

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİNDE
GRANÜLOMATÖZ MASTİT TANISI İLE TEDAVİ EDİLEN
HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE
SKORLAMA MODELİ OLUŞTURULMASI

Dr. H. Onur AYDIN

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2013

T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ HASTANELERİNDE
GRANÜLOMATÖZ MASTİT TANISI İLE TEDAVİ EDİLEN
HASTALARIN RETROSPEKTİF DEĞERLENDİRİLMESİ VE
SKORLAMA MODELİ OLUŞTURULMASI

Dr. H. Onur AYDIN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Ataç BAYKAL

UZMANLIK TEZİ
Olarak Hazırlanmıştır

ANKARA
2013

TEŞEKKÜR

Genel Cerrahi Uzmanlığı eğitimim sürecinde, ömrüm boyunca yapmaktan gurur duyacağım mesleğimin inceliklerini ve güzelliklerini öğrenmem için benden emeklerini esirgemeyen, başta Prof. Dr. Volkan KAYNAROĞLU ve Anabilim Dalı başkanımız Prof. Dr. Ömer ARAN olmak üzere bütün kıymetli hocalarıma en içten teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim. Beş yıllık asistanlık sürecimin bir sonucu olarak hazırlamış olduğum uzmanlık tezim için beni destekleyen tez hocam Prof. Dr. Ataç BAYKAL ve bu süreçte yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ali KONAN'a teşekkürlerimi sunarım.

Beni yetiştiren ve tüm tıp eğitimim boyunca beni destekleyen babam Dt. Dr. Mehmet Aydın, annem Gülnal Aydın ve abim Uzm. Dr. H. Turgut Aydın'a,

Varlığıyla beni mutlu eden ve hayatımda bana her zaman huzur veren eşim Didem Aydın'a,

5 yıllık asistanlık hayatımda birlikte çalışmaktan gurur duyduğum Dr. Kinyas KARTAL'a,

Tüm mesai arkadaşlarıma sonsuz teşekkür ederim.

Dr. H. Onur AYDIN
Mayıs 2013, ANKARA

ÖZET

Dr. Onur A. , Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde granülomatöz mastit tanısı ile tedavi edilen hastaların retrospektif değerlendirilmesi ve skora modelinin oluşturulması, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi, Genel Cerrahi Uzmanlık Tezi, Ankara, 2013. Granülomatöz mastit, memenin idiyopatik, inflamatuvar ve benign bir hastalığıdır. Hastalığın nadir görülmesi etyolojisinin tam olarak aydınlatılamamasına yol açmaktadır. Literatür taramalarında geniş hasta sayısı ile değerlendirme yapılamadığı görülmüştür. Hacettepe Üniversitesi arşivlerinde tanı alan 81 hastanın değerlendirilmesi ile hastalığa neden olan etkenlerin araştırılması planlanmaktadır. Hastaların değerlendirilmesinde arşiv dosyaları retrospektif olarak taranarak yaş, cinsiyet, gebelik sayısı, emzirme süresi, yandaş hastalık, radyolojik olarak tespit edilen kitle boyutları ve rekürrens göstermesi değerlendirildi. Patoloji arşivinden hastaların preparatları çıkartılarak rekürrens gösteren ve göstermeyen olgular karşılaştırıldı, tedavi yöntemlerinin etkinliği değerlendirildi. Olgular arasındaki lenfosit sayısı, nötrofil sayısı, mikroapse oluşumu ve histiyosit sayıları değerlendirilerek rekürrense etkileri karşılaştırıldı. Rekürrens gösteren 12 hasta ile göstermeyen 69 hasta arasında bakılan parametrelerde istatistiksel olarak anlamlı bir fark tespit edilemedi.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik mastit, rekürrens, lenfosit, nötrofil ve histiyosit

ABSTRACT

Dr. Onur A., M.D., Retrospective evaluation of patients treated at Hacettepe University Hospital with the diagnosis of granulomatous mastitis and establishment of a scoring model, Hacettepe University Faculty of Medicine, General Surgery Dissertation, Ankara, 2013.

Granulomatous mastitis is an idiopathic, inflammatory and benign disease of the breast. Since the disease is rarely seen, its etiology remains somewhat obscure. In the literature searches, it was observed that evaluations could not be made with a vast number of patients. It is planned that the factors causing the disease will be explored through the evaluation of 81 patients with the relevant diagnosis in the archives of Hacettepe University. During the evaluation of patients, archived files were retrospectively scanned, and age, sex, number of pregnancies, duration of breastfeeding, co-morbid disease, sizes and recurrence of the mass that is radiologically detected were evaluated. Patients' preparations were retrieved from the pathology archive, cases with and without recurrence were compared and the effectiveness of the treatment methods was evaluated. Lymphocyte counts, neutrophil counts, micro-abscess formation and histiocyte counts among the cases were evaluated, and the effects of the same on recurrence were compared. No statistically-significant difference was observed in the parameters checked between 12 patients with recurrence and 69 patients without recurrence.

Keywords: Idiopathic mastitis, recurrence, lymphocyte, neutrophil and histiocyte

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa no:</u>
TEŞEKKÜR	ii
ÖZET	iii
ABSTRACT	iv
İÇİNDEKİLER	v
KISALTMALAR	vi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT.....	3
3. GEREÇ VE YÖNTEM	10
4. BULGULAR	12
5. TARTIŞMA	22
6. SONUÇ	28
7. KAYNAKLAR	30

KISALTMALAR

GM	: granülomatöz mastit
PDM	: periduktal mastit
Ark	: arkadaşları
Tbc	: tüberküloz
PCR	: polimeraz zincir reaksiyon
ml	: mililitre
cm	: santimetre
MRG	: manyetik rezonans görüntüleme
USG	: ultrasonografi
MMG	: mammografi
LAP	: lenfadenopati
ARB	: asit-alkole dirençli bakteri boyama
RF	: romatoid faktör
IU	: internasyonal ünite
ANA	: anti nükleer antikoru
ANCA	: anti-nötrofil sitoplazmik antikor
Anti dsDNA	: çift zincirli DNA antikoru
CRP	: C-reaktif protein
ESR	: eritrosit sedimentasyon hızı
BIRADS	: Breast Imaging Reporting and Data System
EN	: eritema nodosum
DM	: diabetes mellitus
TRAM	: transversus rektus abdominis muskulokutanöz flebi

ŞEKİLLER DİZİNİ

	<u>Sayfa no:</u>
Şekil 1. Granülatöz mastit	4
Şekil 2. Sonografik görünüm.....	6
Şekil 3. MMG görünümü	6
Şekil 4. MRG görünümü	7
Şekil 5. Hematoksilen-Eozin boyamada granülom oluşumu	8

TABLOLAR DİZİNİ

	<u>Sayfa no:</u>
Tablo 1. Skarlama Modeli.....	11
Tablo 2. Yaşa göre hasta dağılımı.....	12
Tablo 3. Gebelik ve hasta sayısı.....	13
Tablo 4. Emzirme süresi	13
Tablo 5. Tutulan meme	14
Tablo 6. Fistül sayısı ve rekürrens ilişkisi	14
Tablo 7. Kitle Boyutu.....	15
Tablo 8. Biyopsi Tercihi.....	16
Tablo 9. Hücre sayımları	17
Tablo 10. Abse Drenajı ve rekürrens ilişkisi.....	17
Tablo 11. Tanı yaşı, emzirme süresi ve tümör büyüklüğü ve rekürrens ilişkisi.....	18
Tablo 12. Tümör büyüklüğüne göre sınıflama.....	19
Tablo 13. Tümör büyüklüğüne göre rekürrens oranları	19
Tablo 14. Kitle boyutuna göre tedavi yöntemleri.....	20
Tablo 15. Tedavi ve rekürrens ilişkisi	20
Tablo 16. Tedavi ve iyileşme süreleri	21

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Granülatöz mastit (GM) memenin nadir görülen kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Etiyolojik sebepleri tam olarak bilinmemektedir. Klinik ve radyolojik bulguları meme kanseri ile karışabilmektedir. Dünyada ilk kez 1972 yılında Kessler ve Wolloch tarafından malign olmayan kronik inflamatuvar meme hastalığı olarak tanımlanmıştır (1).

Granülatöz mastitin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Baslain ve arkadaşları bening meme hastalığı olan 1106 hastada histopatolojik olarak %1.8 oranında GM olduğunu bildirmiştir. Hastalık İspanyol ve Asya kökenli kadınlarda daha fazla olmak üzere tüm dünyada görülebilmektedir (2).

Galaktore, inflamasyon, endurasyon, palpe edilebilen kitle ve ülsere lezyonlar görülür. Çoğu hastada rekürrensler gösteren; abse ve fistüllerle komplike olabilen bir hastalıktır (3).

Genellikle 50 yaş altı bayanlarda görülür. Literatürde en genç hastanın 11 yaşında tanı aldığı bildirilmiştir (4). Gebelik, laktasyon ve oral kontraseptifler predispozan faktörler olabilir (5). Çoğunlukla tek taraflı meme tutulumu olur, subareolar bölge dışında her kadranda görülebilir. Aksiller lenf nodları genellikle normal boyuttadır (6).

Histopatolojik olarak kazeifikasyon göstermeyen kronik granülatöz lobulit ile karakterizedir. Nötrofilik zemin üzerinde kazeifiye olmayan granülomlar, multinükleer dev hücreler görülür. Mikroabseler ve yağ nekrozu sıklıklar eşlik eder (7).

Klinik bilgi ve radyolojik değerlendirme sonucunda GM ile meme kanseri arasındaki ayırım yapılabilir. Yine de kesin ayırımı yapabilmek için doku tanısının halen kullanılması gerekmektedir (6).

Mammografi ve ultrasonda fibroglandular dokuda asimetric düffuz dansite artışı ve hipoekoik kitle görünümü vardır. Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) daha iyi bir seçenek olabilir ama granülopatöz gelişim ve diğer hastalıklar arasındaki ayırımı sağlayamamaktadır. Tanı almış hastaların takibinde tercih edilebilir (7).

Granülopatöz mastitin tedavisi halen tartışmalıdır. Hastaların yakın takibi, immüsupresif tedavi ve cerrahi eksizyon tercih edilebilir. Komplike hastaların tedavisinde cerrahi tedavinin rekürrensleri arttırdığı, hastaların bir kısmında yakın izlem ile iyileşme görülebildiği bildirilmiştir (8).

Hastanemizde granülopatöz mastit tanısı almış hastalara antibiyotik tedavisi, immüsupresyon ve cerrahi eksizyon uygulanmaktadır. Tüm bu hastaların tek bir çalışmada incelenerek hastalığın tanısı ve tedavi seçeneklerinin etkinliği retrospektif olarak değerlendirilecektir. Bu değerlendirmede hastalığın rekürrensine etki eden faktörler, hastaların uygulanan tedavi yöntemine göre iyileşme süreleri karşılaştırılacaktır. Değerlendirmelerin sonunda hastalığın şiddeti ile ilgili skora model oluşturmak amaçlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT

Memenin inflamatuvar lezyonları genellikle nadirdir. Çoğunlukla postpartum dönemde veya laktasyonun başlangıcında görülür. Dilate olan kanallardaki süt akımının yavaşlaması enfeksiyon için predispozandır. Her ne kadar kesin nedeni bilinmese de subareolar kanal ektazisi ve majör duktusların obstrüksiyonu bakteriyel proliferasyona ve takibinde apse oluşumuna yol açabilir. Staphylococcus aureus en sık karşılaşılan patojendir. Etkilenen kısımda kızarıklık, ağrı ve şişme görülür.

Mastit daha geniş meme alanını tutan fakat apse oluşturmayan meme dokusunun jeneralize selülitini tanımlamaktadır. Subareolar kanallardan başlayan ve meme başına doğru yayılan asendan enfeksiyon etyolojide rol oynar. Kistik alanı tutabilir ve steril olabilir. Deri ve altındaki dokularda endurasyon oluşur.

Akut inflamasyon yaralanma, mikroorganizma veya diğer yabancı maddelere karşı hızlı bir şekilde oluşan lökosit ve plazma hücre cevabıdır. Etken elimine edildikten sonra geride nekrotik doku kalır. Kronik inflamasyon ise haftalar, aylar veya yıllar içerisinde devam eden iyileşme cevabıdır. Akut inflamasyondan farklı olarak makrofaj, lenfosit ve plazma hücrelerini içeren mononükleer hücre infiltrasyonu ile karakterizedir. Akut inflamasyon zaman içerisinde kronik inflamasyona dönüşebilir. İnflamasyona neden olan etkenin dirençli olması ya da normal iyileşme süreci olarak akut cevap ile çözülememesi ile akut inflamasyon kronik inflamasyona dönüşebilir.

Granüloamatöz inflamasyon aktive olmuş makrofajların agregatlar haline gelmesiyle oluşan özel bir kronik inflamasyondur. Granülomlar dirençli inflamasyon halinde T hücrelerinin uzun süreli makrofajları uyarması sonucu oluşur. Elimine edilmeye dirençli durumlarda granülom oluşumu ile inflamasyon alanı sınırlandırılmaya çalışılır. Çoğu zaman granülom oluşumu tüberküloz gibi

hastalıklarda organ disfonksiyonuna yol açmaktadır. Hemotoksilen-eozin boyamada granülomlardaki epiteloid hücreler pembe, düzensiz sınırlı granüler sitoplazmalıdır. Epiteloid agregatlar oluşturan makrofajların etrafı sitokin salınımından sorumlu olan lenfositler ile sarıdır. Sıklıkla multinükleuslu dev hücreler granülomlarda görülebilmektedir. İnfeksiyöz etkenlerle oluşan granülomlarda hipoksi ve serbest radikal hasarı sonucu santral nekroz görülür.

1972 yılında Kessler ve Wolloch memede, diğer hiçbir enfeksiyöz ya da spesifik granümatöz hastalıkla ilişkili olmayan granülom oluşumları tanımlamıştır (1). Fletcher ve ark. 7 vaka yayınlamış ve hastalığın klinik ve histopatolojik tanımlamasını oluşturmuştur (11).

Hastalık son gebeliği en az 6 yıl önce olan genç kadın hastalarda görülmektedir. Ağrılı ve maligniteyi taklit eden kitle ile ortaya çıkmaktadır. Beraberinde aksiller lenfadenopati eşlik edebilir. Histolojik olarak lobüller ile yakın ilişkide olan granümatöz inflamasyon görülmektedir (Şekil-1). Galaktore, inflamasyon, endurasyon, palpe edilebilen kitle ve ülser lezyonlar görülür. Çoğu hastada rekürrensler gösteren; abse ve fistüllerle komplike olabilen bir hastalıktır (3).



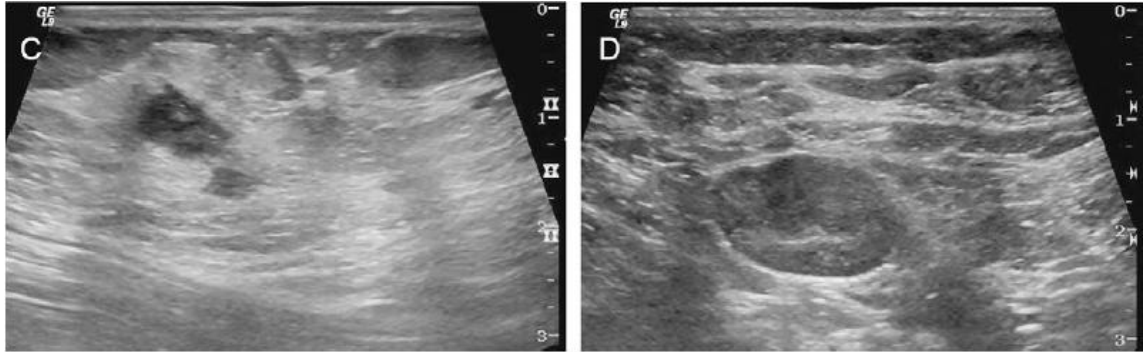
Şekil 1. Granümatöz mastit

Granülomatöz mastitin gerçek prevalansı bilinmemektedir. Balsaim ve ark.'ın 2007 yılında yayınladıkları çalışmada 1997 ile 2005 yılları arasında incelenen 1241 meme hastasında %89 oranında bening nedenler tespit etmişlerdir. Bening meme hastalarının %1.8'inde histopatolojik olarak GM tespit edilmiştir. GM tespit edilen tüm hastaların evli ve emzirme hikayesi olan ortalama 5 çocuk sahibi olduğu görülmüştür. Hastaların tanı anında ortalama yaşı 34 olarak tespit edilmiş (2).

GM ile ilgili olarak etnik predispozan faktör daha önce hiç bildirilmemiştir. Hastalığın prevalansı bazı etnik popülasyonlarda daha fazla olduğu görülmüştür. Çoğu yaygın Akdeniz ülkelerinden (Türkiye ve Ürdün) ve Asya'dan (Arabistan, Çin ve Malezya) gelmektedir (15-16).

Hastalığın tanısında, enfeksiyöz hastalıklardan tüberküloz (Tbc), lepra ve fungal enfeksiyonlar; sistemik granülomatöz hastalıklardan sarkoidoz; yağ dokusuna reaksiyon sonucu olduğu düşünülen yağ nekrozu ve periduktal mastit gibi diğer spesifik granülomatöz nedenler ekarte edilmelidir. Ayrıca aşılama sonrası da granülom oluşumu akılda tutulmalıdır. Al-Suliman ve ark. histolojik olarak granülomatöz hastalık tanısı alan 14 hastanın incelenmesi sonucunda granülom oluşumunun hastaların aşılama sonrası oluştuğunu görülmüştür. Bu hastaların 8'ine tetanoz profilaksisi uygulandığı tespit edilmiştir (12).

Hastaların radyolojik değerlendirilmesinde sonografik olarak multipl, heterojen hipoekoik lezyonlar görülmektedir. Sinus traktüsleri inflamatuvar sürecin sonucunda sonografik olarak görülebilir. Aksiller değerlendirmede orta derecede büyümüş kortikal kalınlaşma gösteren lenf nodlar görülebilir. Parankimal ya da kutanöz ödem ve inflamasyon hastalığın sonografik değerlendirilmesini kısıtlayabilmektedir (Şekil-2). Mammografide en sık asimetric dansite artışı görülür. Ciltte kalınlaşma ve meme başında çekinti mammografide görülebilir (Şekil-3) (21-22).

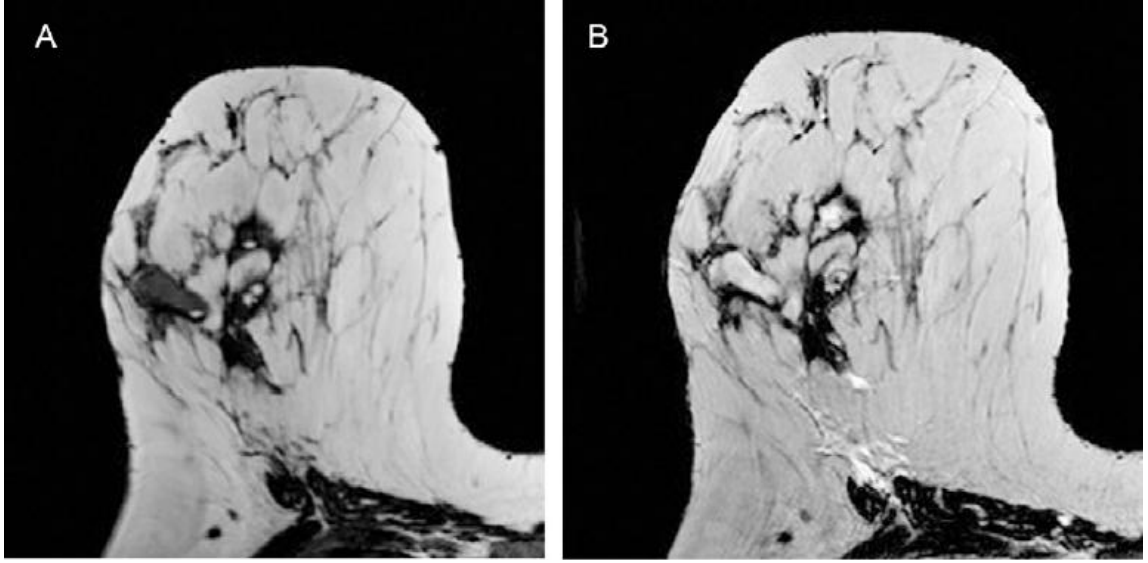


Şekil 2. Sonografik görünüm



Şekil 3. MMG görünümü

GM'de mammografik ve sonografik değerlendirme çoğu yayında ayrıntılı olarak yapılmıştır. Fakat manyetik rezonans görüntüleme (MRG) bulguları son yıllarda değerlendirilmeye başlanmıştır (22). MRG'de en sık T2 sekanslarda hiperintens, T1 sekanslarda sıvı dansitesinde görünüm izlenir (Şekil-4) (23).

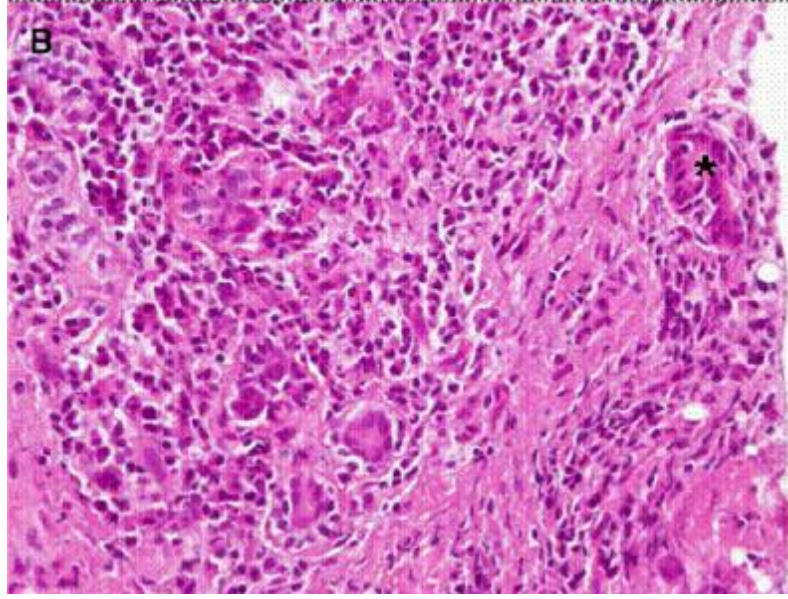


Şekil 4. MRG görünümü

Hastalığın patofizyolojisinde otoimmün hipotezler günümüzde yaygın olarak kabul edilmektedir. Duktal epitel hasarından oluşan proteinden zengin sekresyonun çevre yağ dokusuna ve lobuler konnektiv dokuya geçmesi ile lenfosit ve makrofaj migrasyonu sonucu granümatöz reaksiyon oluştuğu düşünülmektedir. Laktasyon, lokal travma ya da diğer enfeksiyonlar bunu tetikleyebilmektedir. Yapılan immunohistokimyasal çalışmalarda T hücre varlığı gösterilmiştir (18).

Gram pozitif basil olan *Cornebakterium* ile GM arasında olası bir ilişki düşünülmektedir. *Cornebakterium*'un histolojik olarak zor gösterilmesi ve genellikle normal cilt florası ile kontaminasyon düşündürmesi nedeniyle etyolojide çok fazla incelenmemiştir. Taylor ve ark. yaptığı çalışmada *Cornebakterium* izole edilen hastalarda sinus formasyonunun ve bilateral meme tutulumunun daha fazla olduğu görülmüştür (19-20).

Hastalığın ayırıcı tanısında inflamatuvar meme kanseri mutlaka ekarte edilmelidir. Bu amaçla yapılacak ultrason eşliğinde ince iğne aspirasyon biyopsisi yeterli olmaktadır. Histopatolojik inceleme ile perilober bölgede yaygın olmak üzere non kazeifiye granülomlar, epiteloid histiositler ve lenfosit, nötrofil ve eosinofiller görülmektedir (Şekil-5).



Şekil 5. Hematoksilen-Eozin boyamada granülom oluşumu

Klinikte GM ve periduktal mastit (PDM) sıklıkla karışabilmektedir. Çoğu yazar bu iki hastalığın birbiri içine geçmiş olduğuna inanmaktadır. Yine de GM histolojik olarak PDM'den inflamasyonun lokalizasyonu açısından ayrılabilir. Going ve ark.'nın yaptığı çalışmada 9 GM hastası ile 10 PDM hastası karşılaştırılmıştır (13). Tüm PDM hastalarında histolojik olarak granülom oluşumu gösterilmiştir. Bu çalışmada sadece 2 fark bulunmuştur. GM hastalarının PDM hastalarına göre daha genç yaşta olduğu ve GM hastalarında granülom oluşumunun perilobuler bölgede daha yoğun olduğu gösterilmiştir.

Tse ve ark. 23 vakalık granümatöz mastit serisi yayınlamışlardır (14). Bu hastalardan 4'ünde duktal ektazi varlığı gösterilmiştir. Diğer 19 hastada Tbc için yapılan polimeraz zincir reaksiyon (PCR) analizi sonucunda 1 hastada saklı olduğu düşünülen Tbc varlığı gösterilmiştir. Bu sonuçlarla GM'in heterojen bir grup hastalık olduğunu tanımlamışlardır.

GM ile ilgili optimum tedavi yaklaşımı hastalığın yaygın olmamasından dolayı henüz yayınlanmamıştır. Hastalığın inflamatuvar yapısından dolayı antibiyotikler tanı konulmadan önce çoğu hastada kullanılır. GM tanısı histopatolojik olarak konulduktan ve enfeksiyon varlığı ekarte edildikten sonra steroid tedavisine

geçilir. Tedavi dozu 30-60 mg/gün prednizolondur ve tipik olarak birkaç hafta devam edilir. Hovanessian Larsen ve ark.'nın yayınladığı seride hastaların %77'si steroid tedavisi sonrası klinik düzelme göstermiştir. Bu çalışmada sadece antibiyotik kullanılan hastalarda klinik düzelme %5 olarak bulunmuştur (21). Erözgen ve ark. günlük steroid kullanımına 2 hafta devam etmişlerdir ve takip eden 2 ay içerisinde doz azaltarak kesmişlerdir. Bu çalışmada bulunan 25 hastada klinik düzelme görülmüştür ama çalışmaya katılan hastalara steroid tedavisi öncesinde abse drenajı ya da cerrahi eksizyon uygulamışlardır (6). Öcal ve ark. lokal rekürrensi olan 6 hastaya cerrahi eksizyon sonrası 8 hafta 30 mg/gün prednizolon uyguladıktan sonra hastaların takibinde rekürrens görülmediğini bildirmişlerdir (24). Steroid kullanımı GM tedavisinde tedavisinde kullanışlı olabilir fakat granülom oluşumunu kontrol alma ve çözümledeki rolü henüz kanıtlanmamıştır.

Metotreksatın GM'de kullanımı ile ilgili yayınlar yeterli veri sunamamaktadır. Wilson ve ark. tarafından steroid tedavisi ile beraber kullanılmış; Schmajuk ve Genovese ise hastalara 2 ay süre ile sadece metotreksat vermişlerdir. İki çalışmada sonucunda klinik iyileşme gözlemlenmiştir (25-26). Fakat bu iki çalışmada da 2 yıllık takip yapılmamıştır.

1980 öncesi dönemde geniş cerrahi eksizyon temel tedavi prensibini oluşturmaktaydı ve günümüzde de hastalığın ilerlemesine göre kullanılmaktadır. Bu hastalarda rekürrensler nedeniyle cerrahinin tekrarlanması hatta bir hastada birden fazla cerrahi gereksinimi olabileceği görülmüştür (18). Bazı nadir vakalarda eş zamanlı mastektomi ve meme rekonstruksiyonu uygulanmıştır. Akut inflamatuvar semptomların kontrol altına alınmasından sonra cerrahi uygulamak ve tedaviye steroidle devam etmek hastalığın kontrolünde sonuçları iyileştirebilmektedir (25).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi arşivleri taranarak mart 2003 ile nisan 2012 yılları arasında histopatolojik olarak granülomatöz mastit tanısı alan 89 hasta çalışmaya dâhil edildi. Hasta kayıtları Nexsus Bilgi Sistemi ve arşiv dosyaları taranarak incelendi. 7 hastanın dosya bilgilerine ve sistem taramasından sonuçlarına ulaşılamaması nedeniyle çalışmadan çıkarıldı.

Doku tanısı alan hastaların hepsine hematoksil-eozin ile boyama yapılmıştı. Beraberinde doku ve apse kültürlerinde mikroorganizma üremesi, gram boyamada granülom oluşumu ve ARB boyama yapılmıştı. Hastaların tedavi sonrası 1 yıllık takip sonuçları değerlendirildi. Sadece antibiyotik tedavisi uygulanan, sadece cerrahi eksizyon uygulanan, antibiyotik tedavisi ile beraberinde steroid tedavisi uygulanan, bu tedavilere dirençli olgularda imuran ve metotreksat tedavisi eklenen ve tüm bu tedavilere dirençli olgularda genişletilmiş cerrahi eksizyon uygulanan hastaların tedaviye cevap ve rekürrens oranları incelendi. Rekürrens kavramı burada tedaviye yanıtız hastalar için kullanıldı.

Hastaların granülomatöz mastit tanısı aldıkları preparatları Patoloji Anabilim Dalı arşivinden temin edilerek retrospektif olarak tekrar değerlendirildi. Bu hastalarda büyütme alanındaki nötrofil, lenfosit ve mikroapse sayıları ile rekürrens arasındaki ilişki değerlendirildi ve skorlama modeli için temel oluşturacak farklılıklar araştırıldı (Tablo 1). Skorlama modelinde hastalar rekürrens olan ve olmayan hasta gruplarına ayrıldı. Bu iki grup arasındaki histopatolojik olarak nötrofil, lenfosit sayısı ve mikroapse varlığı değerlendirildi. Bu sınıflandırmada tedaviye yanıt süreleri karşılaştırıldı. Rekürrens görülmeyen hastalar skor I ve II; rekürrens görülen hastalar ise II v IV olarak gruplandırıldı. Granülom oluşumu ve özelliklerinin tüm hastalarda ortak olmasını nedeniyle değerlendirmeye alınmadı.

Tablo 1. Skorlama Modeli

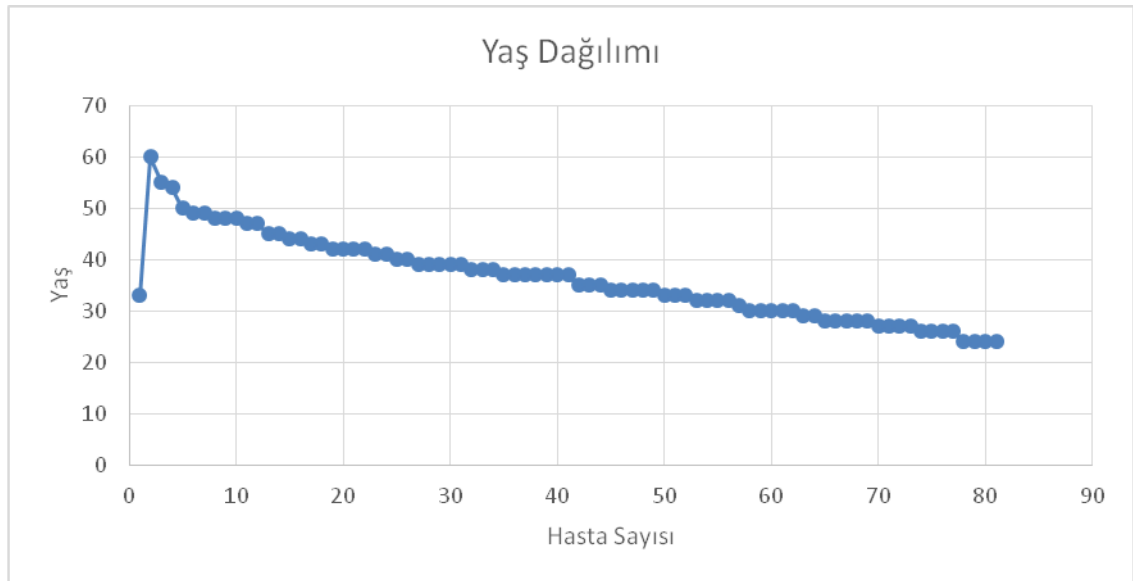
					TEDAVİ SÜRESİ
	SKOR	NÖTROFİL SAYISI	LENFOSİT SAYISI	MİKROAPSE OLUŞUMU	
REKÜRRENS YOK	I				
	II				
REKÜRRENS VAR	III				
	IV				

Hastaların radyolojik olarak tespit edilen kitle boyutları < 10 mm; 10-20 mm; 21-30 mm ve >31 mm olarak 4 gruba ayrıldı. Bu gruplar arasında uygulanan tedavi yöntemi, tanı yaşı, emzirme süresi, apse drenajı, fistül, eritem ve ülserasyon varlığının tedavi sonrası rekürrens görülen olgulara etkisi incelendi. Ayrıca uygulanan tedavi yönteminin iyileşme süreleri üzerine etkisi değerlendirildi. Hasta verileri SPSS 21.0 programı ile student t-test, Mann-Whitney U ve chi-square testleri ile analiz yapıldı.

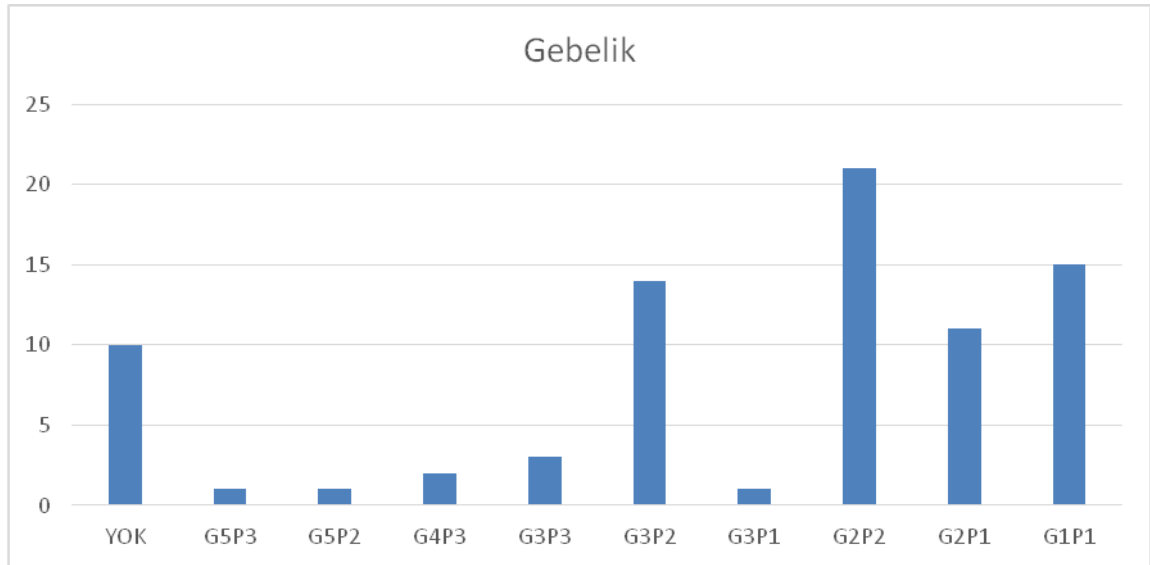
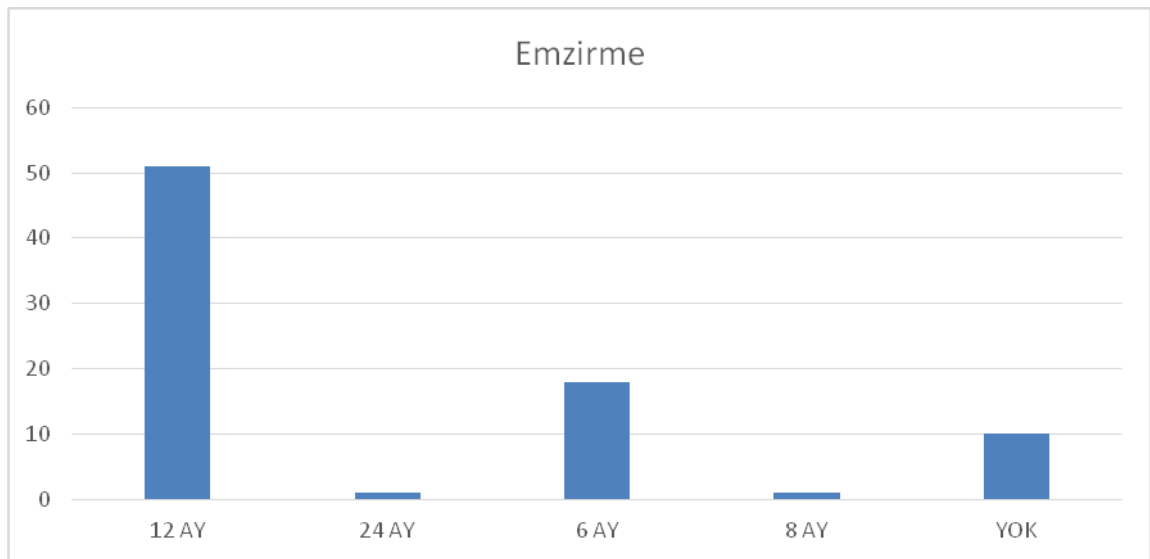
4. BULGULAR

Çalışmaya 81 hasta dâhil edildi. Tedavi sonrası ortalama 2 yıllık takip sonuçları incelendi. Değerlendirilen tüm hastalar kadındı. Hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 36,28 idi. En genç hasta 24 yaşında, en yaşlı hasta ise 60 yaşında tanı almıştı (Tablo 2). Hastaların yaşı ile tanı arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki tespit edilmedi. Hastaların yaşadığı coğrafik bölge ile hastalık arasında herhangi bir özellik tespit edilmedi. Özgeçmişlerinde bilinen romatolojik bir hastalık tespit edilmedi. 2 hasta şizofreni tanısı ile ketiapin kullanım hikâyesi mevcuttu.

Tablo 2. Yaşa göre hasta dağılımı ($p<0,05$).



Hastaların 10 tanesinde daha önce gebelik öyküsü yoktu. Geri kalan hastalarda daha önceden gebelik ve doğum hikâyesi mevcuttu. Gebelik sonrası ortalama emzirme süresi 10,59 ay olarak hesaplandı (Tablo 3) (Tablo 4).

Tablo 2. Gebelik ve hasta sayısı ($p<0,05$).**Tablo 3.** Emzirme süresi ($p<0,05$).

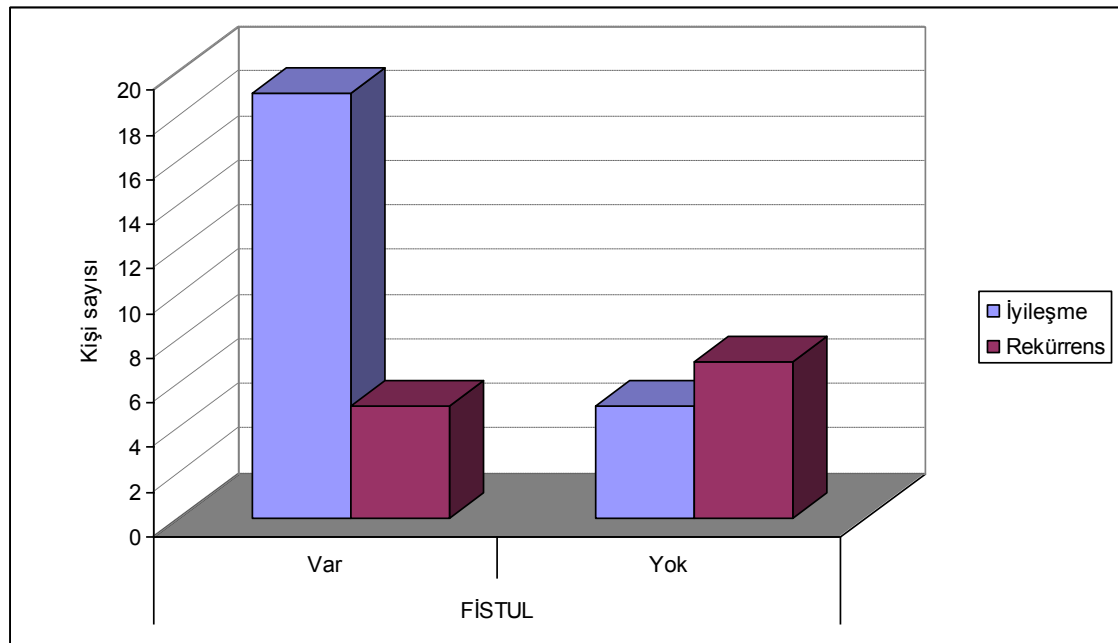
Sadece 3 hastada bilateral hastalık mevcuttu, diğer hastalarda sağ ve sol memenin tutulumu açısından anlamlı bir fark yoktu (Tablo 5). Hastaların takip süreçlerinde karşı taraf memede yeni tutulum tespit edilmedi.

Tablo 4. Tutulan meme

Tutulum	Sayı
BİLATERAL	3
SAĞ	31
SOL	47
Genel Toplam	81

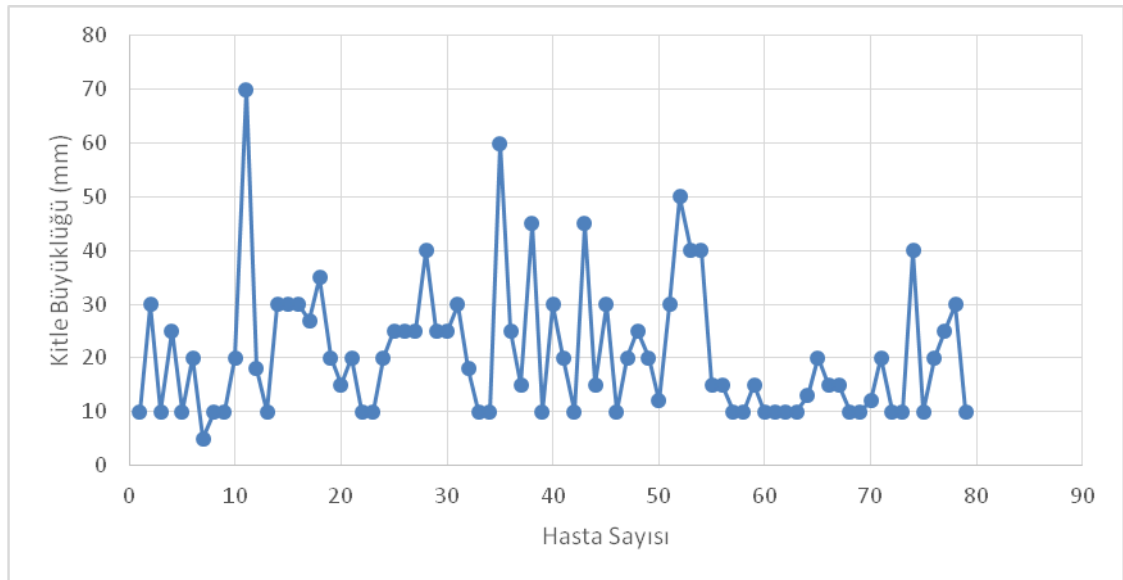
Hastaların başvuru şikâyeti ele gelen kitle, ciltte eritem, pürülan akıntı ve fistül gelişimiydi. Başvuran hastaların 1 tanesinde gecikmeye bağlı olarak tüm memenin tutulumu vardı. Bu hastada simple mastektomi ve antibiyotik tedavisi tercih edildi. 24 hastada başvuru anında fistül varlığı tespit edildi. Fistul varlığı ile rekürrens arasında ilişki tespit edilmedi (Tablo 6).

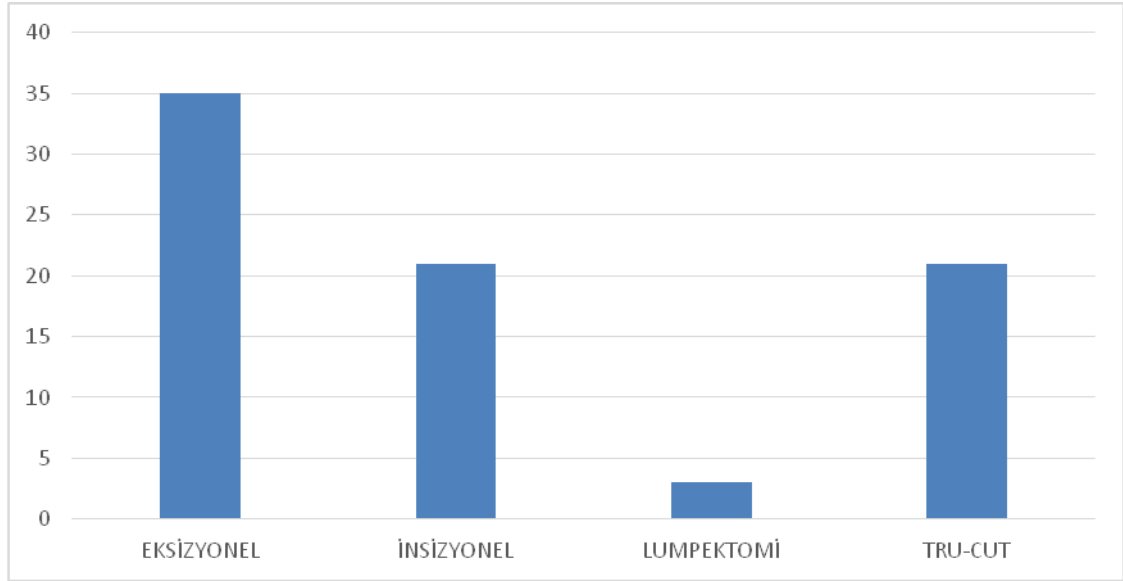
Tablo 5. Fistül sayısı ve rekürrens ilişkisi (Ki kare değeri=0,418 p=0,518)



Başvuru sonrası yapılan değerlendirmede USG ve MMG’de radyolojik olarak tespit edilen en sık bulgu ciltte kalınlaşma, asimetrik dansite artışı ve hipoekoik kitle görünümüydü (Tablo 7). Kitle tespit edilen hastaların ortalama kitle boyutu 20,94 mm olarak hesaplandı. Hastaların çok büyük bir kısmında aksiller lenfadenopati (LAP) tespit edilmedi. 8 hastaya ileri değerlendirme amacıyla çekilen MRG’de en sık rastlanılan bulgu diffuz dansite artışı oldu. Doku tanısı amacıyla insizyonel, eksizyonel ve tru-cut biyopsi kullanıldı. 3 hastada kitle boyutunun 5 cm’den büyük olması nedeniyle hem tanı hem de tedavi amacıyla lumpektomi tercih edildi (Tablo 8). Hastalara uygulanan biyopsi türü ile rekürrens arasında anlamlı fark tespit edilmedi ($p<0,05$).

Tablo 6. Kitle Boyutu



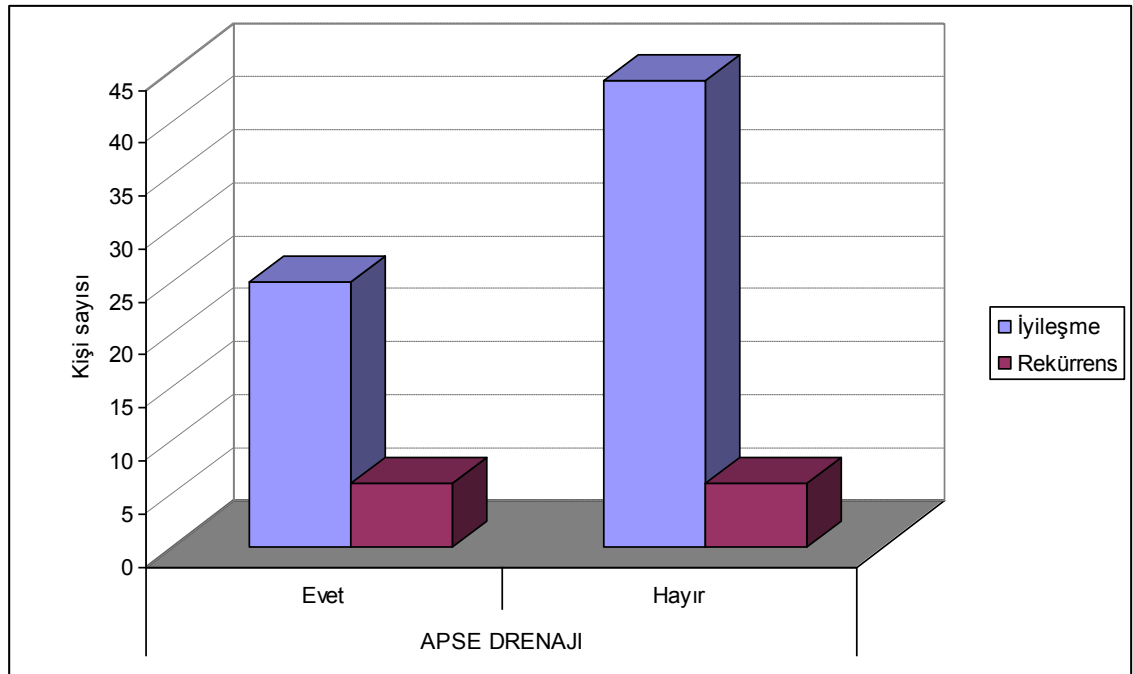
Tablo 7. Biyopsi Tercihi

Hastaların biyopsi sonuçları hemotoksiklen-eozin boyama ile boyandı. Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalarda histopatolojik olarak periduktal alanda granülom oluşumu ile beraber nötrofil ve lenfosit infiltrasyonunun eşlik ettiği granümatöz mastit tanısı olduğu gösterildi. Takiplerde rekürrens gösteren ve göstermeyen vakaların preparatları Patoloji Anabilim Dalı arşivinden çıkarılarak retrospektif olarak değerlendirildi. Rekürrens gösteren ve rekürrens göstermeyen vakalar karşılaştırıldı. Her iki hasta grubunda da yoğun mikroapse oluşumu ve plazma hücre infiltrasyonu görüldü. 10'luk ve 40'luk büyütmelelerde hücre sayımları karşılaştırıldı. Her iki grupta da benzer sayıda nötrofil, lenfosit ve histiyosit infiltrasyonu görüldü (Tablo 9). Hücre sayımlarında anlamlı bir kantitatif farklılık tespit edilmedi. Her iki gruptaki hastalardaki doku biyopsisi çeşidi farklılık gösterdiği için tru-cut biyopsi ve insizyonel biyopsi yapılan hastalarda mikroapse odakları cerrahi sınırdaki devamlılık göstermekteydi. Eksizyonel biyopsi uygulanan hastalarda her iki grupta da cerrahi sınırlarda mikroapse oluşumu görüldü.

Tablo 9. Hücre sayımları (p<0.05)

	HASTA SAYISI	NÖTROFİL SAYISI (ORT.)	LENFOSİT SAYISI (ORT.)	MİKROAPSE OLUŞUMU
REKÜRRENS VAR	13	87.7	93.4	VAR
REKÜRRENS YOK	68	85.6	91.2	VAR

31 hastada başvuru anında eritem, pürülan akıntı ve cilt altında koleksiyon olması nedeniyle apse drenajı uygulandı. Drenaj yapılan hastalarda rekürrens oranında fark tespit edilmedi (Tablo 10). Apsenin drenajı yapılan hastalara ampirik olarak Sultamisin 3x375 mg başlandı. Gönderilen kültür sonucunda 1 hastada Bacteroides Capillosus; 1 hastada Acinetobacter Bowmanii; 1 hastada Klebsiella ve 4 hastada Stafilococcus Epidermidis üremesi oldu. Antibiyogram sonuçlarında dirençli bir suş ile karşılaşılmadı. Tüm hastalardan gönderilen biyopsi materyalleri asit-alkole dirençli bakteri boyama (ARB) ile değerlendirildi ve tüm hastalarda ARB negatif olduğu görüldü.

Tablo 10. Abse Drenajı ve rekürrens ilişkisi (Ki kare değeri=0,341 p=0,559)

Hastaların tanı yaşı, emzirme süresi ve tümör büyüklüğü ile rekürrens oranı arasında anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 11).

Tablo 11. Tanı yaşı, emzirme süresi ve tümör büyüklüğü ve rekürrens ilişkisi

	SONUÇ	N	Mean	Std. Deviation	t	Sd	p
Tanı Yaşı	İyileşme	69	36,1	8,1	-0,603	79	0,548
	Rekürrens	12	37,6	8,2			
Emzirme Süresi (Ay)	İyileşme	63	10,8	3,0	1,564	69	0,122
	Rekürrens	8	9,0	3,2			
Tümör Büyüklüğü	İyileşme	67	19,9	11,7	-1,788	77	0,078
	Rekürrens	12	26,8	16,0			

Doku biyopsisi ile granüloamatöz mastit tanısı alan 34 hastadan romatoid faktör (RF) değerlendirilmemiş. Kalan 57 hastadan 45 tanesinde RF normal sınırlarda bulunmuş. 2 hastada bakılan RF değeri >20 IU/ml olarak tespit edilmiş. Bu 2 hastanın 6 aylık takibinde tedavi sonrası RF değerinin normal sınırlara gerilediği görülmüş. RF yüksekliği tespit edilen hastaların bakılan anti nükleer antikor (ANA), anti-nötrofil sitoplazmik antikor (ANCA) ve çift zincirli DNA antikor (Anti dsDNA) normal sınırlarda bulunmuş. Hastaların sistemik muayenelerinde özellikli bulguya rastlanmamış. 3 hastada eritema nodosum tespit edilmiş. Bu hastalarda tedavi sonrası lezyonların kendiliğinden gerilediği görülmüş.

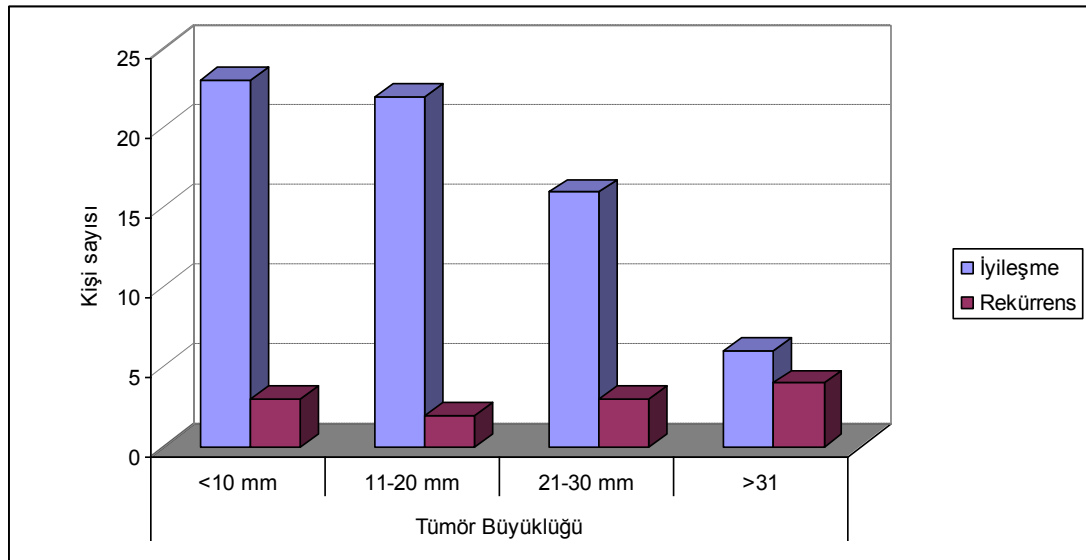
14 hastadan gönderilen C-Reaktif protein (CRP) değeri normal değer üst sınırında bulunmuş. Diğer hastalarda CRP değeri normal sınırlarda tespit edilmiş. CRP değeri yüksek olan hastaların 6 aylık takiplerinde tedavi sonrası CRP değerinin normal sınırlara gerilediği görülmüş. Hastaların hepsinde gönderilen eritrosit sedimentasyon hızı (ESR) normal olarak bulunmuş.

Hastaların tümör büyüklüğüne sınıflandırılması tablo 12'da gösterilmiştir. 1 hastanın USG ve MMG sonuçlarında belirgin kitle görünümü olmadığı için < 10 mm sınıfına; 1 hastada da tüm memeyi tutan kitle olduğu için > 31 mm grubuna dâhil edildi.

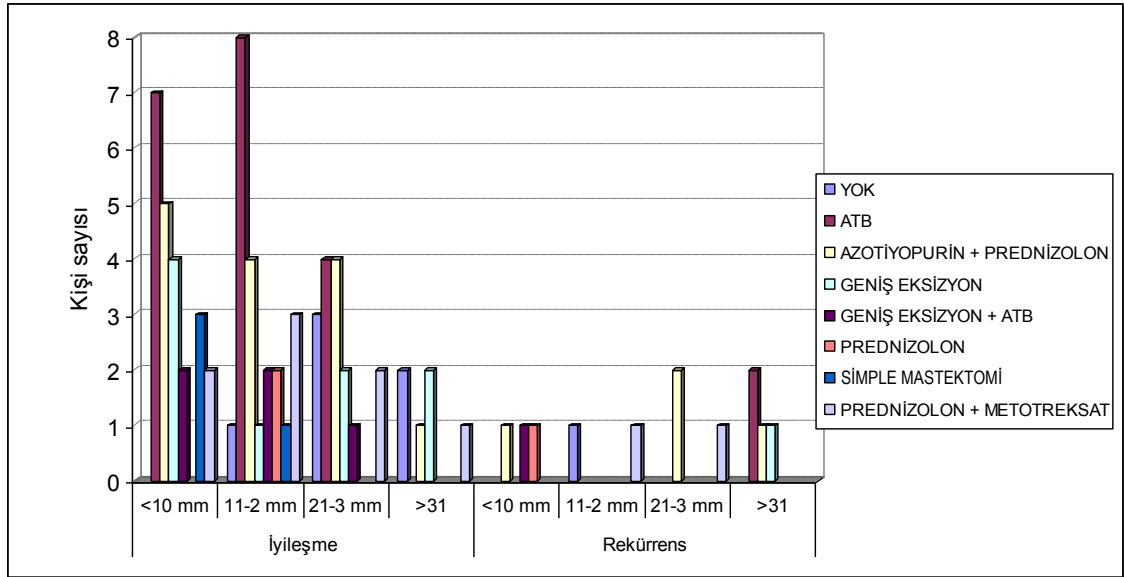
Tablo 12. Tümör büyüklüğüne göre sınıflama

	Kişi sayısı	%
<10 mm	27	32,1
11-20 mm	24	29,6
21-30 mm	19	23,5
>31	11	12,3
Total	81	100,0

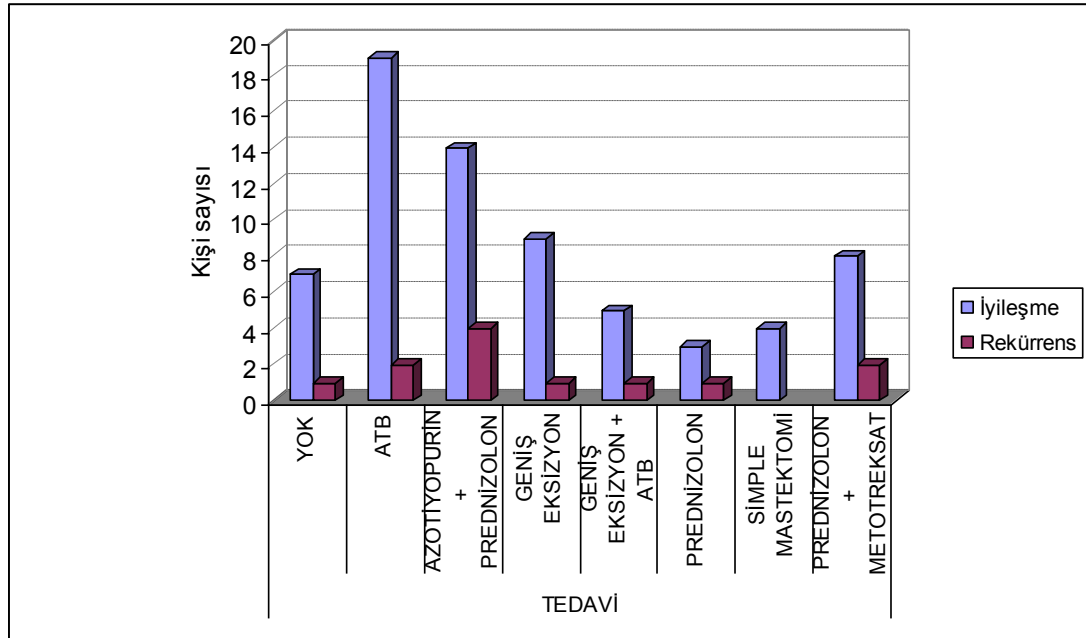
Hastaların kitle büyüklüklerine göre yapılan sınıflama sonucunda rekürrens oranında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 13).

Tablo 13. Tümör büyüklüğüne göre rekürrens oranları (Ki kare değeri=5,928, p=0,115)

Hastaların sınıflandırılması sonrası gruplara yapılan farklı tedavi yöntemleri karşılaştırıldı (Tablo 14). Kitle boyutunun 10 mm'den küçük olduğu grupta tedavisiz izlem veya sadece antibiyotik ile izlem sonrası rekürrenslerin diğer gruplara göre daha az olduğu görüldü. Fakat gruplar arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

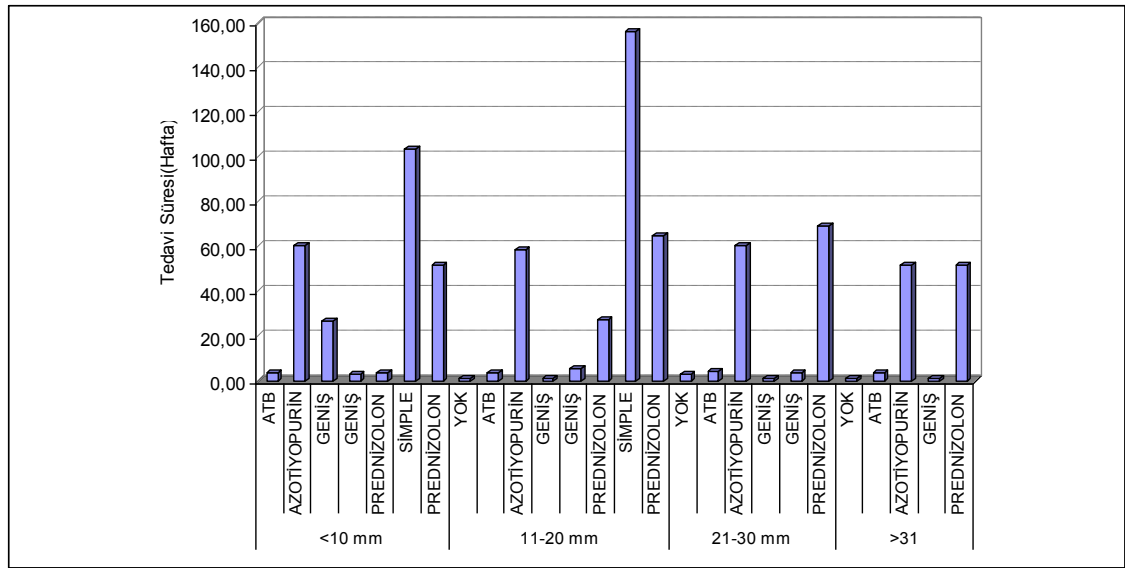
Tablo 14. Kitle boyutuna göre tedavi yöntemleri (Ki kare değeri=22.521; p=0,370)

Kitle boyutundan bağımsız olarak uygulanan tedavi yöntemleri ve rekürrens karşılaştırmasında rekürrensi etkileyen anlamlı bir fark bulunamadı (Tablo 15).

Tablo 15. Tedavi ve rekürrens ilişkisi (Ki kare değeri=2,720; p=0,910)

Hastalara uygulanan tedavi yöntemleri sonrası iyileşme süreleri karşılaştırıldığında kitle boyutunun 20 mm'den küçük olduğu olgularda antibiyotik tedavisi sonrası veya geniş eksizyon sonrası iyileşme süresinin daha kısa olduğu görüldü (Tablo 16). Kitle boyutu 10 mm'den küçük olan bir hastaya uygulanan geniş eksizyon sonrası 3. haftada multipl odakta rekürrens gelişmesi nedeniyle simple mastektomi tercih edildi.

Tablo 16. Tedavi ve iyileşme süreleri



5. TARTIŞMA

Granülomatöz mastit (GM) memenin nadir görülen kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Etiyolojik sebepleri tam olarak bilinmemektedir. Klinik ve radyolojik bulguları meme kanseri ile karışabilmektedir. Dünyada ilk kez 1972 yılında Kessler ve Wolloch tarafından malign olmayan kronik inflamatuvar meme hastalığı olarak tanımlanmıştır (1).

GM'nin spesifik ve idiyomatik olmak üzere 2 tipi tanımlanmıştır (24-30). Spesifik GM tüberküloz, sarkoidoz, mikotik ve parazitik enfeksiyonlar gibi granülom oluşturan hastalıklarla görülmektedir. Bizim hastalarımızda olduğu gibi idiyomatik GM daha sık görülmektedir ve nonkazeifiye granülomatöz inflamasyon, nekroz, dev hücre formasyonu ve nötrofil migrasyonu ile karakterizedir. Memede lobüllerin ve duktusların etrafında spesifik enfeksiyon, travma, yabancı cisim reaksiyonu ve Tbc gibi diğer hastalıklar olmadan granülomatöz değişikliklerin olduğu gözlenir (32). Benign bir hastalık olmasına rağmen başvuru anında meme kanserinin lokal bulguları ile karışabilmektedir.

Hastalığın gerçek prevalansı bilinmemektedir. Tüm dünyada ve tüm ırklarda görülebilmektedir. Asya kökenlilerde ve Latin Amerika kökenlilerde daha sık görüldüğü bildirilmiştir (27). GM ile ilgili çoğu yayın Türkiye, Ürdün gibi Akdeniz ülkelerinden veya Çin, Malezya gibi Asya ülkelerinden yapılmaktadır (16-17). Araştırmamıza dâhil edilen hastaların tamamı Türkiye'de yaşamaktaydı ve coğrafik olarak anlamlı bir dağılım göstermemekteydi.

Balsaim ve ark. nın 2007 yılında Suudi Arabistan'dan yayınladıkları çalışmada 1996 ile 2005 yılları arasında çeşitli meme hastalıkları ile hastaneye başvuran 1,241 hasta incelenmiş. Başvuran hastalar arasında 20 (%1,8) hastada histopatolojik olarak granülomatöz mastit tespit edilmiştir (2).

GM genellikle 50 yaş altında genç, doğum ve laktasyon hikâyesi olan bayanlarda görülmektedir (28-29). 1972 ile 2010 yılları arasında literatürde yayınlanan 537 hastadan sadece 2 erkek hasta bildirilmiştir (14-31). Reedy ve ark. nın yayınladıkları olgu sunumunda 46 yaşında erkek hastanın sağ memesindeki kitlenin eksizyonel biyopsi sonucu kronik granülomatöz inflamasyon tespit edildiğini bildirmişlerdir. Bu hastanın takibi ya da tedavi yöntemi ile ilgili ek bilgi sunmamışlardır. Aynı şekilde Tse ve ark. yayınladıkları 26 vakalık seride GM tanısı alan 1 erkek hastadan bahsetmişlerdir. Değerlendirdiğimiz hastaların hepsi bayandı ve % 87,5'inde daha önceden gebelik ve laktasyon hikâyesi olduğu tespit edildi.

Hastalığın etiolojisinde otoimmün süreçler önerilmiştir fakat kanıtlanabilmiş bir çalışma yoktur (11,33,34). Özellikle eritema nodosum (EN) ile birlikteliğinden sıklıkla bahsedilmektedir. Beş ve ark. yayınladıkları olgu sunumunda GM tespit edilen 2 hastada eş zamanlı olarak EN olduğu görülmüş (38). 3 hastamızda eş zamanlı EN tespit edildi. Bu hastaların otoimmün değerlerinde anlamlı bir yükseklik yoktu. Doku kültür sonuçlarında bakteri üremesi olmadı. Tedavi sırasında lezyonların kendiliğinden gerilediği görüldü.

Emzirme süresi, gebelik sayısı ve oral kontraseptif kullanımı ile ilgili anlamlı bir ilişki tespit edilememiştir (35). Etiyolojik faktörler arasında anlamlı bir sebep bulunamamıştır ve bu yüzden hastalık idiopatik olarak kabul edilmektedir. Uzamış emzirme süresinin uzun dönemde asini ve duktuslarda distansiyona neden olarak rüptüre yol açması sonucu granülomatöz cevabın tetiklenebileceği önerilmiştir (16). Bu teori kısmen doğru olmakla beraber sadece tek memeden emziren bazı hastalarda neden sadece kontralateral memede tutulum görüldüğü açıklanamamıştır (2). Bizim değerlendirmemizde 10 hastada gebelik hikâyesi yoktu. Geri kalan 71 hastanın gebelik ve doğum öyküsü mevcuttu. Ortalama emzirme süresi 10.59 ay olarak hesaplandı. Gebelik sayısı ve emzirme süresi ile hastalığın oluşumu arasında anlamlı bir özellik tespit edilmedi.

Hastalık görülen meme açısından literatür taramasında 17 hastada bilateral tutulum görülmüştür (36,37). Sağ ve sol memenin tutulumu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Değerlendirmemizde 3 hastada bilateral tutulum, 31 hastada sağ

memenin tutulumu, 47 hastada sol memenin tutulumu görüldü. Tutulum açısından istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmedi. Hastalarımızla yapılan görüşmelerde bilateral emzirmeyi tercih ettikleri öğrenildi.

Hastaların başvuru sonrası yapılan radyolojik incelemelerinde MMG'de en sık karşılaşılan bulgu asimetric dansite artışı; USG'de ise multipl tübuler uzanım gösteren hipoekoik kitle görünümüdür. 2009 yılında American Journal of Radiology'de yayınlanan çalışmada Hovanessian ve ark. GM tanısı olan 54 hastanın radyolojik değerlendirmelerini incelemişlerdir (21). Çalışmaya dâhil edilen 9 hastaya 30 yaşından küçük olması nedeniyle sadece USG tercih edilmiş. Sonuç olarak mammografik olarak en sık karşılaşılan bulgu geniş asimetric dansite artışı (%44) ve aksiller LAP (%18) bulunmuş. USG çekilen grupta ise irregüler kontürlü, tübuler uzanım gösteren hipoekoik kitle (%59) ve ciltte kalınlaşma (%52) görülmüş. Bizim değerlendirmemizde tüm hastalara USG yapılmıştı. 53 hastaya ise MMG çekilmişti. 30 yaşın altındaki hastaların USG değerlendirmesi esnasında malignite şüphesi olması durumunda eş zamanlı MMG tercih edildi. USG'de en sık karşılaşılan bulgu hipoekoik kitle (%59) ve ciltte kalınlaşmaydı (%51). 38 hastada (%46.9) aksiller LAP tespit edildi. MMG çekilen 53 hastanın 24'ünde (%45) asimetric dansite artışı tespit edildi. Bu hastaların 14'ü (%26) BIRADS 4 kategori olarak yorumlandı fakat daha sonra yapılan biyopsilerinde maligniteye rastlanmadı.

Literatürde D grubu *Cornebakterium* enfeksiyonu varlığında hastalığın tedavi süresinin uzadığını bildiren çalışmalar mevcuttur. Mathelin ve ark. yayınladıkları olgu sunumunda steroid tedavisine yanıt alınamayan 32 yaşındaki hastanın yapılan doku kültüründe D grubu *Cornebakterium*'a rastlanmış (39,40). Hastaya 3 hafta pristinamisin 1,5 gr/gün verildikten sonra memede bulunan cilt lezyonlarının ve akıntının belirgin olarak gerilediği görülmüş. 31 hastamıza başvuru anında pürülan akıntı, eritem ve fluktasyon veren koleksiyon olması nedeniyle apse drenajı uygulandı. Sadece 10 hastada *stafilococcus* ve türlerinin üremesi olduğu görüldü. Bu hastalarda *cornebakterium* izole edilmedi fakat Mathelin ve ark. bahsettiği gibi tedaviye dirençli olgularda kültür tekrarı ile *cornebakteri* aranıp, izole edildiği durumda antibiyotik tedavisi ile tedaviye yanıt değerlendirilebilir.

Hastalığın etyolojisi net olarak bilinmediği için literatürde tedavi için kullanılacak yöntemler çok çeşitlidir. Yüksek doz steroid tedavisi ya da cerrahi tedavi yaygın olarak kullanılmaktadır (25). Steroid tedavisinin en önemli yan etkileri Cushing Sendromu, avasküler nekroz, diabetes mellitus (DM) ve sebebi bilinmeyen ateştir (21). Cerrahi tedavide ise hastalığın tekrarlaması, yara yerinde iyileşmenin gecikmesi ve kozmetik yan etkiler sıklıkla görülmektedir (18).

Lai ve ark. 2005 yılında yayınladıkları çalışmada GM tanısı alan 9 hasta incelenmiş (15). Sadece 1 hastaya tümör büyüklüğünden dolayı lumpektomi uygulanmış. Bu hastanın 30 aylık takibinde hastalığın rekürrensi görülmemiş. Geri kalan 8 hastaya herhangi bir cerrahi girişimde ya da medikal tedavide bulunulmamış. 4 hastanın 24 aylık takibinde tamamen iyileşme olduğu görülmüş. 4 hastada ise ilk 12 aylık iyileşmeden sonraki 11 aylık takipte hastalığın stabl olarak kaldığı görülmüş. Hiçbir hastanın takibinde apse oluşumu ya da fistülizasyon görülmemiş. Bu çalışmada hastalığın kendisini sınırlayan bir yapıda olduğu ve konservatif izlemde tamamen iyileşme olduğu savunulmaktadır. Yüksek doz steroid tedavisinin ise multipl fistüllerle rekürrensler gösteren olgularda kullanılmasını önermektedir.

Baslaım ve ark. 2007 yılında yayınladıkları çalışmada GM olan 20 hastayı değerlendirmişler (2). Bu çalışmada hastalığın otoimmün nedenleri net olarak bilinmediği için hiçbir hastaya steroid tedavisi verilmemiş. 7 hastada apse olması nedeniyle drenaj ve antibiyotik tedavisi uygulanmış. 5 hastanın jeneralize mastit olması nedeniyle sadece antibiyotik tedavisi verilmiş. Geri kalan 8 hasta konservatif olarak izlenmiş. Hastaların %85'i 24 aylık takiplerinde rekürrens göstermemişler. 3 hastaya ise tekrarlayan sinüs oluşumu nedeniyle eksizyon uygulanmış.

Hastalığın muhtemel immünolojik kökeninden dolayı steroid tedavisi ilk kez 1980 yılında DeHertogh ve ark. tarafından tanımlanmıştır (36). İmmün supresif etkisinden dolayı prednizolon GM tedavisinde sıklıkla kullanılmaktadır. Erözgen ve ark. 2010 yılında yayınladıkları çalışmada GM olan 25 hastayı incelemişler (6). 14 hastada başvuru anında apse tespit edilmiş ve drenaj uygulanmış. 4 hastanın ise ciltte multipl fistülleri görülmüş. Hastaların tamamına ilk 2 hafta 16 mg/gün prednizolon verilmiş ve takip eden 2 ay içerisinde doz azaltılarak kesilmiş. 6 hastada tedavi

sırasında 3-8 kg artışı, 1 hastada kan glukoz düzeyinde yükseklik tespit edilmiş. Bu hastaların şikâyetleri tedavi bitikten sonra tamamen düzelmiş. Hastaların 12 aylık takibinde apse drenajı yapılan 1 hastada rekürrens görülmüş. Bu hastaya 2 ay 60 mg/gün prednizolon uygulanmış. Takibinde rekürrens gelişmediği görülmüştür.

İmmün supresif olarak metotreksat ve azotiyopurin steroid tedavisinin yan etkileri görüldüğünde medikal tedaviye alternatif olarak tanımlanmıştır. 2011 yılında Akbulut ve ark. yayınladıkları çalışmada steroid tedavisine alternatif olarak metotreksat tedavisini değerlendirmişlerdir (41). Çalışmada GM tanısı alan 4 hastaya steroid tedavisi başlanmış. 3 hastada DM gelişmesi, 1 hastada tedaviye cevap olmaması nedeniyle tedaviye ara verilmiş. Bu hastalara 7 mg/hafta metotreksat 12 ay verilmiş. Hastaların takiplerinde rekürrens gelişiminin olmadığı görülmüş.

Hacettepe Üniversitesi Hastanelerinde Konan ve ark. yayınladıkları çalışmada GM tanısı alan 15 hasta incelenmiş (42). Bu hastalardan 1 tanesinde eşzamanlı gebelik olması nedeniyle sadece steroid tedavisi verilmiş. Geri kalan 14 hastaya eş zamanlı olarak prednizolon 40-60 mg/gün doz azaltılarak ve 2 mg/kg/gün azotiyopurin verilmiş. Prednizolon dozu azaltılarak 12-24 ay devam edilmiş. Hastaların takibinde azotiyopurine bağlı olarak pansitopeni, karaciğer fonksiyonlarında bozulma gözlenmemiş. 4 hastada geçici olarak steroide bağlı DM gelişimi olmuş. 11 hastanın 6 aylık takibinde tamamen düzelmeye görülmüş. 2 hastada 4. ve 12. aylarda rekürrens görülmüş. 1 hastada ise kısmi cevap geliştiği görülmüş.

GM'nin cerrahi tedavisi yara iyileşmesinde gecikme, yüksek lokal rekürrens oranı ve kötü kozmetik sonuçlar nedeniyle tartışmalıdır. 2010 yılında Yau ve ark. yayınladıkları çalışmada GM tanısı alan 11 hastaya cerrahi tedavi uygulanmış (18). Hastaların son cerrahi girişim ihtiyaçları 1 ile 5 ay arasında olmuş. 8 hastanın rekürrensi olması nedeniyle birden fazla cerrahi girişim uygulanmış. 5 hastaya eksizyonel biyopsi, 4 hastaya parsiyel mastektomi, 2 hastaya total mastektomi ve transversus rektus abdominis muskulokutanöz (TRAM) flebi uygulanmış. Total mastektomi ve TRAM flep ile rekonstrüksiyon yapılan 1 hastada rekürrens görülmüş. Çoğu yazar definitif cerrahi girişimlerin lokal rekürrens ve kötü kozmetik sonuçlar nedeniyle klinik seyri daha şiddetli hale getirdiğini savunmaktadır. Fakat bizim

çalışmamızda da olduğu gibi geniş eksizyon, lumpektomi ya da mastektomi uygulanan hastalarda tedavi süresi daha kısa olmaktadır.

6. SONUÇ

Tüm literatür taramasında hastalığın nadir görülmesinden dolayı vaka sayısı sınırlıdır. Çalışmamızda 81 granülatöz mastitli hasta değerlendirmeye alınmıştır. Rekürrens olan ve olmayan hastalar olmak üzere iki gruba ayrılarak incelenerek literatüre geniş bir seri sunmaktadır.

1. Hastalardan alınan biyopsi örnekleri standardize edilmediği için doku devamlılıkları ve miktarları eşit değildi. Bu çalışmanın hız kısıtlayıcı basamağı oldu ve hücre sayımlarının eşit dokuda yapılamamasına neden oldu. Özellikle histopatolojik değerlendirmede rekürrens görülen olgularda farklılık arandı. Her iki grup hastada benzer oranlarda nötrofil ve lenfosit infiltrasyonu mevcuttu. Her iki grup hastada yoğun mikroapse odakları gözlemlendi. Bu etkenlerin hastalığın rekürrensi üzerine ve bizim oluşturduğumuz skorlama modeline göre anlamlı bir etkisi olmadığı görüldü.

2. Hastalarımızın özelliklerine göre uygulanan tedavi yöntemlerinin etkinliği ve rekürrensler üzerine etkileri arasında anlamlı bir fark bulunamadı.

3. Kitle boyutunun 20 mm'den küçük olduğu olgularda immunsupresif tedavi yerine geniş eksizyon ya da tek başına gerekli durumda antibiyotik tedavisinin iyileşme süresi daha kısa görülmektedir.

4. Bu çalışmadaki asıl amacımız granülatöz mastit ile ilgili literatüre sunulacak histopatolojik skorlama modeli oluşturmaktır. Değerlendirilen hastalarda histopatolojik olarak nötrofil, lenfosit sayısı ve mikroapse varlığı ile rekürrens ya da iyileşme süresi arasında anlamlı fark bulunamadı.

5. Hastalığın seyrinde görülen etkenler incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir etken bulunamadı.

Gelecek dönemlerde yeni tanı alan hastaların takip ve tedavisinin etkili bir şekilde kayıt altında tutulması ve hastalığın patofizyolojisinin daha ayrıntılı açıklanması etkili bir histopatolojik değerlendirmeye yardımcı olacaktır.

7. KAYNAKLAR

1. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: A lesion clinically Simulating carcinoma. *Am J ClinPathol.* 1972;58:642–6.
2. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: A heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg.* 2007;31:1677–81.
3. Ozel L, Unal A, Unal E, Kara M, Erdoğan E, Krand O, Güneş P, Karagül H, Demiral S, Titiz MI. Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas. *SurgToday.* 2012 Aug;42(8):729-33.
4. Katz U, Molad Y, Ablin J, et al. Chronic idiopathic granulomatous mastitis. *Ann N Y AcadSci.* 2007;1108:603–8.
5. Imoto S, Kitaya T, Kodama T, Hasebe T, Mukai K (1997) Idiopathic Granulomatous mastitis: case report and review of the literature. *Jpn J ClinOncol* 27(4):274–277.
6. Erozgen F, Ersoy YE, Akaydin M, et al. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast Cancer Research and Treatment* 2010;123:447–52.
7. Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous lobular mastitis: A complex diagnostic and therapeutic problem. *World J Surg.* 2006;30:1403–9.
8. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. *Eur J ObstetGynecolReprodBiol.* 2001;97:260–2.

9. Iglehart JD, Carolyn MK. Diseases of the Breast. Townsend, Breauchamp, Evers, Mattox (eds): Sabiston Textbook of Surgery W.B. Saunders Company, 17. Baskı, s. 868.
10. E Vendrell-Torneand et al. Study of normal lymphatic drainage using Radioactive isotopes. *J NuclMed* 1972;(13):801–805.
11. Fletcher A, McGrath IM, Riddell RH et al. Granulomatous mastitis: a report of seven cases. *Journal of Clinical Pathology* 1982; 35: 941–945.
12. Al-Suliman NN, Grabau DA, Kiaer H et al. A tumour in the breast: vaccination granuloma as a differential diagnosis. *European Journal of Surgical Oncology* 1999; 25: 34–37.
13. Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S et al. Granulomatous lobular mastitis. *Journal of Clinical Pathology* 1987; 40: 535–540.
14. Tse GM, Poon CS, Ramachandram K et al. Granulomatous mastitis: a clinicopathological review of 26 cases. *Pathology* 2004; 36: 254–257.
15. Lai EC, Chan WC, Ma TK, et al. (2005) The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J* 11:454–456.
16. Kaur AC, Dal H, Muezzinoglu B, et al. (1999) Idiopathic granulomatous mastitis. Report of a case diagnosed with fine needle aspiration cytology. *Acta Cytol* 43:481–484.
17. Sabiston Text Book of Surgery 17th Edition 2004; Saunders.
18. Yau FM, Macadam SA, Kuusk U, Nimmo M, Van Laeken N. The surgical management of granulomatous mastitis. *Annals of Plastic Surgery* 2010;64:9–16.
19. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing

an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology* 2003;35:109–19.

20. Ang LM, Brown H. *Corynebacterium accolens* isolated from breast abscess: possible association with granulomatous mastitis. *Journal of Clinical Microbiology* 2007;45:1666–8.
21. Hovanesian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment. *American Journal of Roentgenology* 2009;193:574–81.
22. Akcan A, Akyildiz H, Ali Deneme M, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous lobular mastitis: a complex diagnostic and therapeutic problem. *World Journal of Surgery* 2006;30:1403–9.
23. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, Khoury ME, David J, Labelle M, Patocskai E, Trop I. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. *Eur J Radiol.* 2013 Apr;82(4):e165-75.
24. Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, Kara T, Seyit H, Konca K. Granulomatous mastitis: clinical, pathological features, and management. *Breast Journal* 2010;16(2):176–82.
25. Wilson JP, Massoll N, Marshall J, Foss RM, Copeland EM, Grobmyer SR. Idiopathic granulomatous mastitis: in search of a therapeutic paradigm. *American Surgeon* 2007;73:798–802.
26. Schmajuk G, Genovese MC. First report of idiopathic granulomatous mastitis treated with methotrexate monotherapy. *Journal of Rheumatology* 2009; 36:7.
27. Rakshitkumar A. Patel, Pamela Strickland, Ishwara R. Sankara, Glen Pinkston, Wickliffe Many, and Martin Rodriguez. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Case Reports and Review of Literature. *J Gen Intern Med.* 2010 Mar;25(3):270-3.

28. Donn W, Rebbek P, Wilson C, Gilks CB (1994) Idiopathic granulomatous mastitis. A report of three cases and review of the literature. *Arch Pathol Lab Med* 118:822–825.
29. Imoto S, Kitaya T, Kodama T, Hasebe T, Mukai K (1997) Idiopathic granulomatous mastitis: case report and review of the literature. *Jpn J Clin Oncol* 27(4):274–277.
30. Ozturk E, Akin M, Can MF, et al. Idiopathic granulomatous mastitis. *Saudi Med J* 2009;30:45–9.
31. Reddy KM, Meyer CE, Nakdjevani A, Shrotria S. Idiopathic granulomatous mastitis in the male breast. *Breast J* 2005;11:73.
32. Tavassoli FA (1999) *Pathology of the Breast*, 2nd Edition, New York, McGraw-Hill, p 793.
33. Han BK, Choe YH, Park JM, et al. (1999) Granulomatous mastitis: mammographic and sonographic appearances. *Am J Radiol* 173:317–320.
34. Jorgensen MB, Nielsen DM (1992) Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. *Am J Med* 93:97–101.
35. Gombos EC, Esserman LE, Weisberg S, et al. (2004) Granulomatous mastitis. *J Women's Imaging* 6:136–139.
36. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG. Prednisone management of granulomatous mastitis. *N Engl J Med* 1980;303:799–800.
37. Patel RA, Strickland P, Sankara IR, Pinkston G, Many W Jr., Rodriguez M. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature. *J Gen Intern Med* 2010;25:270–3.
38. Bes C, Soy M, Vardi S, Sengul N, Yilmaz F. Erythema nodosum associated with granulomatous mastitis: report of two cases. *Rheumatol Int* 2010;30:1523–5.

39. Mathelin C, Riegel P, Chenard MP, Tomasetto C, Brettes JP. Granulomatous mastitis and corynebacteria: clinical and pathologic correlations. *Breast J.* 2005 Sep-Oct;11(5):357.
40. Kieffer P, Dukic R, Hueber M, Kieffer C, Bouhala M, Riegel P, Wilhelm JM. A young woman with granulomatous mastitis: a corynebacteria may be involved in the pathogenesis of these disease. *Rev Med Interne.* 2006 Jul;27(7):550-4.
41. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases. *Breast J.* 2011 Nov-Dec;17(6):661-8.
42. Konan A, Kalyoncu U, Doğan Ü, Kılıç YA, Karakoç D, Akdogan A, Kiraz S, Kaynaroğlu V, Onat D. Combined Long-Term Steroid and Immunosuppressive Treatment Regimen in Granulomatous Mastitis. *Breast Care* 2012;7:000