sıklıkla görülebilen bir komplikasyon olarak tanımlanmıştır (34, 36). Johnstone ve ark. yaptığı çalışmada klasik KNGM bulguları gösteren 12 vakanın 4'ünde de abse

formasyonu klasik bulgulara eşlik etmektedir (36), benzer şekilde bizim çalışmamızda da özellikle4 eksizyon materyallerinde fokal odaklar halinde abse formasyonları görülmüştür. Ayrıca bu hastaların birinde klasik KNGM ile uyumlu histomorfolojideki granülomların yanısıra kavitasyon gösteren granülomlar da görülmüştür. Bu çalışmalardaki sonuçlar, KNGM’de aslında hastalığın progresyonuna bağlı olarak klasik histomorfolojik bulguların görülmeyebileceğini düşündürmektedir. Bu sebeple Wu ve ark. yazdıkları derlemede tanısal açıdan bir yaklaşım sunmuşlardır (Tablo 5.1A ve 5.1B). Özetle karakteristik morfolojik bulguların (lobulosentrik inflamasyon, nötrofiller ile çevrelenmiş kistik boşluklar ve granülomlar) üçünden en az ikisinin varlığında, Gram boyama ve/veya kültürde *Coryneform* Gram pozitif basil de var ise KNGM tanısı en net olarak verilebilmektedir. Fakat morfolojik bulguların üçünden en az ikisinin varlığına rağmen, Gram boyama ve/veya kültürde *Coryneform* olmayan Gram pozitif bakteri veya Gram negatif bakteri varlığında veya herhangi bir organizma görülmemesi durumunda notlarda bu durum belirtilmeli ve ön planda KNGM düşünülebileceği bildirilmelidir. Morfolojik özelliklerden yalnızca birinin varlığında tanının “granülomatöz inflamasyon” olarak verilip notlarda KNGM’nin ayırıcı tanıda olabileceğinin belirtilmesi önerilmiştir. Tüm durumlarda mikrobiyolojik inceleme önerilmesi belirtilmiştir (2).

Tablo 5.1A ve 1B: Wu ve ark. (2) tarafından önerilen tanısal kriterler ve örnek patoloji raporları

(1) Histolojik özellikler	(2) Gram boyama sonucu	(3) Mikrobiyolojik inceleme
1.1. Lobulosentrik inflamasyon	2.1. <i>Coryneform</i> GPB	3.1. <i>Corynebacterium</i> için pozitif
1.2. Nötrofilik bir rim ile çevrili kistik boşluklar	2.2. <i>Coryneform</i> olmayan GPB	3.2. <i>Corynebacterium</i> dışı organizmalar için pozitif
1.3. Granülom varlığı	2.3. Gram negatif organizmalar	3.3. Bakteriyel organizma açısından negatif
	2.4. Mikst Gram pozitif ve negatif organizmalar	
	2.5. Bakteriyel organizma açısından negatif	

devam ediyor.

Tablo 5.1A – 5.1B önceki sayfadan devam ediyor.

Tanısal kriterler	Yorumlama	Patoloji raporu
(1) 3 özellikten en az ikisinin bulunması VE (2) 2.1 VEYA (3) 3.1	Karakteristik morfolojik bulguların yanı sıra GBP varlığı veya pozitif kültür varlığı	<u>Tanı:</u> Bulgular KNGM ile uyumludur. <u>Not:</u> Morfolojik bulgular Gram boyasında görülen GPB ile birlikte değerlendirildiğinde KNGM ile uyumlu olarak değerlendirilmiştir. Corynebacterium türlerinin saptanması için mikrobiyolojik kültür önerilebilir. (kültür uygulandıysa sonuçları patoloji raporuna eklenmelidir.)
(1) 3 özellikten en az ikisinin bulunması VE (2) 2.2, 2.3, 2.4 veya 2.5 VEYA (3) 3.2, 3.3	Karakteristik morfolojik bulgulara rağmen GBP veya pozitif kültür görülmemiştir	<u>Tanı:</u> Bulgular KNGM'yi düşündürülebilir. <u>Not:</u> Morfolojik bulgular KNGM'yi düşündürülebilir. Fakat Gram boyasında tipik olarak KNGM ile ilişkili olduğu düşünülen Corynebacterium türü bakterilerin varlığı saptanamamıştır. Corynebacterium türlerinin saptanması ve kültürde üretilmesi zor olduğu için yokluğu bu bakteriler sebepli bir enfeksiyonu tamamen ekarte edemez. Bununla birlikte ayırıcı tanıya diğer enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz sebepli granülomatöz hastalıklar da alınmıştır. Klinik - mikrobiyolojik korelasyon önerilir. Corynebacterium türlerinin saptanması için mikrobiyolojik kültür önerilebilir. (kültür uygulandıysa sonuçları patoloji raporuna eklenmelidir.)
(1) 3 özellikten birinin bulunması VE (2) 2.1 VEYA (3) 3.1	Klinik ve morfolojik bulgular şüpheli olmasına rağmen GBP varlığı veya pozitif kültür varlığı (özellikle sınırlı örnekten - örn.: tru-cut biyopsisinden - tanı veriliyorsa)	<u>Tanı:</u> Bakteriyel sebepli granülomatöz inflamasyon <u>Not:</u> Morfolojik bulgular KNGM'yi düşündürmekle birlikte KNGM için tanısal değildir. Gram boyasında tipik olarak KNGM ile ilişkili olduğu düşünülen Corynebacterium türü bakterilerin varlığı saptanmıştır. Bununla birlikte ayırıcı tanıya diğer enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz sebepli granülomatöz hastalıklar da alınmıştır. Klinik korelasyon önerilir. Corynebacterium türlerinin saptanması için mikrobiyolojik kültür önerilebilir. (kültür uygulandıysa sonuçları patoloji raporuna eklenmelidir.)
(1) 3 özellikten birinin bulunması VE (2) 2.2, 2.3, 2.4 veya 2.5 VEYA (3) 3.2, 3.3	Klinik ve morfolojik bulgular şüpheli olması ve GBP veya pozitif kültür görülmemesi (özellikle sınırlı örnekten - örn.: tru-cut biyopsisinden - tanı veriliyorsa)	<u>Tanı:</u> Granülomatöz inflamasyon <u>Not:</u> Morfolojik bulgular granülomatöz mastit ile uyumludur. Özel boyalarla (Gram, PAS, EZN, GMS) herhangi bir mikroorganizma görülmemiştir. Ayırıcı tanıya KNGM ile diğer enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz sebepli granülomatöz hastalıklar alınmıştır. Klinik - mikrobiyolojik korelasyon önerilir. Corynebacterium türlerinin de araştırıldığı mikrobiyolojik kültür önerilebilir. (kültür uygulandıysa sonuçları patoloji raporuna eklenmelidir.)

GPB: Gram pozitif basil, KNGM: Kistik nötrofilik granülomatöz mastit, PAS: Periyodik asit-Schiff, EZN: Enrich Ziehl-Nielsen, GMS: Grocott methanamine silver

KNGM hastalarının tedavisi ve yönetimi oldukça değişken olabilmektedir. En sık tedavi seçenekleri arasında antibiyotikler, steroidler ve cerrahi girişimler

(cerrahi drenaj veya eksizyon) bulunmaktadır. Fakat, KNGM için optimal tedavi yaklaşımı netlik kazanmamıştır (34). Eğer kistik boşlukların içinde Gram boyama ile bir organizma tespit edilebilirse veya mikrobiyolojik kültürlerde herhangi bir organizma izole edilebilir ve bu organizmaya antibiyotik duyarlılık testi uygulanabilirse, bu hastalara spesifik antibiyotik tedavisi erken aşamalarda uygulanabilir (38, 72). Özellikle mikrobiyolojik olarak kültür süreçleri ampirik antibiyotik tedavisine yanıt vermeyen hastalarda önem kazanmaktadır (38). En sık görülen etken *C. kroppenstedtii* olarak tanımlandığından antimikrobiyal tedavilere yanıt ayrıntılı olarak incelenmiştir. Geniş dağılım gösteren lipofilik antibiyotiklerin lipogranülomlar içinde terapötik konsantrasyonlara ulaşma oranının daha yüksek olabileceği düşünülmüş ve bu antibiyotikler tedavide önerilmiştir (36). Olası seçeneklerde doksisiklin, trimethoprim-sulfametoksazol ve diğer tüberküloz dışı mikobakteriler sebebiyle oluşan granülomatöz hastalıklarda kullanılan klaritromisin ve rifampisin öne çıkmaktadır (36, 73). Ayrıca bu tedaviler arasında ampirik antibiyotik tedavisi önem taşımaktadır. Ampirik antibiyotik tedavisine histopatolojik tanı verilmeden başlanır ve ön planda meme enfeksiyonlarında en sık görülen bakteri olan *stafilokok* türlerini hedef alır (37). Ampirik antibiyotik kullanımının *Corynebacterium* türleri için etkili olamayabileceği bilinmektedir fakat bazı vakalarda Gram boya ile bakteri görülme ihtimalini azaltabileceği düşünülmektedir.

Tüm bu önerilere rağmen en etkili antibiyotik rejimi, inflamatuvar yanıtı baskılaması ve granülomatöz hastalığın progresyonunun engellenmesi için oral kortikosteroidler ve immünmodülatörlerin de eklenebileceği ideal tedavi henüz net değildir ve ileri inceleme gerektirmektedir (73). Tedavinin optimal süresi ise başka bir tartışma konusudur, bir çalışmada kısa süreli (5-7 günlük) antibiyotik tedavilerinin klinik bulgulara iyileşme yaratmadığı belirtilmiştir (73), bazı yazarlar ise *Corynebacterium* türü bakterileri hedef alan lipofilik antibiyotiklerle uzun süreli tedavi önermişlerdir (3, 33, 39). Literatürde daha önce tanımlanan 328 KNGM vakasından yalnızca 3 vakalık bir çalışmada 4 hafta veya daha kısa sürede yalnızca tetrasiklin kullanımının hastanın semptomlarında iyileşme sağladığı, belirtilmiştir (33). Yakın zamanda yapılan başka bir çalışmada ise çoğu klaritromisin alan 18 hastada ortalama 7 aylık yalnızca antibiyotik tedavisiyle iyileşme sağlandığı tespit

edilmiştir (74). Diğer çalışmalarda ise tedavi sonrası karşı taraf memede hastalık nüksü (3), antibiyotik ve cerrahi tedaviye rağmen devam eden bulgular (35, 38) ve ampirik antibiyotik, immünsupresyon ve/veya drenaj, lumpektomi hatta mastektomi sonrası iyileşme gözlenmiştir (34, 35, 38). Antibiyotik ve oral kortikosteroidlerin yanı sıra cerrahi girişimler, özellikle de abse boşaltılması veya fistül yönetimini içeren süreçler bu hastalarda önem kazanmaktadır (68,73). KNGM hastalarında kullanımı ve etkisi net olmamasına rağmen literatürde TNF- α inhibitörlerinin kullanımına yanıt veren bir KNGM hastası mevcuttur (75). Adalimumab kullanımı çalışmada belirtilen hastada KNGM semptomlarının ortadan kalkmasını sağlamış ve hastanın ileri antibiyotik tedavisine veya herhangi bir cerrahi girişime ihtiyacı kalmamıştır. TNF- α inhibitörleri sistemik steroidlerin aksine kilo alımı, osteoporoz, hipertansiyon, glukoz intoleransı ve oportunistik enfeksiyon riski gibi yan etkiler açısından daha güvenlidir. KNGM tedavisinde TNF- α inhibitörlerinin kullanımının ileri incelemelerle araştırılmasına ihtiyaç vardır, bununla birlikte bu vakadaki sonuçlar ümit vericidir. Sonuç olarak KNGM'nin tedavisinde bir konsensüse varılamamış olup, bu konuda ileri incelemelere ihtiyaç vardır.

Granülatöz mastitlerde hastalık nüksü sıklıkla görülebilir, hatta tekrarlayan nükslerde tedavi amacıyla hasta mastektomiye bile gidebilir (76,77). Literatürde daha önce KNGM'lerin hastalık nüks oranları belirtilmemiştir. Biz çalışmamızda KNGM grubunda %18,2 oranında nüks gördük, İLGM grubunda ise hastalık nüksü oranını %40 olarak belirledik. Oransal olarak iki grup arasında da önemli bir fark mevcuttur. İki grup arasında hastalık nüksü açısından marjinal istatistiksel fark saptanmıştır ($p=0.067$). Nüks verisine ulaşabildiğimiz hasta sayısı KNGM grubunda 66 iken, İLGM grubunda yalnızca 15'tir. Bu nedenle bu farkın daha geniş kohortlarda tekrar değerlendirilmesine ihtiyaç olsa da çalışmamızda KNGM grubundaki hastaların nüks oranının İLGM grubuna kıyasla daha az olduğunu gözlemledik.

Çalışmamızdaki temel kısıtlılıklarımızdan en önemlisi hasta verilerine hastane sisteminden ulaşmış olmamızdır. Çoğu zaman sistemdeki bilgiler yetersiz olabilmektedir. Bu sebeple yeterli hasta sayısına sahip olmamıza rağmen bilgilerine ulaşabildiğimiz hasta sayıları kısıtlıdır. Bu sebeple

özellikle tedavi verilerinin daha geniş hasta kohortlarında değerlendirilmesi gereklidir. Hastanemizde mikrobiyolojik incelemelerde *Corynebacterium* türü bakterilerin üretilmesinde kullanılan besiyerleri rutin olarak kullanılmamaktadır, bu sebeple hastaların kültür sonuçları KNGM için net olamamaktadır.

5.2 SONUÇ

- KNGM yeni tanımlanan ve günlük pratiğimizde sıklıkla İLGM vakalarından ayırt etmeye başladığımız bir antitedir.
- KNGM morfolojisinde spesifik bulgu merkezinde kistik bir boşluk bulunan, bu kistik boşluğun nötrofilik bir rim ile sarıldığı granülomatöz bir mastittir. Fakat bu histomorfolojik bulgular her zaman görülmeyebilir.
- Radyolojik olarak tanınmalarını sağlayacak spesifik bir bulgu göstermezler.
- KNGM ile *Corynebacterium* türü bakteri varlığı arasında yakın ilişki mevcuttur. KNGM vakalarında Gram boyama ile kistik boşluklar içinde Gram pozitif *coryneform* bakteriler görülebilmektedir.
- *Corynebacterium* türü bakteriler kistik boşluklar içinde seyrek olarak görülür, bu sebeple tanınması güç olabilmektedir. Kültürlerde de üretilmesi zor bir bakteri türü olup özel besiyerlerine ihtiyaç duyabilir. Bu bakterilerin görülmemesi KNGM tanısını dışlamaz fakat varlığı tanı için oldukça güçlü bir destekleyicidir.
- KNGM hastalarının büyük çoğunluğu daha önce doğum yapmış ve emzirmiş hastalardır, hastalık etiyolojisinde hormonal faktörlerin rol oynayabileceği düşünülmektedir.
- KNGM için net ve yaygın olarak kabul edilen bir tedavi protokolü mevcut değildir. Tedavi seçenekleri arasında antibiyotikler, steroidler ve cerrahi girişimler yer alır. Seçilecek antibiyotiklerin yağ dağılımı yüksek antibiyotikler olmasına dikkat edilmelidir, çünkü bu hastalıkta en sık görülen bakteri olan *C.kroppenstedii* lipofilik bir bakteridir.

- Granüloamatöz mastitlerde yüksek nüks oranları görölmektedir. Çalışmamızda her ne kadar KNGM ve İLGM nüks oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamış olsa da KNGM grubu hastalarda oransal olarak daha az nüks görölmüştür.



Kaynaklar

1. Rosen, P.P. (2009) Rosen's Breast Pathology. 3rd Edition, Lippincott William & Wilkins, Philadelphia.
2. Wu JM, Turashvili G. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an update. J Clin Pathol. 2020 Aug;73(8):445-453. doi: 10.1136/jclinpath-2019-206180. Epub 2020 Feb 24. PMID: 32094275.
3. Maung MH, Bethune GC, Patriquin G, Barnes PJ. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis - a review of 12 consecutive cases. Histopathology. 2020 Nov;77(5):781-787. doi: 10.1111/his.14187. Epub 2020 Sep 12. PMID: 32557756.
4. Kumar V, Abbas AK, Aster JC, eds. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier; 2015:897-957
5. Osin PP, Anbazhagan R, Bartkova J, Nathan B, Gusterson BA. Breast development gives insights into breast disease. Histopathology. 1998 Sep;33(3):275-83. doi: 10.1046/j.1365-2559.1998.00479.x. PMID: 9777395
6. Anbazhagan R, Osin PP, Bartkova J, Nathan B, Lane EB, Gusterson BA. The development of epithelial phenotypes in the human fetal and infant breast. J Pathol. 1998 Feb;184(2):197-206. doi: 10.1002/(SICI)1096-9896(199802)184:2<197::AID-PATH992>3.0.CO;2-J. PMID: 9602712.
7. Adriance MC, Inman JL, Petersen OW, Bissell MJ. Myoepithelial cells: good fences make good neighbors. Breast Cancer Res. 2005;7(5):190-7. doi: 10.1186/bcr1286. Epub 2005 Jul 12. PMID: 16168137; PMCID: PMC1242144.

8. Nathan B, Anbazhagan R, Clarkson P, Bartkova J, Gusterson B. Expression of BCL-2 in the developing human fetal and infant breast. *Histopathology*. 1994 Jan;24(1):73-6. doi: 10.1111/j.1365-2559.1994.tb01273.x. PMID: 8144145.
9. Cunningham L. The anatomy of the arteries and veins of the breast. *J Surg Oncol*. 1977;9(1):71-85. doi: 10.1002/jso.2930090112. PMID: 839798.
10. Aritaki S, Takagi A, Someya H, Jun L. A comparison of patients with premature thelarche and idiopathic true precocious puberty in the initial stage of illness. *Acta Paediatr Jpn*. 1997 Feb;39(1):21-7. doi: 10.1111/j.1442-200x.1997.tb03550.x. PMID: 9124048.
11. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. *Clin Anat*. 1997;10(4):283-8. doi: 10.1002/(SICI)1098-2353(1997)10:4<283::AID-CA12>3.0.CO;2-G. PMID: 9213048.
12. Wakerley JB. Milk ejection and its control. In: Neill JD, editor. *Knobil and Neill's physiology*. San Diego: Elsevier; 2006. p. 3129-90.
13. Franke-Radowiecka A, Wasowicz K. Adrenergic and cholinergic innervation of the mammary gland in the pig. *Anat Histol Embryol*. 2002 Feb;31(1):3-7. doi: 10.1046/j.1439-0264.2002.00346.x. PMID: 11841351.
14. Mills SE, Greenson JK, Hornick JL, Longacre TA, Reuter VE. *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. Sixth ed. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2015.
15. Emerman JT, Vogl AW. Cell size and shape changes in the myoepithelium of the mammary gland during differentiation. *Anat Rec*. 1986 Nov;216(3):405-15. doi: 10.1002/ar.1092160310. PMID: 3789423.
16. Davies JD. Periductal foam cells in benign mammary dysplasia. *J Pathol*. 1975 Sep;117(1):39-45. doi: 10.1002/path.1711170106. PMID: 1195061.

17. Montagna W, Macpherson EE. Proceedings: Some neglected aspects of the anatomy of human breasts. *J Invest Dermatol.* 1974 Jul;63(1):10-16. doi: 10.1111/1523-1747.ep12677284. PMID: 4834977.
18. Schnitt SJ, Goldwyn RM, Slavin SA. Mammary ducts in the areola: implications for patients undergoing reconstructive surgery of the breast. *Plast Reconstr Surg.* 1993 Dec;92(7):1290-3. PMID: 8248403.
19. Smith DM Jr, Peters TG, Donegan WL. Montgomery's areolar tubercle. A light microscopic study. *Arch Pathol Lab Med.* 1982 Feb;106(2):60-3. PMID: 6277270.
20. Cohen C. Granulomatous mastitis. A review of 5 cases. *S Afr Med J.* 1977 Jul 2;52(1):14-6. PMID: 560723.
21. Fletcher A, Magrath IM, Riddell RH, Talbot IC. Granulomatous mastitis: a report of seven cases. *J Clin Pathol.* 1982 Sep;35(9):941-5. doi: 10.1136/jcp.35.9.941. PMID: 6889612; PMCID: PMC497842.
22. Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, Chetty U. Granulomatous lobular mastitis. *J Clin Pathol.* 1987 May;40(5):535-40. doi: 10.1136/jcp.40.5.535. PMID: 3584506; PMCID: PMC1141020.
23. Davies JD, Burton PA. Postpartum lobular granulomatous mastitis. *J Clin Pathol.* 1983 Mar;36(3):363. doi: 10.1136/jcp.36.3.363-a. PMID: 6826784; PMCID: PMC498216.
24. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1972 Dec;58(6):642-6. doi: 10.1093/ajcp/58.6.642. PMID: 4674439.
25. Brown KL, Tang PH. Postlactational tumoral granulomatous mastitis: a localized immune phenomenon. *Am J Surg.* 1979 Aug;138(2):326-9. doi: 10.1016/0002-9610(79)90397-0. PMID: 464240.
26. Kobayashi TK, Sugihara H, Kato M, Watanabe S. Cytologic features of granulomatous mastitis. Report of a case with fine needle aspiration cytology and immunocytochemical findings. *Acta Cytol.* 1998 May-Jun;42(3):716-20. doi: 10.1159/000331832. PMID: 9622693.

27. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG. Prednisone management of granulomatous mastitis. *N Engl J Med.* 1980 Oct 2;303(14):799-800. doi: 10.1056/NEJM198010023031406. PMID: 7191051.
28. Jorgensen MB, Nielsen DM. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. *Am J Med.* 1992 Jul;93(1):97-101. doi: 10.1016/0002-9343(92)90688-8. PMID: 1626579.
29. Boarki K, Labib M. Imaging findings in Idiopathic lobular granulomatous mastitis, case report and review of literature. *Gulf J Oncolog.* 2010 Jan;(7):46-52. PMID: 20164009.
30. Boarki K, Labib M. Imaging findings in Idiopathic lobular granulomatous mastitis, case report and review of literature. *Gulf J Oncolog.* 2010 Jan;(7):46-52. PMID: 20164009.
31. Paviour S, Musaad S, Roberts S, Taylor G, Taylor S, Shore K, Lang S, Holland D. *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis. *Clin Infect Dis.* 2002 Dec 1;35(11):1434-40. doi: 10.1086/344463. Epub 2002 Nov 14. PMID: 12439810.
32. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology.* 2003 Apr;35(2):109-19. PMID: 12745457.
33. Renshaw AA, Derhagopian RP, Gould EW. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an underappreciated pattern strongly associated with gram-positive bacilli. *Am J Clin Pathol.* 2011 Sep;136(3):424-7. doi: 10.1309/AJCP1W9JBRYOQSNZ. PMID: 21846918.

34. D'Alfonso TM, Moo TA, Arleo EK, Cheng E, Antonio LB, Hoda SA. Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis: Further Characterization of a Distinctive Histopathologic Entity Not Always Demonstrably Attributable to *Corynebacterium* Infection. *Am J Surg Pathol*. 2015 Oct;39(10):1440-7. doi: 10.1097/PAS.0000000000000479. PMID: 26200100.
35. Troxell ML, Gordon NT, Doggett JS, Ballard M, Vetto JT, Pommier RF, Naik AM. Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis: Association With Gram-Positive Bacilli and *Corynebacterium*. *Am J Clin Pathol*. 2016 May;145(5):635-45. doi: 10.1093/ajcp/aqw046. PMID: 27247368.
36. Johnstone KJ, Robson J, Cherian SG, Wan Sai Cheong J, Kerr K, Bligh JF. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis associated with *Corynebacterium* including *Corynebacterium kroppenstedtii*. *Pathology*. 2017 Jun;49(4):405-412. doi: 10.1016/j.pathol.2017.01.006. Epub 2017 Apr 22. PMID: 28442140.
37. Gautham I, Radford DM, Kovacs CS, Calhoun BC, Procop GW, Shepardson LB, Dawson AE, Downs-Kelly EP, Zhang GX, Al-Hilli Z, Fanning AA, Wilson DA, Sturgis CD. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: The Cleveland Clinic experience with diagnosis and management. *Breast J*. 2019 Jan;25(1):80-85. doi: 10.1111/tbj.13160. Epub 2018 Nov 17. PMID: 30449049.
38. Shoyele O, Vidhun R, Dodge J, Cheng Z, Margules R, Nee P, Sieber S. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: A clinicopathologic study of a distinct entity with supporting evidence of a role for *Corynebacterium*-targeted therapy. *Ann Diagn Pathol*. 2018 Dec;37:51-56. doi: 10.1016/j.anndiagpath.2018.08.005. Epub 2018 Aug 24. PMID: 30248572.
39. Wang Y, LeGolván M, Chapin K, Mainiero M. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis with *corynebacterium* and *staphylococcus* mimicking breast carcinoma. *Clin Case Rep*. 2018 Oct 10;6(11):2208-2210. doi: 10.1002/ccr3.1801. PMID: 30455922; PMCID: PMC6230645.

40. Crum-Cianflone NF, Ballon-Landa G, Zorn G. Photo Quiz. Recurrent breast abscess in a 33-year-old woman. *Clin Infect Dis*. 2014 Aug 1;59(3):410; 454-5. doi: 10.1093/cid/ciu378. PMID: 25023476.
41. Sangoi AR. "Thick Section" Gram Stain Yields Improved Detection of Organisms in Tissue Sections of Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis. *Am J Clin Pathol*. 2020 Apr 15;153(5):593-597. doi: 10.1093/ajcp/aqz200. PMID: 31830244.
42. Oddó D, Stefanelli A, Villarroel A, Méndez GP. Coryneform Bacteria in Granulomatous Lobular Mastitis: Morphological Diagnosis in Breast Biopsies. *Int J Surg Pathol*. 2019 Jun;27(4):380-386. doi: 10.1177/1066896918815580. Epub 2018 Nov 29. PMID: 30486707.
43. Chai, J., Tan, K., Kibsey, P., & Lee, C. H. (2019). *Corynebacterium kroppenstedtii*-associated granulomatous mastitis: a report of two cases. *Clinical Microbiology Newsletter*, 41(15), 135-138.
44. Naik MA, Korlimarla A, Shetty ST, Fernandes AM, Pai SA. Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis: A Clinicopathological Study With 16s rRNA Sequencing for the Detection of Corynebacteria in Formalin-Fixed Paraffin-Embedded Tissue. *Int J Surg Pathol*. 2020 Jun;28(4):371-381. doi: 10.1177/1066896919896021. Epub 2019 Dec 23. PMID: 31870201.
45. Oberman HA. Invasive carcinoma of the breast with granulomatous response. *Am J Clin Pathol*. 1987 Dec;88(6):718-21. doi: 10.1093/ajcp/88.6.718. PMID: 2825512.
46. Bässler R, Birke F. Histopathology of tumour associated sarcoid-like stromal reaction in breast cancer. An analysis of 5 cases with immunohistochemical investigations. *Virchows Arch A Pathol Anat Histopathol*. 1988;412(3):231-9. doi: 10.1007/BF00737147. PMID: 2829417.
47. Daroca PJ Jr. Medullary carcinoma of the breast with granulomatous stroma. *Hum Pathol*. 1987 Jul;18(7):761-3. doi: 10.1016/s0046-8177(87)80255-1. PMID: 3596596.

48. Coyne J, Haboubi NY. Micro-invasive breast carcinoma with granulomatous stromal response. *Histopathology*. 1992 Feb;20(2):184-5. doi: 10.1111/j.1365-2559.1992.tb00953.x. PMID: 1313785.
49. Coyne JD. Necrobiotic palisading granulomas associated with breast carcinoma. *J Clin Pathol*. 2005 Dec;58(12):1290-3. doi: 10.1136/jcp.2004.023259. PMID: 16311349; PMCID: PMC1770803.
50. Çalış H, Kilitçi A. Granulomatous Mastitis Concurrence with Breast Cancer. *Eur J Breast Health*. 2018 Jan 1;14(1):58-60. doi: 10.5152/ejbh.2017.3804. PMID: 29322122; PMCID: PMC5758067.
51. Wolfrum A, Kümmel S, Theuerkauf I, Pelz E, Reinisch M. Granulomatous Mastitis: A Therapeutic and Diagnostic Challenge. *Breast Care (Basel)*. 2018 Dec;13(6):413-418. doi: 10.1159/000495146. Epub 2018 Nov 23. PMID: 30800035; PMCID: PMC6381909.
52. Kutsuna S, Mezaki K, Nagamatsu M, Kunimatsu J, Yamamoto K, Fujiya Y, Mawatari M, Takeshita N, Hayakawa K, Kato Y, Kanagawa S, Ohmagari N. Two Cases of Granulomatous Mastitis Caused by *Corynebacterium kroppenstedtii* Infection in Nulliparous Young Women with Hyperprolactinemia. *Intern Med*. 2015;54(14):1815-8. doi: 10.2169/internalmedicine.54.4254. Epub 2015 Jul 15. PMID: 26179543.
53. Wong SCY, Poon RWS, Chen JHK, Tse H, Lo JYC, Ng TK, Au JCK, Tse CWS, Cheung IYY, Yuk MT, Luk WK, Yuen KY. *Corynebacterium kroppenstedtii* Is an Emerging Cause of Mastitis Especially in Patients With Psychiatric Illness on Antipsychotic Medication. *Open Forum Infect Dis*. 2017 May 6;4(2):ofx096. doi: 10.1093/ofid/ofx096. PMID: 28852671; PMCID: PMC5570011.
54. Boutet P, Sulon J, Closset R, Detilleux J, Beckers JF, Bureau F, Lekeux P. Prolactin-induced activation of nuclear factor kappaB in bovine mammary epithelial cells: role in chronic mastitis. *J Dairy Sci*. 2007 Jan;90(1):155-64. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(07)72617-6. PMID: 17183084.

55. Doğanay, S., Sözman, K., Kalaça, S., & Belgin, Ü. N. A. L. (2012). Türkiye’de toplumda sigara içme sıklığı nasıl değişiyor?. *Turkish Journal of Public Health*, 10(2), 93-115.
56. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN. Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg*. 2003 May;27(5):515-8. doi: 10.1007/s00268-003-6806-1. Epub 2003 Apr 28. PMID: 12715214.
57. Diesing D, Axt-Flidner R, Hornung D, Weiss JM, Diedrich K, Friedrich M. Granulomatous mastitis. *Arch Gynecol Obstet*. 2004 May;269(4):233-6. doi: 10.1007/s00404-003-0561-2. Epub 2003 Dec 19. PMID: 15205978.
58. Tauch A, Fernández-Natal I, Soriano F. A microbiological and clinical review on *Corynebacterium kroppenstedtii*. *Int J Infect Dis*. 2016 Jul;48:33-9. doi: 10.1016/j.ijid.2016.04.023. Epub 2016 May 4. PMID: 27155209.
59. Le Flèche-Matéos A, Berthet N, Lompres F, Arnoux Y, Le Guern AS, Leclercq I, Burguière AM, Manuguerra JC. Recurrent Breast Abscesses due to *Corynebacterium kroppenstedtii*, a Human Pathogen Uncommon in Caucasian Women. *Case Rep Infect Dis*. 2012;2012:120968. doi: 10.1155/2012/120968. Epub 2012 Sep 13. PMID: 23008788; PMCID: PMC3449112.
60. Watts JL, Lowery DE, Teel JF, Rossbach S. Identification of *corynebacterium bovis* and other coryneforms isolated from bovine mammary glands. *J Dairy Sci*. 2000 Oct;83(10):2373-9. doi: 10.3168/jds.S0022-0302(00)75126-5. PMID: 11049082.
61. Hahne J, Kloster T, Rathmann S, Weber M, Lipski A. Isolation and characterization of *Corynebacterium* spp. from bulk tank raw cow's milk of different dairy farms in Germany. *PLoS One*. 2018 Apr 4;13(4):e0194365. doi: 10.1371/journal.pone.0194365. PMID: 29617406; PMCID: PMC5884509.

62. Nabih AM, Hussein HA, El-Wakeel SA, Abd El-Razik KA, Gomaa AM. *Corynebacterium pseudotuberculosis* mastitis in Egyptian dairy goats. Vet World. 2018 Nov;11(11):1574-1580. doi: 10.14202/vetworld.2018.1574-1580. Epub 2018 Nov 13. PMID: 30587891; PMCID: PMC6303489.
63. Berger SA, Gorea A, Stadler J, Dan M, Zilberman M. Recurrent breast abscesses caused by *Corynebacterium minutissimum*. J Clin Microbiol. 1984 Dec;20(6):1219-20. doi: 10.1128/jcm.20.6.1219-1220.1984. PMID: 6520230; PMCID: PMC271557.
64. Stone N, Gillett P, Burge S. Breast abscess due to *Corynebacterium striatum*. Br J Dermatol. 1997 Oct;137(4):623-5. doi: 10.1111/j.1365-2133.1997.tb03799.x. PMID: 9409954.
65. Phillips, S. E., & Bracis, R. (1991). Recognition of *Corynebacterium* group G-2 as a cause of infection. *Clinical Microbiology Newsletter*, 13(10), 78-80.
66. Kumari, P., Levy, C. S., McHenry, K. S., Fedorko, D., & Lucey, D. R. (2000). *C. amycolatum*: a novel cause of breast abscess. *Infectious Diseases in Clinical Practice*, 9(4), 179-181.
67. Zasada AA, Mosiej E. Contemporary microbiology and identification of *Corynebacteria* spp. causing infections in human. Lett Appl Microbiol. 2018 Jun;66(6):472-483. doi: 10.1111/lam.12883. Epub 2018 Apr 17. PMID: 29573441.
68. Johnson MG, Leal S, Plongla R, Leone PA, Gilligan PH. The Brief Case: Recurrent Granulomatous Mastitis Due to *Corynebacterium kroppenstedtii*. J Clin Microbiol. 2016 Aug;54(8):1938-41. doi: 10.1128/JCM.03131-15. PMID: 27458268; PMCID: PMC4963526.
69. Alibi S, Ferjani A, Gaillot O, Marzouk M, Courcol R, Boukadida J. Identification of clinically relevant *Corynebacterium* strains by Api Coryne, MALDI-TOF-mass spectrometry and molecular approaches. Pathol Biol (Paris). 2015 Sep;63(4-5):153-7. doi: 10.1016/j.patbio.2015.07.007. Epub 2015 Aug 20. PMID: 26300239.

70. Theel ES, Schmitt BH, Hall L, Cunningham SA, Walchak RC, Patel R, Wengenack NL. Formic acid-based direct, on-plate testing of yeast and *Corynebacterium* species by Bruker Biotyper matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry. *J Clin Microbiol*. 2012 Sep;50(9):3093-5. doi: 10.1128/JCM.01045-12. Epub 2012 Jul 3. PMID: 22760034; PMCID: PMC3421773.
71. Suwantararat N, Weik C, Romagnoli M, Ellis BC, Kwiatkowski N, Carroll KC. Practical Utility and Accuracy of Matrix-Assisted Laser Desorption Ionization-Time of Flight Mass Spectrometry for Identification of *Corynebacterium* Species and Other Medically Relevant Coryneform-Like Bacteria. *Am J Clin Pathol*. 2016 Jan;145(1):22-8. doi: 10.1093/ajcp/aqv006. PMID: 26712867.
72. Patel A, Sung S, Hoda SA, Westblade LF, D'Alfonso T, Rao R. Cytomorphological features of cystic neutrophilic granulomatous mastitis on ThinPrep. *Diagn Cytopathol*. 2018 Nov;46(11):966-970. doi: 10.1002/dc.23988. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30353674.
73. Dobinson HC, Anderson TP, Chambers ST, Doogue MP, Seaward L, Werno AM. Antimicrobial Treatment Options for Granulomatous Mastitis Caused by *Corynebacterium* Species. *J Clin Microbiol*. 2015 Sep;53(9):2895-9. doi: 10.1128/JCM.00760-15. Epub 2015 Jul 1. PMID: 26135858; PMCID: PMC4540898.
74. Williams MS, McClintock AH, Bourassa L, Laya MB. Treatment of Granulomatous Mastitis: Is There a Role for Antibiotics? *Eur J Breast Health*. 2021 Jun 24;17(3):239-246. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-3-1. PMID: 34263151; PMCID: PMC8246047.
75. Chiu LW, Goodwin K, Vohra P, Amerson E. Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis Regression with the Tumor Necrosis Factor- α Inhibitor, Adalimumab. *Eur J Breast Health*. 2021 Dec 30;18(1):94-101. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-7-2. PMID: 35059598; PMCID: PMC8734519.

76. Hladik M, Schoeller T, Ensaf F, Wechselberger G. Idiopathic granulomatous mastitis: successful treatment by mastectomy and immediate breast reconstruction. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2011 Dec;64(12):1604-7. doi: 10.1016/j.bjps.2011.07.011. Epub 2011 Aug 2. PMID: 21813343.
77. Li J. Diagnosis and Treatment of 75 Patients with Idiopathic Lobular Granulomatous Mastitis. J Invest Surg. 2019 Aug;32(5):414-420. doi: 10.1080/08941939.2018.1424270. Epub 2018 Jan 30. PMID: 29381437.



EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.08.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İdiyopatik Lobüler Granülatöz Mastit Hastalarının Kistik Nötrofilik Granülatöz Mastit Morfolojisi, Etiyolojisi ve Tedavi Yanıtları Açısından Retrospektif Değerlendirmesi
ETİK KURULU BİLGİLERİ	ETİK KURULU ADI
ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
AÇIK ADRESİ	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
TELEFON	216 570 91 90
FAKS	216 565 55 26
E-POSTA	etik@sbgoztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Prof Dr Abdullah Aydın- Dr Zeynep Çağla Olgun			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Patoloji			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1 ☐	FAZ 2 ☐	FAZ 3 ☐	FAZ 4 ☐
		Gözlemsel ilaç çalışması ☐	Tıbbi cihaz klinik araştırması ☐	In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları ☐	İlaç dışı klinik araştırma ☐
		Retrospektif ☒			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	
DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili	
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐ İngilizce ☐ Diğer ☐	
DEĞERLENDİRİLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı		Açıklama		
	SIGORTA	☐			
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐			
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐			
	İLAN	☐			
	YILLIK BİLDİRİM	☐			
	SONUÇ RAPORU	☐			
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐			
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2022/0481	Tarih: 17.08.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplanıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.				

İstanbul Medeniyet Univ.
Etik Kurulu Başkanı
Prof. Dr. Şükrü Sadık ÖNER
17.08.2022

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 17.08.2022

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	İdiyopatik Lobüler Granülatöz Mastit Hastalarının Kistik Nötrofilik Granülatöz Mastit Morfolojisi, Etiyolojisi ve Tedavi Yanıtları Açısından Retrospektif Değerlendirmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulama Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:						

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi