



**T.C.**

**BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ**

**İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GRANÜLOMATÖZ MASTİT HASTALARININ**

**RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**DR. MEHMET AKİF ÖTEGEÇELİ**

**BURSA-2023**



T.C.

BURSA ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

GRANÜLOMATÖZ MASTİT HASTALARININ

RETROSPEKTİF OLARAK İNCELENMESİ

UZMANLIK TEZİ

DR. MEHMET AKİF ÖTEGEÇELİ

TEZ DANIŞMANI: PROF. DR. EDİZ DALKILIÇ

## İÇİNDEKİLER

1. KISALTMALAR .....	ii
2. TÜRKÇE ÖZET .....	iii
3. İNGİLİZCE ÖZET .....	v
4. GİRİŞ.....	1
5. GEREÇ VE YÖNTEM .....	22
6. BULGULAR .....	24
7. TARTIŞMA .....	32
8. SONUÇ .....	40
9. KAYNAKLAR .....	42
10. TEŞEKKÜR .....	50
11. ÖZGEÇMİŞ .....	51

## KISALTMALAR

- İGM:** İdiopatik Granülomatöz Mastit  
**TDLU:** Terminal Duktal Lobüler Ünite  
**IM:** Internal Mammarian  
**MTX:** Metotreksat  
**TNF- $\alpha$ :** Tümör Nekrozis Faktör-alfa  
**Ark:** Arkadaşları  
**VAS:** Vizüel Analog Skala  
**TBC:** Tüberküloz  
**OK:** Oral Kontraseptif  
**ACE:** Anjiotensin Konverting Enzim  
**ADA:** Adalimumab

## ÖZET

**Amaç:** İdiopatik Granülomatöz Mastit (İGM), doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen, tekrarlamaya meyilli, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Bu çalışmada 2011-2023 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurmuş, patolojik olarak İGM tanısı almış 90 hastanın klinik prezentasyonunu, demografik özelliklerini, tedavi modalitelerini, tedavi yanıtlarını ve hastalığın tekrarlamasına etki eden faktörleri inceledik.

**Gereç ve Yöntem:** Bu çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 2011-2023 yılları arasında başvurmuş, klinik ve histopatolojik olarak İGM tanısı almış olan 90 hasta dahil edildi. Hasta kayıtları Mia-Med sistemi üzerindeki hasta verileri incelenerek elde edildi. Semptomların şiddetini değerlendirmek için daha nesnel veriler sunan M-Skoru kullanıldı. Başlangıç M-skoru ile birlikte hastalığın tekrarlama oranları karşılaştırıldı.

**Bulgular:** Hastaların ortalama yaşı 33,7 olup hastalarımızın hepsi tanıdan önce doğum yapmıştı. Hastalarımız en sık memede ele gelen kitle nedeniyle kliniğimize başvurdular. Apsesi olanlarda tekrarlama oranı %93,18 ile olmayanlara göre (%60,87) daha yüksek bulunmuştur. Cerrahi yapılan hastalarda tekrarlama oranları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p=0,518$ ). M-skoru düzeylerinin 5'in altı ile 5 ve üzeri arasında tekrarlama oranları karşılaştırıldığında, 5 ve üzeri skoru olanların (%98,4) tekrarlama oranlarının M-skoru 5'in altına (%24) göre daha yüksek olduğu görülmüştür.

**Sonuç:** İGM hastalarında tedavi hastanın semptomlarına bağlıdır. Bu yüzden semptomları daha objektif olarak tanımlayabilen, tedaviye yanıtı daha nesnel olarak yorumlayan bir skorlama sistemine ihtiyaç duyulmuştur. M-skoru da bu ihtiyacı karşılayabilecek düzeydedir. Çalışmamızda başlangıç M-skoru 5 ve

üzerinde olan hastalarda tekrarlama oranının 5 ve altında olan hastalara göre daha yüksek olarak saptanması, bize başvuru anında M-skoru yüksek olan hastalarda, gözlem veya monoterapiden ziyade, daha agresif tedaviler başlama konusunda fikir vermektedir.

**Anahtar kelimeler:** İdiopatik Granülomatöz Mastit, M-skoru, tekrarlama

## SUMMARY

### PATIENTS WITH GRANULOMATOS MASTITIS RETROSPECTIVE EXAMINATION

**Objective:** Idiopathic Granulomatous Mastitis (IGM) is a chronic inflammatory disease that affects women of childbearing age and tends to recur. In this study, we examined the clinical presentation, demographic characteristics, treatment modalities, treatment responses, and factors affecting the recurrence of the disease in 90 patients who were admitted to Bursa Uludağ University Medical Faculty Hospital and diagnosed with pathological IGM between 2011 and 2023.

**Materials and Methods:** Ninety patients who were admitted to Bursa Uludağ University Medical Faculty Hospital between 2011-2023 and diagnosed with IGM clinically and histopathologically were included in this study. Patient records were obtained by examining patient data on the Mia-Med system. The M-score, which provides more objective data, was used to assess the severity of symptoms. The recurrence rates of the disease were compared with the baseline M-score.

**Results:** The mean age of the patients was 33.7 years, and all of our patients gave birth before diagnosis. Our patients applied to our clinic because of the most common palpable mass in the breast. The recurrence rate in those with abscess was 93.18% higher than those without (60.87%). When the recurrence rates were examined in patients who underwent surgery, no statistically significant difference was found ( $p=0.518$ ). When the recurrence rates of M-score levels below 5 and between 5 and above were compared, it was seen that the recurrence rates of those with a score of 5 and above (98.4%) were higher than those with an M-score below 5 (24%).

**Conclusion:** Treatment in IGM patients depends on the patient's symptoms. Therefore, there is a need for a scoring system that can describe symptoms more objectively and interpret the response to treatment more objectively. The M-score is also at a level that can meet this need. In our study, the recurrence rate was found to be significant in patients with a baseline M-score of 5 and above compared to patients with a baseline M-score of 5 and below, considering that the probability of recurrence is high in patients with a high M-score at the time of admission to us, it is suggested that more aggressive treatments can be started rather than observation or monotherapy.

**Key words:** Idiopathic Granulomatous Mastitis, M-score, recurrence



## 1. GİRİŞ

İdiopatik Granülomatöz Mastit (İGM), doğurganlık çağındaki kadınları etkileyen, tekrarlamaya meyilli, nadir, meme kanserini taklit eden, memede ele gelen kitle, ödem, kızarıklık, akıntı , ağrı gibi semptomlarla kendini gösteren, kronik enflamatuvar bir hastalıktır. İlk olarak 1972 yılında Woollach ve Kessler tarafından tanımlanmıştır (1).

Etyolojisi net olmamakla birlikte otoimmünite, lokal irritasyon, bazı enfeksiyöz etkenler (Corynebacterium türleri gibi), oral kontraseptif kullanımı suçlanmaktadır. Şu anda optimal tedavi konusunda global bir fikir birliği yoktur ve farklı tedavi yaklaşımları söz konusudur.

İGM genellikle tek taraflıdır, ancak nadir durumlarda iki taraflı olabilir veya diğer memede daha sonra gelişebilir. En sık hamilelik sonrası ilk 5 yılda görülmekle birlikte daha az sıklıkta doğum yapmamış kadınlarda da görülebilir. Erkeklerde de vaka sunumu şeklinde bildirimler vardır (2). Güneydoğu Asya ve Orta Doğulu kadınlarda, Avrupa soyundan gelenlere göre daha yüksek İGM insidansı bildirilmiştir (3).

İster ilaca bağlı ister prolaktin üreten bir hipofiz adenomu ile ilişkili olsun, hiperprolaktinemi, İGM ile ilişkilendirilmiştir (4). İGM'li hastalarda meme kanseri riskinde artış saptanmamıştır.

İGM ve Corynebacterium türleri arasında bir ilişki olabilir (5). Corynebacterium'u hedef alan antibiyotikler sıklıkla İGM için reçete edilse de, bu yaklaşımın hastalığın seyrini değiştirdiğine dair net bir kanıt yoktur.

İGM; memede enflamatuvar bir kitle olarak bulgu verebilir. Ülserasyon, portakal kabuğu görünümü gibi deri bulgularının da eşlik edebildiği apse görünümünde , sıklıkla periferik, nadiren santral kitleler olarak ortaya çıkabilir.

Bu bulgulara meme başında çekilme, fistül oluşumları ve aksiller adenopati eşlik edebilir. Bu bulguların inatçı veya tekrarlayıcı karakterde olabilmesi, en çok meme apsesi ve meme kanseriyle karışmasına neden olur (6).

İGM tanısında en önemli konu farkındalıktır. Semptomları olan, genç, kısa süre önce doğum yapmış bir kadında İGM akla gelmelidir. Görüntülemeye ilk yapılacak basit ve invaziv olmayan yöntem ultrasonografidir. Ultrasonografide genellikle bir veya daha fazla apse benzeri lezyon veya solid kitle farkedilir. Tanı, görüntülenen kitlenin biyopsisi ile konur. Biyopsi gram boyama, bakteri kültürü, aside dirençli basil boyama ve kültürü, mantar boyama ve kültürü ve histopatoloji için gönderilmelidir. Mikrobiyoloji laboratuvarı, *Corynebacterium* için klinik endişe konusunda uyarılmalıdır. Biyopsi bulguları tipik olarak meme lobülü merkezli nekrotizan olmayan granülomatöz lezyonları gösterir.

Hiperprolaktinemi ve İGM arasında olası bir patojenik bağlantı göz önüne alındığında, serum prolaktin düzeyi bakmak mantıklıdır. Uygun klinik ortamda tüberküloz, sarkoidoz ve mantar hastalıklarını dışlamak için test yapılması uygundur. Otoantikolar için rutin testler önerilmemektedir (7).

Ayırıcı tanı, tüberküloz, yabancı cisim reaksiyonu, meme kanseri, granülomatöz polianjitis, histoplazmoz veya nadiren sarkoidoz gibi granülomatöz mastiti de indükleyebilen durumları içerir. Bu etiyolojiler biyopsi ve/veya mikrobiyolojik testler ile tanımlanmalıdır.

İGM hastaları için kortikosteroidler (8), cerrahi (9), immünoşüpresif tedavi (10) ve sadece gözlem (11) gibi çeşitli tedavi yaklaşımları önerilmiştir. Bununla birlikte, bu çalışmaların çoğu retrospektif, tek merkezli ve randomize olmayan çalışmalardır. İGM hastalarının standart tedavisine ilişkin henüz uluslararası bir fikir birliği ve kılavuz yoktur.

Biz bu çalışmada 2011-2023 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi Hastanesi'ne başvurmuş olan, patolojik olarak "İdiopatik Granölomatöz Mastit" tanısı almış 90 hastanın klinik prezentasyonunu, demografik özelliklerini, tedavi modalitelerini, tedavi yanıtlarını retrospektif olarak inceledik. Bu çalışmada semptomların şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için daha nesnel veriler sunan M-skoru (12) kullanılmıştır. Ayrıca alışmamızda hastaların başlangıç M-skoru ile hastalığın tekrarlama oranı arasındaki ilişki bakılarak bu alandaki ilki gerçekleştirmiş olduk.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Meme Anatomisi

Olgun yetişkin memesi, dikey ekseninde ikinci ve altıncı kaburgalar arasında ve yatay ekseninde sternal kenar ile orta aksiller çizgi arasında yer alır. Göğüs dokusu ayrıca Spence'in koltuk altı kuyruğu olarak koltuk altına çıkıntı yapar.

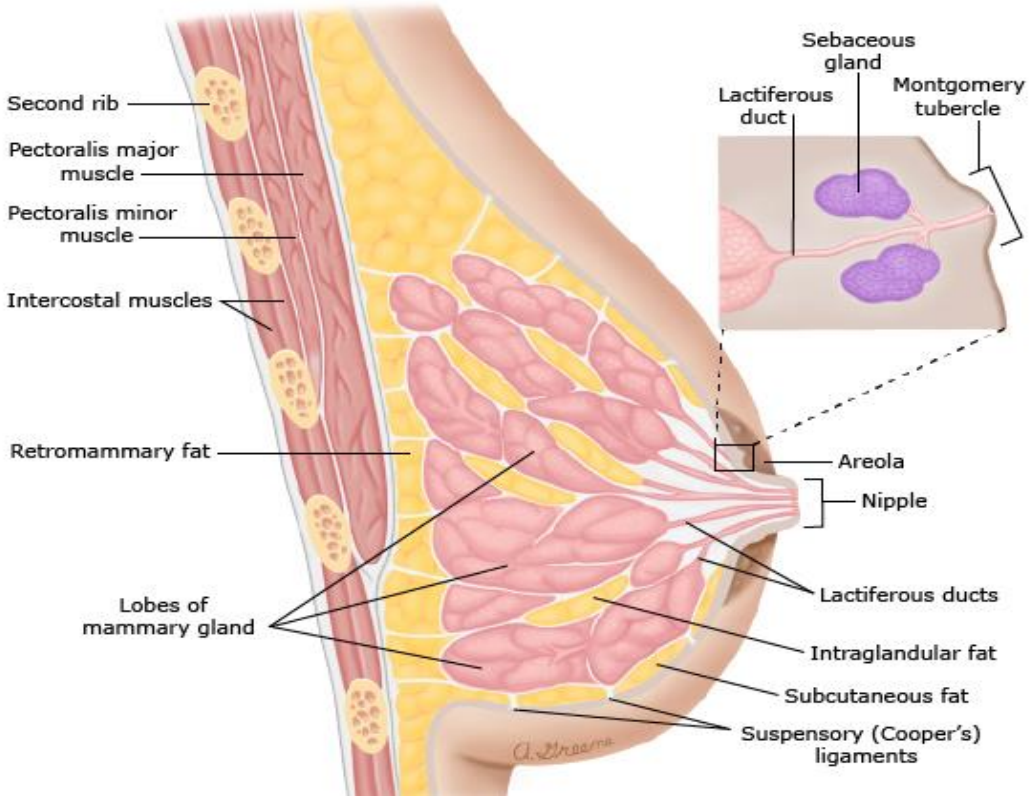
Meme üç ana yapıdan oluşur: deri, deri altı doku ve hem epitelyal hem de stromal elemanlardan oluşan meme dokusu. Epitel bileşenleri, memenin yapısal ve fonksiyonel birimlerini (lobüller) meme ucuna bağlayan dallanan kanallardır. Emzirmeyen meme hacminin büyük bölümünü oluşturan stroma, yağ ve fibröz bağ dokusundan oluşur. Meme derisi incedir ve kıl folikülleri, yağ bezleri ve ekzokrin ter bezleri içerir.

Meme ucu ve areola, histolojik görünümünden kolaylıkla tanınmalarını sağlayan farklı ve özelleşmiş yapılara sahiptir. Meme ucunda bol miktarda duyu sinir uçları, yağ ve apokrin ter bezleri bulunur, ancak kıl kökleri yoktur. Stroma, düz kas dokusundan zenginleştirilmiş yoğun kollajenden oluşur ve bu bölgede leiomyomlara neden olabilir ( Resim-1 ). Areola yaklaşık 15 ila 60 mm çapında dairesel ve pigmentlidir. Areolanın çevresine yakın bir yerde bulunan Montgomery (Morgagni olarak da bilinir) tüberkülleri, Montgomery bezleri olarak da bilinen yağ bezlerinin açıklıklarının oluşturduğu çıkıntılardır.

Meme parankiminden çıkan kanallar meme başında birleşir ve laktiferöz sinüsü oluşturmak üzere genişler. Laktiferöz sinüs, toplayıcı kanal yoluyla meme ucunun yüzeyi ile birleşir. Toplayıcı kanalın proksimal kısmı, kanal sisteminin geri kalanına benzer, ancak meme başı orifisine doğru yüzeysel kısım, laktiferöz kanalın terminal kısmına kadar uzanabilen skuamöz

epitel ile kaplıdır. Skuamokolumnar bileşke, skuamöz epitelin glandüler epitelle buluştuğu alandır. Skuamöz epitelin laktiferöz sinüsün içine ve ötesine yayılması patolojiktir, skuamöz metaplazi olarak adlandırılan ve duktal sistemin tıkanmasına neden olan bir durumdur.

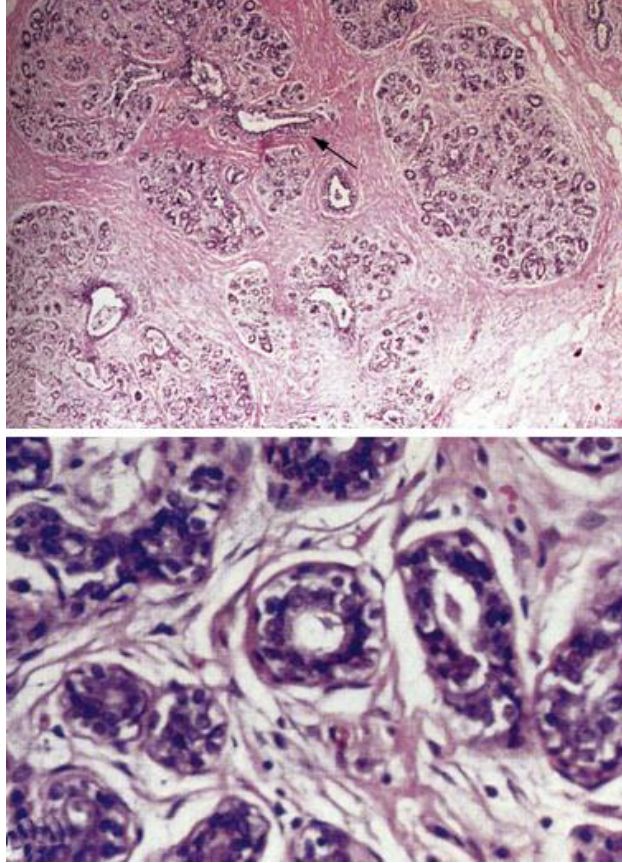
Yüzeysel pektoral fasya memeyi sarar ve yüzeysel abdominal fasya (Camper) ile devam eder. Memenin alt yüzeyi, pektoralis majör ve serratus anterior kaslarını örten derin pektoral fasya üzerinde yer alır. Bu iki fasyal tabakayı birbirine bağlayan fibröz bantlar (Cooper süspansör bağları) memeyi doğal bir şekilde destekler (Resim-1). Derin yüzey, makroskobik olarak iyi sınırlanmıştır; bununla birlikte, mikroskobik meme glandüler elemanları derin fasyal düzlemin içine ve hatta ötesine uzanabilir. Bu nedenle, total mastektomi tüm glandüler dokunun çıkarılmasıyla sonuçlanmayabilir.



**Resim-1:** Meme Anatomisi (13)

## 2.2. Meme Histolojisi

Mikroskopik olarak, meme dokusu epitelyal ve mezenkimal elementlerden oluşur. Epitel kısmı, meme ucuna yaklaştıkça çapları artan bir dizi kanala bağlanan asini adı verilen salgı kısımlarını içerir (Resim-2).



**Resim-2:** Premenopozal bir kadının normal meme dokusunun histolojisi (13)

Terminal duktal lobüler ünite (TDLU), memenin işlevsel ve yapısal birimidir. TDLU, distal en küçük kanalları olan terminal kanallar ve bunlara bağlı asinüsleri içerir. TDLU'nun epitelyal elemanları, asini ve terminal duktus, intralobüler stroma içine gömülüdür. Periduktal ve lobüler stroma yapısının bilinmesi, birçok hastalık sürecinin anlaşılmasında önemlidir. Memedeki proliferatif lezyonların yanı sıra neoplastik lezyonların çoğu TDLU'dan kaynaklanır.

Memedeki patolojik değişikliklerin anlaşılmasında hayati önem taşıyan özellik, tüm kanal ve lobüler sistemin özelleşmiş iki hücre tabakası tarafından kaplanmasıdır. Işık mikroskobu altında, iki hücre tabakası açıkça ayırt edilebilir; kolumnar veya küboidal daha büyük ve daha uzun hücreler, kanalın lümen yönünü kaplar ve asinüs, daha küçük, iğ şeklindeki miyoepitelyal hücre tabakasından oluşan bir dış hücre tabakası ile kaplanır. Miyoepitelyal hücre tabakası süreklidir ve kanal sisteminin uzun eksenine paralel uzanır. Miyoepitelyal hücrelerin kontraktil özellikleri emzirme sırasında sütün akışına katkıda bulunur.

İki hücre tipi katmanın anlaşılması, benign süreçleri malign süreçlerden ayırmada kritik öneme sahiptir. Örneğin, iyi huylu lezyonlar olan sklerozan adenoz ve meme ucu adenomlarında, miyoepitelyal hücre tabakasının varlığını saptamak için rutin histolojik inceleme veya yardımcı immünohistokimyasal boyamalarla iki hücreli tabaka belirgindir. Aksine, tübüler karsinom gibi iyi diferansiye malignitelerde, miyoepitelyal hücre tabakası invaziv bezlerin çevresinde kaybolur ve bu lezyonların malign doğasını doğrular ki bunun tek başına morfoloji ile anlaşılması zor olabilir.

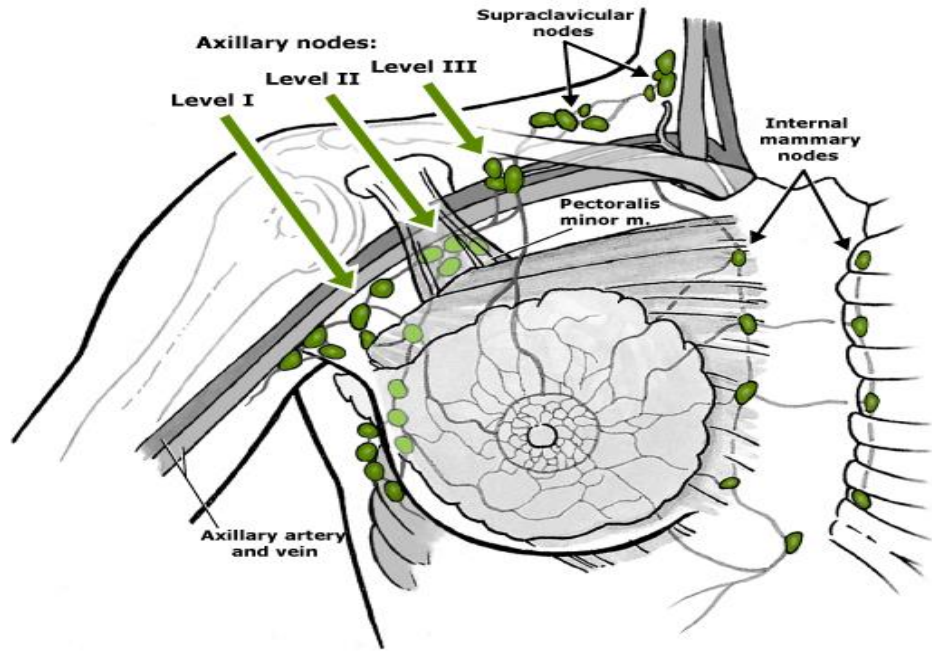
Memenin başlıca kanlanması, internal meme arterinden sağlanır. Kanlanmanın yaklaşık üçte biri lateral torasik arterler tarafından sağlanır.

Memenin lenfatik drenajı hem yüzeysel (subepitelyal ve subdermal) hem de derin lenfatik damarlardan olur ve lenf akımı, yüzeyelden derin pleksusa doğru tek yönlüdür. Derin deri altı ve meme içi damarlardan gelen lenf akışı, aksiller, internal meme ve klaviküler lenf düğümlerine doğru merkezden uzaklaşarak hareket eder. Memenin çoğu alanı aksiller düğümlere drene olurken, drenaj aynı anda veya yalnızca diğer düğüm bölgelerine de akabilir.

Büyük ölçüde meme kanserinde metastatik ilerlemeyi belirlemek amacıyla, koltuk altı lenf düğümleri anatomik yerleşimlerine göre gruplandırılır

ve sıklıkla seviyelere bölünerek tanımlanır. Seviye I lenf nodları pektoralis minör kasının lateral kenarının lateralinde, seviye II lenf düğümleri pektoralis minör kasının arkasında ve seviye III lenf düğümleri pektoralis minör kasının medial sınırının medialinde yer alır.

Internal mammarian (IM) lenf düğümleri, IM damarlarına yakın interkostal boşluklarda plevra dışı yağ içinde bulunur. Aksiller düğümler gibi, İM düğümleri de memenin tüm kadrantlarından lenf drenajı alır . İM zincirinde açıklanan lenf düğümlerinin sayısı değişkendir. Düğümler, beşinci interkostal aralıktan retroklaviküler bölgeye kadar uzanabilir, ancak en yaygın olanları üst üç aralıktadır (Resim-3).



**Resim-3:** Memenin lenfatik drenajı (13)

### 2.3. İdiyopatik Granülomatöz Mastit

Granülomatöz Lobüler Mastit olarak da adlandırılan İdiyopatik Granülomatöz Mastit (İGM), meme bezinin lobülleri ile sınırlı, non-kazeifiye



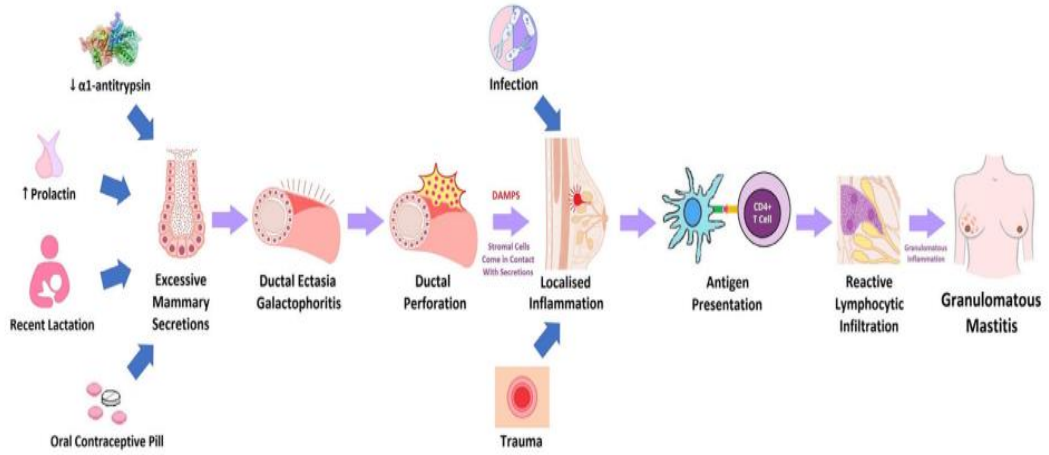
granülom ve mikroapse oluşumu ile karakterize, patogenezi bilinmeyen, iyi huylu kronik meme iltihabıdır (14). Kessler ve Wolloch bu hastalığı ilk kez 1972'de rapor ettiler ve İGM'nin meme kanserinin klinik belirtilerini taklit edebileceğini belirttiler (1).

### **2.3.1.Epidemiyoloji**

Epidemiyolojik olarak, İGM nadirdir, patolojik ve sitolojik tanı kriterlerine göre meme biyopsi örneklerinin sadece %0.44-1.6'sını oluşturur (15). İGM, gelişmekte olan ülkelerde daha yüksek bir insidansa sahiptir ve bu ülkelerde tüberküloz gibi diğer granülomatöz enflamatuvar hastalıklarla karıştırılabilir. Bununla birlikte, tüberkülozun neden olduğu mastit, meme bezinin meme lobüllerinden ziyade meme kanallarını etkiler ve kazeöz nekroz ile karakterizedir (16). İGM, doğurganlık çağındaki Asyalı ve İspanyol kadınlarda daha yaygındır ve bir dereceye kadar genetik yatkınlığa sahiptir (14).

### **2.3.2.Patofizyoloji**

İGM'nin patofizyolojisi hala tam olarak anlaşılammıştır; bununla birlikte, enfeksiyon, travma veya aşırı meme salgıları (Resim-4 ) dahil olmak üzere potansiyel tetikleyicilerle birlikte bir inflamatuvar süreç belirgindir. İkincisi, hiperprolaktinemi,  $\alpha$ 1-antitripsin eksikliği, oral kontraseptifler ve yakın zamanda emzirme öyküsü ile ilişkilendirilmiştir. Proteinli sekresyonlar yetersiz bir şekilde temizlenebilir ve birikerek sonunda duktal ektaziye ve galaktoforite yol açabilir. Takip eden kanal perforasyonu, inflamatuvar bir yanıtı tetikler. Meme antijenlerinin immün prezentasyonu, reaktif T hücresi aracılı inflamasyon ve sentrilobüler granülom oluşumundan sorumlu olarak otoimmüniteyi tetikleyebilir. İmmün aracılı bir patogeneze, özellikle cerrahi müdahaleyi takiben tekrarlayan hastalıkta, kortikosteroidlere ve immünsüpresif tedaviye verilen yanıtla desteklenir (3).



**Resim-4:** İGM patofizyolojik temeli (3)

### 2.3.3.Histoloji

İGM histolojisi tipik olarak spesifik enfektif ajanların veya yabancı cisimlerin yokluğunda meme dokusunun lobülleri ve kanalları çevresinde kazeifiye olmayan granülomlar gösterir. Nadiren mikro apse oluşumu, yağ nekrozu ve fibrozis görülür. Kazeifikasyon, belirgin doku eozinofili ve Langerhans dev hücrelerinin varlığı tüberküloz mastit şüphesini arttırmalıdır. Granülomlar her zaman görülmez (17). Bununla birlikte, kazeifikasyon olmaksızın epiteloïd histiyositlerin varlığı, yüksek oranda İGM'yi düşündürür (18).

### 2.3.4.Etiyoloji

İGM'nin nedeni henüz açıklığa kavuşturulmamıştır, bu nedenle çoğu vaka, belirli bir patogeneze den yoksun, "idiyopatik" olarak etiketlenmeye devam etmektedir. İGM genellikle bir otoimmün hastalık olarak kabul edilir, çünkü İGM, steroidler ve metotreksat (MTX) gibi immünmodülatörlerle tedaviye iyi yanıt verir (19). Spesifik ilaç seçimi konusunda fikir birliği olmamasına rağmen, İGM tedavisi için steroidlerin ve MTX'in etkinliği, bir otoimmün mekanizmayı destekleyerek geniş çapta kabul edilmiştir (20). Yüksek prolaktin seviyeleri, İGM'nin patogenezi ile ilişkilendirilmiştir; bu, hiperprolaktinemiye

neden olan bozuklukların, İGM için bir tetikleme mekanizması olarak hareket edebileceğini ima etmektedir. Erhan ve ark. (21) yüksek bir prolaktin seviyesinin sadece İGM'nin nüksetmesi ile ilişkili olmadığını, aynı zamanda hastalık seyri uzatabileceğini belirtmişlerdir.

### 2.3.5.Klinik özellikler

Genç-orta yaş kadınlarda meme üst dış kadranda sınırları belli olmayan kitle, İGM'nin sık görülen klinik prezentasyonudur. Lezyon genellikle bir tarafta, memenin herhangi bir kadranda görülmekle birlikte esas olarak üst dış kadranda (22). Kitle genellikle doku olarak yumuşaktır ve bazen inflamatuvar meme kanserinden güçlükle ayırt edilebilen üst deri eritemi, portakal kabuğu benzeri deri değişiklikleri ve hatta meme ucu inversiyonu ile birlikte olabilir (23). Resim-5'te gösterildiği gibi, ciddi veya kronik vakalarda sıklıkla apse, ülserasyon, fistül veya sinüs oluşumu meydana gelebilir.



**Resim-5:** İGM'nin klinik özellikleri: Ülserasyon oluşumu

### 2.3.6.Görüntüleme

Hem ultrason hem de mamografi, meme kanseri ile örtüşen görüntüleme özellikleri nedeniyle İGM teşhisinde özgüllüğe sahip değildir (24). Mamografide, İGM lezyonları asimetrik, hiperdens fibroglandüler doku lezyonları olarak görünürken, ultrason sıklıkla katı hipoeoik kitle lezyonları

veya mimari bozulma ile kompleks intrasistik kitleler gösterir (24). Manyetik rezonans görüntüleme, enflamatuvar reaksiyonun ciddiyetini değerlendirmek için yararlı olabilir, ancak yüksek maliyet ve düşük özgüllük nedeniyle İGM'nin rutin çalışmasında önerilmemektedir (25). Ultrasonografi, özellikle normal mammogramları olan İGM hastalarında meme kitlelerini taramak için değerlidir (26). İGM hastalarının %80'inden fazlasında ultrasonografi ile heterojen, hipoekoik kitleler saptanabilir (27). İGM'nin ultrason bulguları, düzensiz kitleler, yapısal bozulma, parankimal ödem, efüzyon, cilt kalınlaşması ve koltuk altı lenf düğümlerinin genişlemesi dahil olmak üzere çeşitlidir, özgüllükten yoksundur (26). En yaygın ultrason bulgusu mikst ekojenik kitlelerdir, ancak esas olarak köşeli, düzensiz veya belirsiz şekilli, bitişik parankime infiltrasyonlu veya infiltrasyonsuz hipoekoik kitlelerdir. Kitleler sıklıkla, değişen derecelerde posterior akustik fenomen gösterirler (28). Genel olarak ultrasonografi, yüksek hassasiyet, noninvaziv olma gibi belirgin avantajlara sahiptir, hafif hastalığı olan hastaların tanınmasında değerli olabilir ve inflamasyonun kapsamını, sinüs yollarını ve lenf nodu tutulumunu değerlendirebilir (20).

### **2.3.7.Tedavi**

İGM'nin optimal tedavisi konusunda ortak bir fikir birliği yoktur. En sık kullanılan tedaviler, cerrahi eksizyon, apse boşaltımı, steroid kullanımı, intralezyoner steroid uygulaması, antibiyotikler, immunsupresifler (metotreksat, azatioprin gibi), topikal steroidlerdir. Tedavi algoritmaları hastalığın ciddiyeti, hastanın komorbiditeleri, genel sağlık kondisyonu, cerrahın deneyimi gibi birçok faktörden etkilenebilir. Tedavilerin avantaj ve dezavantajları göz önünde bulundurularak multidisipliner bir yaklaşım gereklidir (Resim-6)(20).

<b>TEDAVİ</b>	<b>ENDİKASYONLAR</b>	<b>AVANTAJLAR</b>	<b>DEZAVANTAJLAR</b>
<b>KLİNİK İZLEM</b>	Küçük(1-2 cm) ve tek lezyon gibi hafif vakalar	1.Yan etki yok 2.Kolay uygulanabilir	1.Uzun bekleme periyodu gerekir (6-22 ay arası) 2.Nüksetme eğilimi
<b>ANTİBİYOTİK</b>	Apse, fistül veya sinüs oluşumuna karşı adjuvan tedavi	Enflamatuar semptomların rahatlatılması	Etyolojik destek eksikliği
<b>CERRAHİ</b>	1.Şiddetli vakalarda, özellikle büyük lezyonlarda(>5 cm) 2.Steroid tedavi başarısızlığında çare tedavi 3.Steroid tedavisinden sonra kombinasyon tedavisi 4.Rekürren vakalar	1.En etkili önlemlerden biri 2.Semptomların hızlı rahatlaması	1.Yara yeri komplikasyonları 2.Estetik kaygılar 3.Nüksetmesi hala mümkün(%25'e kadar)
<b>STERÖİDLER</b>	1.Çoğu vakada uygulanabilir 2.İlk tedavi seçeneği	1.En sık kullanılan tedavi 2.Efektif ve güvenilir 3.Esnek uygulama yolu 4.Diğer tedavi seçenekleri ile birlikte kullanılabilir	1.Osteoporoz, Cushing Sendromu gibi steroid ilişkili yan etkiler 2.Uzun süreli tedavi(3-6 ay) ve tedaviye iyi uyum gerekli
<b>İMMUNSUPRESİF</b>	1.Cerrahi ve steroid tedavisine refrakter vakalar 2.Steroidlerle birlikte kombine kullanım	1.Güçlü immünmodülatör etkiler 2.Steroid dozunu ve kullanım süresini azaltır 3.Steroid dozunun azaltılması veya kesilmesi sırasında nüksün önlenmesi	1.Göz ardı edilemez yan etkiler 2.Yeterli klinik destekleyici kanıtın olmaması

## **RESİM-6: İGM Tedavi Seçenekleri (20)**

İGM ilk tanımlandığı dönemde hastalıklı meme dokusu eksizyonunun küratif tedavi yöntemi olduğu düşünülürken, cerrahi sonrası takip edilen hastaların çoğunda insizyon hattında yara iyileşmesinde gecikme, sütür hattında gelişen kronik akıntılı sinüsler ve erken dönemde nüks gibi sorunlar geliştiği görülmüştür. Eksizyon sonrası erken dönemde problem görülmeyen az sayıdaki hasta grubunda ise ilerleyen dönemde nükslerin olduğu saptanmıştır. Bugün hastalığı kontrol altında tutmada en etkili tedavi yöntemi olarak görülen oral kortikosteroid tedavisi ilk olarak 1980 yılında DeHertogh tarafından uygulanmış ve başarılı sonuçlar bildirilmiştir (29).

### **Antibiyotikler**

İGM vakalarının yaklaşık %20'sinde (30) deri lezyonlarının eşlik etmesi nedeniyle bu hastalar yanlışlıkla bakteriyel mastit olarak teşhis edilir ve

antibiyotiklerle tedavi edilir. Antibiyotiklerle düzelme olmaması ve hatta durumun ağırlaşması durumunda, ultrason eşliğinde iğne biyopsisi ile İGM tanısı konur. Antibiyotiklerin İGM üzerindeki terapötik etkisi oldukça sınırlıdır. Aghajanzadeh ve ark. göre antibiyotik kullanan hastaların sadece %3'ünde hastalık iyileşiyor (31), bununla birlikte, antibiyotikler İGM tedavisinde yardımcı bir rol oynamaktadır (32). İlk olarak apse, fistül veya sinüs oluşumunun tedavisinde kullanılabilirler. Li ve ark. lezyonları azaltmak, lokal semptomları hafifletmek ve eş zamanlı enfeksiyonu kontrol etmek için perioperatif dönemde antibiyotiklerin kullanılmasını önermiştir (32). Kısacası, İGM tedavisi olarak antibiyotik endikasyonları sınırlıdır ve başlangıç tedavisi olarak nadiren değerlidir.

### **Cerrahi**

Cerrahi rezeksiyon, İGM için en etkili yaklaşım olarak kabul edilmektedir (30,33,34). Bununla birlikte, hedeflenen popülasyon, cerrahi yöntemler, adjuvan tedavi ve meme rekonstrüksiyonu ile ilgili tartışmalar devam etmektedir.

Hafif vakaların %50'ye varan kısmında hastalığın kendi kendini sınırladığı akılda tutulmalıdır (35). Ayrıca, bir meta-analiz, cerrahi tedavinin hafif vakalarda gözlem ve ilaç tedavisine göre üstün olmadığı sonucuna varmıştır (33). Bu nedenle cerrahi rezeksiyon bu hastalar için geri planda kalmaktadır. Bununla birlikte, başlangıçtaki steroid tedavisi başarısız olursa, cerrahi tedavi genellikle bir sonraki en iyi seçenek olmuştur. Gürleyik G ve ark. ardışık veya tekrarlanan rezeksiyonların bu tür hastalarda iyi sonuçlar elde edebileceğini ileri sürmüşlerdir (36). Cerrahi rezeksiyonun, büyük lezyonları olan İGM hastalarının tedavisinde, mono-steroid tedavisine göre önemli avantajları olduğu bildirilmiştir (37). Wang ve ark. (37) yaptığı retrospektif bir çalışmada, 156 hasta (ameliyat grubu) ameliyat olmuş ve 44 hasta (ameliyat dışı grup) en az 3 hafta süreyle oral steroid tedavisi almıştı, 200 İGM hastasının tamamının 5 cm'den büyük lezyonları mevcut ve belirtilen müdahalelerden önce hepsi 5 gün boyunca intravenöz steroidlerle tedavi

edilmişti. Üç aylık gözlem süresi sonunda ameliyat grubunda nüks oranı %5.1 iken ameliyatsız grupta %22,7'ye kadar çıkmıştı. Bu nedenle ciddi vakalarda cerrahi rezeksiyon güvenilir bir yöntem olabilir. Ayrıca apse, fistül ve sinüs gibi komplikasyonları olan hastalarda cerrahi müdahalenin daha iyi bir seçenek olduğu belirtilmektedir (20).

İlk seçenek olarak cerrahi rezeksiyon dikkatle değerlendirilmelidir. Shin ve ark. cerrahi rezeksiyon sonrası nüksün %25 oranında meydana geldiğini ve önemli meme deformitesi, geniş yara izi ve diğer komplikasyonlara neden olabileceğini bildirmiştir. Buna karşılık, apse drenajı ile kombine veya kombine olmayan steroid tedavisinden sonra nüks sadece %7,1 idi (38). Chirappapha ve ark.nın yaptığı çalışmada, cerrahi rezeksiyonun iyileşme süresinde steroidlere göre hiçbir avantaj sağlamadığı, hatta hastaların %52'sinde (13/25) yara komplikasyonları görüldü (39). O halde birlikte ele alındığında, cerrahi müdahale muhtemelen İGM'nin başlangıç tedavisi olarak önerilmemeli, ancak steroidlerin başarısızlığından sonra kurtarma tedavisi veya birinci adım steroid tedavisinden sonra sekonder müdahale için ayrılmalıdır.

## **Steroid**

Steroid tedavisi, İGM'nin temel tedavisidir. Başlangıç tedavisi olarak steroidin cerrahiye tercih edildiği İGM hastalarında %75'e varan başarılı sonuçlar elde edilmiştir (27). Benzer şekilde, 3060 hastayı içeren bir meta-analiz, steroid tedavisinin gelişmiş (vakaların %69'u) veya gelişmekte olan ülkelerde (vakaların %75'i) fark etmeksizin en sık uygulanan tedavi olduğunu ortaya koydu (40). Bununla birlikte, steroidlerin uzun süreli kullanımı; kilo alımı, bozulmuş glukoz toleransı, peptik ülser, osteoporoz, Cushing Sendromu ve depresyon gibi iyi bilinen yan etkiler nedeniyle dikkatli kullanılmalıdır. Bu nedenle İGM tedavisinde kullanılan steroidlerin dozu mümkün olduğunca düşük olmalı ve tedavi süresi hastalık yanıtına göre ayarlanmalıdır. Günümüzdeki yaklaşım nüksleri önlemek için kısa bir tedaviden (4-5 hafta)

ziyade 3-6 aylık bir tedaviyi desteklemektedir (41). Azlina ve ark. tarafından yapılan çalışmada, kısa süreli tedaviden sonra (4 hafta, 60 mg/gün) %50'lere yakın nüks oranları bildirmişlerdir (42).

Montazer ve ark. tarafından yapılan çalışmada, yüksek doz steroid tedavisi (50 mg/gün), düşük doz grubuna (5 mg/gün) göre yalnızca önemli ölçüde daha iyi bir semptom iyileşme oranına sahip olmakla kalmayıp (%93,3'e karşı %53,3), aynı zamanda önemli ölçüde daha düşük bir nüks oranına da (%0'a karşı %37,5) sahipti (43). Genel olarak, steroid tedavisi İGM'nin başlangıç tedavisi için iyi bir etkinliğe sahiptir (41) ve uzun süreli, yeterli doz uygulaması önerilir.

Uygulama yolu ile ilgili olarak, oral uygulama en yaygın yaklaşım olmasına rağmen, topikal steroid tedavisinin etkili bir şekilde çalıştığı ve daha az yan etkiye neden olduğu bulunmuştur (Resim-6). Gündüz Y ve ark. en az 12 haftalık steroid pomad tedavisinden sonra 11 olgunun sadece 2'sinde nüks geliştiğini bildirmiştir (44). Başka bir araştırmada, sadece üç hastada (3/28, %10,7) nüks görülmüş, bunlardan ikisi aynı rejim ve doz kullanılarak ikinci bir topikal steroid küründen sonra tamamen iyileşmiştir (45). Etkileyici bir şekilde, her iki çalışmada da herhangi bir komplikasyon gözlenmemiştir. Son zamanlarda Çetin, K ve ark. ilk kez farklı steroid uygulama yollarının etkinliğini karşılaştıran prospektif randomize bir çalışma yayınladılar (46). Sonuçlar topikal, sistemik ve kombine steroid grubu arasında tam klinik gerileme (%83,3), tedaviye yanıt (%89,8) ve nüks oranı (%18,9) açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığını ortaya koydu. Yine topikal steroid grubu, diğer iki gruba karşılaştırıldığında yan etki insidansında bariz avantajlara sahipti (%2,4'e karşı %38,2'ye karşı %30,3). Bu nedenle, bu araştırmacılar, topikal steroidlerin İGM'nin birinci basamak tedavi seçenekleri arasında olabileceği görüşünü paylaştılar (44–46).



## İmmunosupresifler

İmmunosupresiflerin İGM üzerindeki etki mekanizması, steroidlerinkine benzer olarak anormal immün ve inflamatuvar yanıtı düzenlemek şeklindedir. Metotreksat (MTX) en yaygın kullanılan immunosupresiflerden biridir, hemogram ve karaciğer enzim takibiyle güvenilir bir ajandır. MTX özellikle aşağıdaki üç durumda değerlidir:

- 1) Steroidler ve cerrahi tedavilerden sonra etkisiz veya tekrarlayan vakalar (10, 47)
- 2) Steroid dozunu azaltmak ve ilaç süresini kısaltmak için steroid tedavisi ile kombine kullanım (48),
- 3) Steroid dozunun azaltılması veya kesilmesi sırasında tekrarı önlemek için (49,50).

Postolova ve ark. başarısız steroid tedavisi ve cerrahiye takiben İGM hastalarının %75'i kadarında MTX'in etkili olduğunu gösterdi (47). Standart bir dozaj veya tedavi süresi benimsenmemiş olsa da, çok sayıda çalışmada kullanılan dozaj, 8-12 aylık bir tedavi süresiyle haftada 10-15 mg olmuştur (47,48).

Haddad ve ark. MTX ve steroidlerin etkililiğini karşılaştıran ilk randomize kontrollü çalışmayı yürüttü ve MTX bazlı tedavi grubunda semptom remisyon oranının steroid tedavi grubundan çok daha yüksek olduğunu buldu (%41,1'e karşı %11,7)(50).

Çoklu lezyonları,  $\geq 5$  cm çapında lezyonları, bilateral lezyonları veya belirgin deri ülserasyonu, drenajı veya fistülleri olan hastalarda, metotreksat ile birlikte veya tek başına prednizon (0.5 ila 1 mg/kg/gün) tedavisine başlanabilir (50–52).

Konan ve ark.'nın çalışmasında steroid ve azatiopurin tedavisi alan 15 hastada sistemik tedavinin etkili olduğu ve steroidlerin yan etkilerinden kaçınmak ve azaltmak için steroid ve azatiopurin kombinasyonunun verilebileceği bildirilmiştir (53)

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri infiximab, adalimumab, etanersept, golimumab ve certolizumab pegol'dür. TNF-a inhibitörleri, romatoid artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, ankilozan spondilit, sedef hastalığı ve/veya psoriatik artrit gibi kronik enflamatuvar immün aracılı hastalıkların tedavisinde hem monoterapi olarak hem de hastalığı modifiye edici antiromatizmalarla kombinasyon halinde etkinlik göstermiştir. İGM histolojik olarak kazeifiye olmayan granülomlarla karakterizedir. TNF- $\alpha$ , granülom yapısının sürekliliğinin korunmasında rol oynar. Bu nedenle İGM'li hastalarda adalimumabın bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür (54–56).

## **Gözlem**

Bazı çalışmalarda dikkate değer bir şekilde, İGM'nin herhangi bir terapötik müdahale olmaksızın vakaların yaklaşık yarısında kendiliğinden rahatlayabileceği gösterilmiştir. Lai ve ark. hastaların %50'sinin sadece 2 yıl içinde gözlemlerle iyileştiğini, geri kalan %50'sinde ise hastalıkta ilerleme olmadığını saptamıştır (35). Xiao ve ark tarafından yapılan bir meta-analiz, hafif vakalarda dinamik gözlem sonuçlarının antibiyotik ve hormon tedavilerinden üstün olduğunu, hatta apse drenajından bile daha iyi olduğunu göstermiştir (33). Yukarıdaki sonuçlar, İGM'nin kendi kendini sınırlayan bir hastalık olabileceğini göstermektedir. Bununla birlikte, bu tür bir tedavi sadece hafif İGM'li hastalar için uygun olmuştur (hafif semptomları olan, daha küçük, tek lezyonu olan hastalar)(34). Hur ve ark. 1-2 cm çapında lezyonlara sahip İGM'li hastaların kendi kendini sınırladığını, daha büyük lezyonları olan ( $\geq 5$  cm) hastalarda en sonunda meme apsesi geliştiğini göstermiştir (57). Gözlemsel tedavide sınırlamalar ve dezavantajlar olduğu bilinmeli ve bu tedavi yöntemi

seçilmeden önce hastalar tam olarak aydınlatılmalıdır. Gözlem ile takip sadece hafif vakalar için uygundur, bu arada iyi bir uyum ve uzun bir gözlem süresi gereklidir (58). Bununla birlikte, hafif vakaları tanımlamak için herhangi bir tanı kriteri bulunmadığına da dikkat çekilmiştir.

### **M-Skoru**

İGM iyi huylu bir hastalıktır ve tıbbi tedavi ihtiyacı hastanın semptomlarına bağlıdır. Bazen hafif semptomları olan vakalarda tedavi gerekemeyebilir. Örneğin Xiao ve ark. tarafından yapılan bir meta-analiz, hafif vakalarda dinamik gözlem sonuçlarının antibiyotik ve hormon tedavilerinden üstün olduğunu, hatta apse drenajından bile daha iyi olduğunu gösterdi (33). Bu tür bir tedavi sadece hafif İGM'li hastalar için uygun olmuştur (hafif semptomları olan, daha küçük, tek lezyon). Bununla birlikte, hafif vakaları tanımlamak için herhangi bir tanı kriteri bulunmadığına dikkat edilmelidir. Bu yüzden semptomları daha objektif olarak tanımlayabilen, tedaviye yanıtı daha nesnel olarak yorumlayan bir skorlama sistemine ihtiyaç duyulmuştur. Bu nedenle, Hu T ve ark. İGM hastalarında semptomların şiddetini ölçmek için bir M-Skoru geliştirdi (12). Hu T ve ark. 2019 yılında yapmış oldukları çok merkezli, randomize 140 hastalık bir çalışmada duktal lavajın, oral kortikosteroidlere karşı etkinliklerini araştırmışlar ve bu çalışmada geliştirmiş oldukları, semptomların şiddetini nesnel olarak ölçen, tedaviye yanıtı objektif olarak değerlendiren M-skorunu kullanmışlardır (12). Çalışma sonucunda duktal lavajın İGM tedavisinde etkili ve güvenli bir şekilde kullanılacak bir tedavi yöntemi olduğunu ve M-skorunun semptomların şiddetini ölçmek ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için kullanılabileceğini bildirmişlerdir. M-skorunun değeri 0 ila 10 puan arasında değişmekte olup, semptomların şiddeti arttıkça, M-skorunun değeri de artmaktadır. M-skoru ile birlikte tedaviye yanıt da nicelleştirilmektedir. Örneğin M-skoru  $\leq 1$  tedaviye tam yanıt olarak tanımlanmıştır. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde yayınlanan çalışmaların çoğu, tedaviye tam yanıtı tanımlamak için net veya objektif kriterler kullanmamıştır. M-skoru ile semptomların şiddeti ve tedaviye yanıt ölçülebilir.

M-skorunun puanlaması aşağıda tanımlanmıştır (12):

**Kitle skoru:**

0 puan: Palpasyonla kitlenin olmaması

1 puan: Palpasyonla kitlenin  $\leq 3$  cm olması

2 puan: Palpasyonla kitlenin  $>3$  cm olması

**Eritem skoru:**

0 puan: Meme derisinde eritemin olmaması

2 puan: Meme derisinde eritemin olması

**Fistül skoru:**

0 puan: Memede fistül olmaması

2 puan: Memede fistülün olması

**Ağrı skoru:**

0 puan: Vizüel Analog Skoru(VAS) 0-2 puan olması

1 puan: VAS 3-5 olması

2 puan: VAS 6-10 olması olarak tanımlanır.

**Yaşam Kalitesi skoru:**

0 puan: Yaşam kalitesinin etkilenmemesi

1 puan: Yaşam kalitesinin hafif derecede etkilenmesi, tıbbi yardım gerektirmez

2 puan: Yaşam kalitesinin ciddi derecede etkilenmesi, tıbbi yardım gerektirir

Takiplerde “**Tam Remisyon**” durumu aşağıdaki gibi tanımlanır:

-Hastanın kontrollerde M-skorunun $\leq 1$  olması tam remisyon olarak tanımlanır.

Takiplerde “**Tedavi Başarısızlığı**” aşağıdaki gibi tanımlanır:

- Hastanın başvuru anında M-skoru 6 ise, 1 ay sonraki kontrolde M-skorunun 6'da kalması tedavi başarısızlığını gösterir,
- Hastanın başvuru anında M-skoru 4 ile 5 arasındaysa, M-skorunun  $\geq 4$ 'te kalması ve hiçbir zaman 4'ün altına inmemesi tedavi başarısızlığını gösterir,
- Hastanın başlangıçta M-skoru  $< 4$  ve hiçbir zaman tam yanıtı ulaşmaması, takiplerde M-skorunun  $> 5$  üstünde kalması, takip eden 1 ay içinde 5'in altına inmemesi tedavi başarısızlığını gösterir,

### 3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalına 2011-2023 yılları arasında başvurmuş, klinik ve histopatolojik olarak İdiopatik Granülomatöz Mastit tanısı almış olan 90 hasta dahil edildi. Hasta kayıtları Mia-Med sistemi üzerindeki hasta verileri incelenerek elde edildi. Bunun yanında telefon kayıtlarına ulaşılabilen hastalar aranıp kontrole çağırılarak güncel verileri kayıt altına alındı.

Bu çalışmaya Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 14.02.2023 tarih ve 2023-3/24 nolu kararınca etik kurul onayı alınarak başlanmıştır. Çalışmaya 18 yaşından büyük, kliniği ve patoloji sonuçları granülomatöz mastit ile uyumlu olan hastalar dahil edildi. On sekiz yaşından küçük olan, kliniği, patoloji sonuçları granülomatöz mastit ile uyumsuz olan hastalar çalışmadan çıkarıldılar. Hastaların yaşı, komorbiditeleri, patoloji sonuçları, biyopsi yöntemleri, tanı yaşı, semptom-tanı arasında geçen süre, gebelik sayısı, son emzirme üzerinden geçen yıl, oral kontraseptif kullanımı, travma öyküsü, sigara kullanımı, menopoz durumu, romatolojik hastalık öyküsü, hiperprolaktinemi varlığı, antipsikotik kullanım öyküsü, ateş, kitle, kitlenin ağrılı-kızarıklık-akıntılı olup olmama durumu, fistül, meme başı çekintisi, aksiller lenfadenopati, apse, selülit, eritema nodosum, portakal kabuğu görünümü, artrit, atralji olup olmadığı, etkilenen taraf, etkilenen kadran, lezyon çapı, laboratuvar değerleri (CRP, Sedimentasyon, ACE, prolaktin), ppd sonuçları, gram boyama, yara kültürü sonuçları, arb, mantar kx sonuçları, tedavileri, başlangıç M-skorumları ve hastalığın tekrarlayıp tekrarlamadığı excell dosyasına kaydedildi.

Hastanın tedavi ile gerileyen başlangıçtaki semptomlarının yeniden ortaya çıkması, hastalığın tekrarlaması olarak kabul edildi. M-skoru değerine göre tekrarlama oranları, cerrahi olanlarda, oral kontraseptif kullanan hastalarda, sigara kullananlarda, apse ile başvuran hastalarda, semptom-tanı

arasında geçen süre ve tekrarlar oranları ayrı ayrı karşılaştırmalı olarak değerlendirildi.

Verinin normal dağılım gösterip göstermediği Shapiro-Wilk testi ile incelenmiştir. Tanımlayıcı istatistikler nicel veri için ortalama ve standart sapma veya medyan (minimum-maksimum), nitel veri için frekans ve yüzde olarak belirtilmiştir. Normal dağılım göstermeyen değiştkenler için Mann Whitney U testi kullanılmıştır. Kategorik verinin analizinde Pearson Ki-kare, Fisher-Freeman-Halton ve Fisher'in Kesin Ki-kare testleri kullanılmıştır. Anlamlılık bulunması durumunda çoklu karşılaştırma testlerinden Bonferroni testi kullanılmıştır. Anlamlılık düzeyi  $\alpha=0,05$  olarak belirlenmiştir. Verinin istatistiksel analizi IBM SPSS 28.0 (IBM Corp. Released 2021. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 28.0. Armonk, NY: IBM Corp.) istatistik paket programında yapılmıştır.

## 4. BULGULAR

Bu çalışma 2011-2023 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji Bilim Dalı'na başvuran, yaşları 21 ile 64 arasında değişen klinik ve histopatolojik olarak İdiopatik Granülomatöz Mastit tanısı almış olan 90 hasta dahil edilerek yapılmıştır. Hastaların ortalama yaşı 33,7 idi. Hastalarımızın tamamını kadın hastalar oluşturmaktaydı ve hepsi tanıdan önce doğum yapmıştı (Tablo-1). Çalışmamıza katılan hastaların hepsi Türk vatandaşıydı.

**Tablo-1:** Hastaların demografik ve klinik özellikleri

ort:ortalama std spm:standart sapma min:minimum max:maksimum

	<u>Evli</u>	<u>Bekar</u>
<b>Medeni Durum</b> (n, %)	<b>90</b> (%100)	<b>0</b> (%0)
	n=90	
	<u>Kadın</u>	<u>Erkek</u>
<b>Cinsiyet</b> (n, %)	<b>90</b> (%100)	<b>0</b> (%0)
	n=90	
<b>Tanı Yaşı</b> (ort±std spm(min,max,median))	<b>33,7±7,8</b> (21, 64, 32,5), n=90	
<b>Semptom Tanı arası Geçen Süre-hafta</b> (ort±std spm(min,max,median))	<b>21,5±40,9</b> (1, 260, 8), n=90	
<b>Gebelik Öyküsü</b> (n,%)	<b>90</b> (%100), n=90	
<b>Gebelik Sayıları</b> (ort ± std spm(min,max,median))	<b>2,4±1,2</b> (1, 6, 2), n=87	

Hastaların tanıdan önce 1 ile 6 arasında değişen gebelik sayıları olup ortalama gebelik sayısı 2,4 idi. Tanı anı ve son emzirme zamanı arasındaki süre 16 hastada (%19) 5 yıldan fazla, 2 hastanın 5 yıl (%2,3), 9 hastanın 4 yıl (%10,7), 15 hastanın 3 yıl (%17,8), 19 hastanın 2 yıl (%22,6), 15 hastanın 1



yıl (%17,8) , 5 yıl ve altında olan hasta oranı %80,9 idi (Tablo-2). Hastaların 8'i aktif emzirirken tanı almış olup (%9,5) 6 hastanın verilerine ulaşılamamıştır. Tanı almadan önceki gebelik sayıları 21 hastanın 1 (%24,1), 34 hastanın 2 (%39), 15 hastanın 3 (%17,2), 11 hastanın 4 (%12,6), 5 hastanın 5 (%5,7), 1 hastanın 6 (%1,1) idi, 3 hastanın verilerine ulaşılamamıştır (Tablo-3).

**Tablo-2:** Son emzirme üzerinden geçen yıl

YIL	N	YÜZDE (%)
0	8	9,5
1	15	17,8
2	19	22,6
3	15	17,8
4	9	10,7
5	2	2,3
5 Yıldan Fazla	16	19
<b>Toplam</b>	<b>84</b>	<b>100</b>

**Tablo-3:** Gebelik Sayıları

<b>Gebelik Sayısı</b>		
Gebelik Sayısı	Sıklık	Yüzde
1,00	21	24,1
2,00	34	39
3,00	15	17,2
4,00	11	12,6
5,00	5	5,7
6,00	1	1,1

Hastaların 75'inde (%83,3) eşlik eden komorbidite yoktu, 15'inde (%16,6) ise tabloda eşlik eden komorbiditeler mevcuttu (Tablo-4).

**Tablo-4: Eşlik Eden Komorbiditeler**

<b>Eşlik Eden Komorbidite</b>	<b>n</b>	<b>Yüzde(%)</b>
Allerjik Astım	1	1,1
Depresyon	1	1,1
Diyabetes Mellitus	1	1,1
Epilepsi	1	1,1
Glokom	1	1,1
Gastroözefageal Reflü	1	1,1
Hipofiz Mikroadenomu	1	1,1
Hipertansiyon	1	1,1
Liken Planus	1	1,1
Akut Romatizmal Ateş	1	1,1
Planjuan Guatr	1	1,1
Prolaktinoma	1	1,1
Romatoid Artrit	1	1,1
Sedef	1	1,1
Yok	76	84,4
Toplam	90	100

Hastalara tanı konurken biyopsi yöntemi olarak 22'sinde eksizyonel biyopsi (%25), 53'ünde tru-cut biyopsi (%60,2), 3'ünde ince iğne aspirasyon biyopsisi (%3,4) kullanılmıştır, 12 hastanın biyopsisi dış merkezde yapıldığı için verilerine ulaşılamamıştır. Hastalarda semptom-tanı arasında geçen süre 1 ile 260 hafta arasında değişkenlik gösterip ortalama süre 21,5 haftadır. Semptom-tanı arasında geçen süre 260 hafta olan hasta, semptomlarını önemsemeyip, semptomları bir süreliğine kendiliğinden regrese olduğu için sağlık kuruluşuna geç başvurmuştur.

Hastalarımızın 9'unda oral kontraseptif kullanım öyküsü (%10), 6'sında sigara kullanım öyküsü (%6,7), 5'inde menopoz (%5,6), 1'inde travma öyküsü (%1,1), 6'sında antipsikotik kullanım öyküsü (%6,7), prolaktin bakılan hastaların 10'unda hiperprolaktinemi (%11,1) mevcuttu.

Hastalarda en sık etkilenen kadranda üst dış kadranda (%27,8) olurken 19 hastada birden fazla kadranda (%21,1) etkilenme olmuştur. 13 hastada subareolar bölgede (%14,4) etkilenme görülürken onu alt dış kadranda (13,3) takip etmiştir (Tablo-5).

**Tablo-5:** Etkilenen taraf ve kadranda

<b>Etkilenen Taraf-Kadranda</b>	<b>N</b>	<b>Yüzde (%)</b>
<b>sağ</b>	37	41,1
<b>sol</b>	42	46,7
<b>bilateral</b>	11	12,2
<b>alt dış</b>	12	13,3
<b>alt iç</b>	5	5,6
<b>birden fazla</b>	19	21,1
<b>sağ alt</b>	1	1,1
<b>subareolar</b>	13	14,4
<b>tüm kadranda</b>	4	4,4
<b>üst dış</b>	25	27,8
<b>üst iç</b>	11	12,2

Hastalarımızın kliniğe en sık başvuru nedeni kitle (%100) iken, ikinci sırada ağrı (%82) geliyordu. Diğer semptom ve bulgular sırasıyla kızarıklık, akıntı, apse, aksiller lenfadenopati (LAP), fistül ve meme başı çekintisiydi. Otuz

yedi hastada sağ meme (%41,1) etkilenirken 42 hastada sol meme (%46,7), 11 hastada ise her iki meme (%12,2) etkilenmiştir (Tablo-6).

**Tablo-6:** Klinik Semptom ve Bulguların Dağılımı

KLİNİK SEMPTOM-BULGU	N	YÜZDE(%)
<b>MEME</b>		
Kitle	90	100
Ağrı	74	82
Kızarıklık	65	72,2
Akıntı	54	60
Apse	44	48,9
Fistül	23	25,6
Meme Başı Çekintisi	20	22,2
Selülit	14	15,6
Peaud'orange	4	4,4
<b>SİSTEMİK</b>		
Artralji	12	13,3
Eritema Nodosum	7	7,8
Ateş	4	4,4
Artrit	2	2,2
Aksiler Lenfadenopati	35	38,9

Bakteri kültürü 31 hastadan gönderilmişti. 24 hastanın bakteri kültüründe üreme olmazken (%77,4), 3 hastada Staphylococcus Epidermidis (%9,6), 2 hastada Corynebacterium Amycolatum (%6,4), 1 hastada

Staphylococcus Hominis(%3,2), 1 hastada Staphylococcus Capitis (%3,2) üredi. Tüberküloz (TBC) kültürü 15 hastadan gönderilmişti ve hiçbir hastada üreme olmadı. Gram boyama çalışılan 28 hastadan 23'ünde bakteri görülmezken (%82,1), 4 hastada gram pozitif kok (%14,2), 1 hastada gram negatif kok (%3,5) görüldü.

Tedavi olarak 71 hastaya başlangıçta antibiyoterapi verilirken (%78,8), 19 hastaya antibiyoterapi verilmemişti (%21,1). Hastaların tedavisinde takip eden süreçte 85 hastaya kortikosteroid (%94,4)(50 hasta prednizolon (%55,5), 34 hastaya metilprednizolon (%37,7), 1 hastaya deksametazon (%1,1)) verilirken, 5 hastaya kortikosteroid verilmemişti (%5,5). Tedavi sürecinde 13 hastaya metotreksat (%14,4), 39 hastaya azatiopurin (%43,3), 1 hastaya siklofosomid(%1,1), 31 hastaya cerrahi(%34,4), 35 hastaya drenaj (%38,8), 18 hastaya kolşisin (%20), 5 hastaya adalimumab (%5,5) tedavileri uygulanırken 4 hastada sadece gözlem (%4,4) ile takip yapıldı.

**Tablo-7:** Hastalara verilen tedaviler

Tedavi	Sıklık	Yüzde(%)
<b>Antibiyoterapi</b>	71	78,8
<b>Kortikosteroid</b>	85	94,4
<b>prednizolon</b>	50	55,5
<b>metilprednizolon</b>	34	37,7
<b>deksametazon</b>	1	1,1
<b>Metotreksat</b>	13	14,4
<b>Azatiopurin</b>	39	43,3
<b>Kolşisin</b>	18	20
<b>Siklofosomid</b>	1	1,1
<b>Gözlem</b>	4	4,4
<b>Cerrahi</b>	31	34,4
<b>Drenaj</b>	35	38,8
<b>Adalimumab</b>	5	5,5

Hastalarda oral kontraseptif (OK) kullanımı ve tekrarlama oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,431). Sigara içen ve içmeyenler arasında tekrarlama oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,329). Tekrarlayan Apsenin varlığı durumunda tekrarlama oranları karşılaştırılırken istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Tekrarlayan apsesi olanlarda tekrarlama oranı %93,18 ile olmayanlara göre (%60,87) daha yüksek bulunmuştur. Cerrahi yapılan hastalarda tekrarlama oranları incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmamıştır (p=0,518). M-skoru düzeylerinin 5'in altı ile 5 ve üzeri arasında tekrarlama oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Beş ve üzeri skoru olanların (%98,4) tekrarlama oranlarının M-skoru 5'in altına (%24) göre çok daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo-8).

**Tablo-8:** Klinik özellikler açısından tekrarlama durumunun incelenmesi

OK: Oral Kontraseptif

		Tekrarlama		P
		Yok (n=21)	Var (n=69)	
OK	Yok	18 (%22,22)	63 (%77,78)	0,431
	Var	3 (%33,33)	6 (%66,67)	
Sigara	Yok	21 (%25)	63 (%75)	0,329
	Var	0 (%0)	6 (%100)	
Apse	Yok	18 (%39,13)	28 (%60,87)	<b>&lt;0,001</b>
	Var	3 (%6,82)	41 (%93,18)	
Cerrahi	Yok	15 (%25,42)	44 (%74,58)	0,518
	Var	6 (%19,35)	25 (%80,65)	
M-skoru (başlangıç)	2,00	3 (%100)	0 (%0) <sup>ab</sup>	<b>&lt;0,001</b>
	3,00	11 (%91,67)	1 (%8,33) <sup>b</sup>	
	4,00	5 (%50)	5 (%50) <sup>abc</sup>	
	5,00	0 (%0)	24 (%100) <sup>d</sup>	
	6,00	0 (%0)	24 (%100) <sup>d</sup>	
	7,00	1 (%12,5)	7 (%87,5) <sup>acd</sup>	
	8,00	0 (%0)	9 (%100) <sup>cd</sup>	
	9,00	0 (%0)	0 (%0)	
M-skoru	<5	19 (%76)	6 (%24)	<b>&lt;0,001</b>
	≥5	1 (%1,5)	64 (%98,4)	

M-skorunun düzeyleri arasında tekrarlama oranları genel karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunurken benzer ve

farklı düzeylerin belirlenmesi amacıyla yapılan Bonferroni testi ile M-skorları arasında ikili karşılaştırma sonucunda M-skoru 2, 3 ve 4 olanlar birbirine benzer bulunmuş, M-skoru 5 ve üzeri olan hastaların tekrarlama oranları 2, 3 ve 4'e göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo-9). M-skoru 7 olup da tekrarlamayan tek hasta incelendiğinde lumpektomi yapıldıktan sonra post-op erken dönemde antibiyoterapi ve oral kortikosteroid tedavisinin başlandığı görülmüştür. Tekrarlama olan ve olmayanlar arasında, semptom-tanı arasındaki süre, gebelik sayısı ve son emzirme üzerinden geçen yıl değişkenleri açısından anlamlı farklılık bulunmamıştır.

**Tablo-9:** Başlangıç M-Skoru ve Tekrarlama Oranlarının İncelenmesi

		Tekrarlama		P
		Yok (n=21)	Var (n=69)	
<b>M-skoru (başlangıç)</b>	2,00	3 (%100)	0 (%0) <sup>ab</sup>	<b>&lt;0,001</b>
	3,00	11 (%91,67)	1 (%8,33) <sup>b</sup>	
	4,00	5 (%50)	5 (%50) <sup>abc</sup>	
	5,00	0 (%0)	24 (%100) <sup>d</sup>	
	6,00	0 (%0)	24 (%100) <sup>d</sup>	
	7,00	1 (%12,5)	7 (%87,5) <sup>acd</sup>	
	8,00	0 (%0)	9 (%100) <sup>cd</sup>	
<b>M-skoru</b>	<5	19 (%76)	6 (%24)	<b>&lt;0,001</b>
	≥5	1 (%1,5)	64 (%98,4)	

## 5.TARTIŞMA

İlk olarak 1972 yılında Woollach ve Kessler tarafından tanımlanmış olan İGM, tekrarlamaya meyilli, meme kanserini taklit edebilen, kronik enflamatuvar bir hastalıktır (1).

İGM, genellikle Ortadoğu ve gelişmekte olan Asya ülkelerinde görülmektedir (59). Çalışmamızdaki hastaların tamamının Türk vatandaşı olması literatürü desteklemektedir. İGM çoğunlukla genç-orta yaşlı kadınlarda (3. ve 4. dekadlar) ortaya çıkarken, literatürde bildirilen yaş aralığı (11-83 yaş) oldukça geniştir (6,10). Üç bin altmış hasta üzerinden yapılan sistemik bir incelemede hastaların ortalama yaşı 36 idi (40). Bizim çalışmamızda yaş aralığı 21-64 olup ortalama yaş 33,7 olarak saptanmıştır ve literatürü desteklemektedir. Memede ele gelen kitle en sık yakınmadır, ancak kronik dönemde meme başı retraksiyonu, meme derisinde hiperemi, ödem, ülserasyon ve fistül gelişimi de olası şikayetlerdir (60). Ateş gibi sistemik belirtiler genellikle yoktur (61). Çalışmamızda memede ele gelen kitle en sık başvuru şikayeti olup (%100), bunu sırasıyla ağrı (%82), kızarıklık (%72,2), akıntı (%60) takip etmekteydi. Ateş şikayeti sadece 1 hastada (%4,4) mevcuttu. Her iki memede insidans aynı olmakla birlikte , lezyon genellikle tek taraflıdır ve iki taraflı tutulum olan olgular nadiren bildirilmiştir(22,42). Çalışmamızda 37 hastada sağ meme (%41,1) etkilenirken 42 hastada sol meme (%46,7), 11 hastada ise her iki meme (%12,2) etkilenmiştir. Bu sonuçlarla İGM'nin bilateral tutulumla da seyredabilen, ancak baskın taraf tutulumu olmayan bir hastalık olduğu söylenebilir. Kitle genellikle meme dokusunun yoğun olduğu ve aksillaya en yakın olan üst dış kadranda görülür(62). Çalışmamızda hastalarda en sık etkilenen kadranda üst dış kadranda (%27,8) olurken 19 hastada birden fazla kadranda (%21,1) etkilenme olmuştur.



İGM genellikle doğumdan sonraki birkaç yıl içinde görülür ve hastaların çoğunda en az bir canlı doğum ve emzirme öyküsü vardır(42). Bani-Hani ve ark.(6) 24 olgu üzerinde yaptıkları çalışmada 4 olguda aktif gebelik, 4 olguda doğum ve 6 ay içinde emzirme öyküsü olduğunu ve sadece 2 olguda gebelik öyküsü olmadığını saptamışlardır. Baslaim ve ark.(14) tarafından yapılan bir araştırmaya göre, tüm olguların gebelik ve emzirme öyküsü varken, iki olgu aktif olarak emziriyordu ve bir olgu aktif gebelik geçiriyordu. Benzer şekilde Gürleyik ve ark. (36) 19 olgunun dördünde aktif emzirme öyküsü olduğunu, geri kalan 15 olguda ise emzirme öyküsü olduğunu belirlemişlerdir. Ayrıca Oran ve ark. (63) 46 olgunun sadece üçünün nullipar olduğunu bildirmiştir. Gautier ve ark. (19) 11 vaka üzerinde bir vaka serisi çalışması yapmışlar ve bir erkek vaka dışında tüm vakaların son 5 yıl içinde doğum ve emzirme öyküsü olduğunu vurgulamışlardır. Çalışmamızdaki tüm hastaların gebelik ve emzirme öyküsü mevcuttu. Hastaların %80,9'unda son 5 yıl içinde emzirme öyküsü vardı.

Granülomatöz mastit etiyolojisi tam olarak açıklanamamakla birlikte etiyolojik faktörler arasında tüberküloz, sarkoidoz, alfa-1 antitripsin eksikliği, çeşitli mikotik ve parazitik enfeksiyonlar gibi granülamatöz inflamasyonun görüldüğü hastalıklar, oral kontraseptif (OK) kullanımı, gebelik, emzirme, meme travması, galaktore ile görülen hiperprolaktinemi, sigara kullanımı ve diğer otoimmün hastalıklar bildirilmiştir. Çalışmamıza katılan hastalardan 9'unda OK kullanım öyküsü mevcutken (%10), 10 hastada hiperprolaktinemi (%11,1), 1 hastada travma öyküsü (%5,6), 6 hastada sigara kullanım öyküsü (%6,7) ve hastaların hepsinde de gebelik öyküsü mevcuttu. Hastalarda (OK) kullanımı, sigara kullanımı ve tekrarlama oranları bakıldığında anlamlı farklılık bulunmamıştır.

Literatürde ince iğne aspirasyon biyopsisinden (İİAB) ziyade, doku mimarisini daha iyi gösteren core biyopsi veya cerrahi eksizyon ile tanı konulması önerilmektedir (64). Öztürk ve ark.nın (65) yaptığı çalışmada tüm hastalarda eksizyonel biyopsi ile tanı konulduğu, Akcan ve ark.nın (66)

çalışmasında %50 İİAB , %50 core biyopsi ya da açık biyopsi yapıldığı, Uysal ve ark.nın (67) çalışmasında %62 tru-cut biyopsi, %34 cerrahi biyopsi ile tanı konulduğu bildirilmiştir. Çalışmamızdaki hastalara tanı konurken biyopsi yöntemi olarak 22'sinde eksizyonel biyopsi (%25), 53'ünde tru-cut biyopsi (%60,2), 3'ünde ince iğne aspirasyon biyopsisi (%3,4) kullanılmıştır. Daha az invaziv olması sebebiyle eksizyonel biyopsi yerine mümkün olduğunca perkütan biyopsi yöntemleri tercih edilmelidir.

İGM'nin tedavisi konusunda uluslararası kabul edilmiş bir görüş birliği ve kılavuz yoktur. Tedavide gözlem, cerrahi eksizyon, apse varsa drenaj, kortikosteroid kullanımı, intralezyoner steroid uygulaması, antibiyotikler, immunsupresifler (metotreksat, azatioprin gibi), topikal steroidler kullanılmaktadır. Hastalığın ciddiyeti, hastanın komorbiditeleri, genel sağlık kondisyonu, cerrahın deneyimi gibi birçok faktör tedavi algoritmalarını etkileyebilir. Tedavilerin avantaj ve dezavantajları göz önünde bulundurularak multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

Bazı çalışmalarda dikkate değer bir şekilde, İGM'nin herhangi bir terapötik müdahale olmaksızın vakaların yaklaşık yarısında kendiliğinden gerilediği gösterilmiştir. Lai ve ark. hastaların %50'sinin 2 yıl içinde sadece gözlemlenerek iyileştiğini, geri kalan %50'sinde ise hastalıkta ilerleme olmadığını saptamıştır (35). Xiao ve ark tarafından yapılan bir meta-analiz, hafif vakalarda dinamik gözlem sonuçlarının antibiyotik ve hormon tedavilerinden üstün olduğunu, hatta apse drenajından bile daha iyi olduğunu göstermiştir (33). Çalışmamızda 4 hasta gözlem ile takip edildi. Bu hastaların başlangıç M-skoru sırasıyla 2,3,3,4 idi ve hepsinin lezyon boyutu 3 cm'den küçüktü. Hastaların dosyaları geriye dönük incelendiğinde, hastaların hiçbirinde tekrarlama olmamıştı.

İGM vakalarının yaklaşık %20'sinde(30) deri lezyonlarının eşlik etmesi nedeniyle bu hastalar yanlışlıkla bakteriyel mastit olarak teşhis edilip, antibiyotiklerle tedavi edilebilir. Bazı akademisyenler, apse formasyonu olan

İGM'nin 2 hafta boyunca ampirik antibiyotiklerle tedavi edilmesini, ardından cerrahi rezeksiyon veya lokal hastalık büyük ölçüde düzelmediyse apse drenajını önermişlerdir. Sekonder enfeksiyon ve apse ile komplike olan İGM, antibiyotikler ve drenaj ile tedavi edilirse, genellikle komplikasyonun çözülmesiyle sonuçlanır (68,69). Corynebacterium İGM lezyonlarından izole edilirse başlangıç antibiyotik tedavisi mantıklıdır (70). Kısacası, İGM tedavisi olarak antibiyotik endikasyonları sınırlıdır ve başlangıç tedavisi olarak nadiren değerlidir. Çalışmamızda 71 hastaya (%78,9) romatoloji polikliniğine başvurmadan önce antibiyotik tedavisi verilmişti.

Steroid tedavisi, İGM'nin temel tedavisidir. Hasta sayısı 3060 olan bir meta-analiz, steroid tedavisinin gelişmiş (vakaların %69'u) veya gelişmekte olan ülkelerde (vakaların %75'i) en sık uygulanan tedavi yöntemi olduğunu ortaya koymuştur (40). Aghajanzadeh ve ark. tarafından yapılan 206 hastalık bir çalışma sonucunda kortikosteroidlerin birinci basamak tedavide kullanılmasını önermiştir (31). Başlangıç tedavisi olarak steroidin cerrahiye tercih edildiği İGM hastalarında %75'e varan başarılı sonuçlar elde edilmiştir (27). Bununla birlikte, steroidlerin uzun süreli kullanımında bilinen yan etkiler nedeniyle en düşük, en etkili dozda kullanılmalı ve tedavi süreci hastalık yanıtına göre ayarlanmalıdır. Bu nedenle İGM tedavisinde kullanılan steroidlerin dozu mümkün olduğunca düşük olmalı ve tedavi süresi hastalık yanıtına göre ayarlanmalıdır. Bizim çalışmamızda 85 hastaya kortikosteroid (%94,4) verildi, başlangıç dozu olarak 0,5 mg/kg prednizolon tercih edildi. Steroid dozu mümkün olduğunca düşük tutulup tedavi süresi hastalık cevabına göre ayarlandı. Hastalara aynı zamanda D vitamini ve kalsiyum takviyesi de verildi. Hastalarımızın hiçbirinde kortikosteroid ilişkili ciddi bir komplikasyona rastlanmadı.

Bazı çalışmalarda cerrahi rezeksiyon, İGM için en etkili yaklaşımlardan biri olarak kabul edilmiştir (30,33,34). Cerrahi tedavinin hafif vakalarda gözlem ve ilaç tedavisine göre bariz bir avantajı olmadığını gösteren bir meta-analiz mevcuttur (33). Cerrahi rezeksiyon hafif vakalar için agresif olabilir.

Başlangıçta uygulanan steroid tedavisi başarısız olursa, cerrahi tedavi genellikle sonraki en iyi seçeneklerden biri olmuştur. Gürleyik G ve ark.(36) cerrahi rezeksiyonun, büyük lezyonları olan İGM hastalarının tedavisinde, mono-steroid tedavisine göre önemli avantajları olduğu bildirilmiştir (37). Wang ve ark. yaptığı retrospektif bir çalışmada, 156 hasta (ameliyat grubu) ameliyat olmuş ve 44 hasta (ameliyat dışı grup) en az 3 hafta süreyle oral steroid tedavisi almıştır. İki yüz İGM hastasının tamamı 5 cm'den büyük lezyonlardan muzdaripti ve belirtilen müdahalelerden önce hepsi 5 gün boyunca intravenöz steroidlerle tedavi edildi. Üç aylık gözlem süresi sonunda ameliyat grubunda nüks oranı %5,1 iken ameliyatsız grupta %22,7'ye kadar çıktı. Bu nedenle ciddi ve seçilmiş vakalarda cerrahi rezeksiyon güvenilir bir yöntem olabilir. Ayrıca apse, fistül ve sinüs gibi komplikasyonları olan hastalarda cerrahi müdahalenin daha iyi bir seçenek olduğu bildirilmiştir (20).

İlk seçenek olarak cerrahi rezeksiyon dikkatle değerlendirilmelidir. Shin ve ark. cerrahi rezeksiyon sonrası nüksün %25 oranında meydana geldiğini ve önemli meme deformitesi, geniş yara izi ve diğer komplikasyonlara neden olabileceğini bildirmiştir. Buna karşılık, apse drenajı ile kombine veya kombine olmayan steroid tedavisinden sonra nüks sadece %7,1 idi (38). Chirappapha ve ark. çalışmasında, cerrahi rezeksiyon iyileşme süresinde steroidlere göre hiçbir avantaj sağlamadı, hatta hastaların %52'sinde (13/25) yara komplikasyonları görüldü(39). Cerrahi komplikasyonlar primer lezyondan daha ciddi olabileceğinden, cerrahi tedaviye dikkatle yaklaşılmalıdır(14,71–73). O halde birlikte ele alındığında, cerrahi müdahale muhtemelen İGM'nin başlangıç tedavisi olarak önerilmemeli, ancak steroidlerin başarısızlığından sonra kurtarma tedavisi veya birinci adım steroid tedavisinden sonra sekonder müdahale için ayrılmalıdır. Çalışmamızda 35 hastaya (%34,4) cerrahi uygulanmış olup, 35 hastaya (%38,9) drenaj tedavisi uygulanmıştır. Cerrahi uygulanan ve uygulanmayan hastalarda hastalığın tekrarlama açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p=0,518$ ).

İGM'li hastaların tedavisinde sistemik immunsupresif ajanlar önemli bir yere sahiptir. İmmünosupresiflerin İGM üzerindeki etki mekanizması,

steroidlerinkine benzer olarak anormal immün ve inflamatuvar yanıtı düzenlemek şeklindedir. MTX en sık kullanılan immüno-supresif ajanlardan biridir. Kortikosteroid tedavisine MTX eklenmesi, kortikosteroid dozunun düşürülmesinde, remisyonun önlenmesinde, inflamatuvar sürecin kontrolünde, kortikosteroid yan etkilerinin önlenmesinde etkili olabilir (74). Çalışmamızda 13 hastaya (%14,4) MTX haftalık 10-15mg olarak başlanmış, bu hastalara aynı zamanda folik asit desteği de verilmişti. MTX kullanan 1 hastada MTX intoleransı gelişince azatiopurine geçilmiştir.

Kim ve ark. (75) diğer tedavilere dirençli olgularda klinik cevap sınırlı olsa bile metotreksat veya azatioprin gibi immüno-supresif ajanların tedavi seçeneği olabileceğini savunmuş buna yönelik başka klinisyenlerin yaptığı çalışmalarda olumlu sonuçlar alınmıştır(10,48,76). Konan ve ark.'nın çalışmasında steroidlerin yan etkilerinden kaçınmak ve azaltmak için steroid ve azatiopurin kombinasyonunun verilebileceği bildirilmiştir (53) Çalışmamızda 39 hastaya (%43,3) günlük 2-2,5 mg/kg dozunda azatiopurin tedavisi başlanmış, lökopeni ve diğer yan etkiler açısından takip edilmiştir. Lökopeni gelişmesi durumunda azatiopurin dozu azaltılmıştır.

Tümör nekroz faktörü-alfa (TNF- $\alpha$ ) inhibitörleri infiximab, adalimumab (ADA), etanersept, golimumab ve certolizumab pegol'dür. TNF-a inhibitörleri, romatoid artrit, Crohn hastalığı, ülseratif kolit, ankilozan spondilit, sedef hastalığı ve/veya psoriatik artrit gibi kronik enflamatuvar immün aracılı hastalıkların tedavisinde hem monoterapi olarak hem de hastalığı modifiye edici antiromatizmalarla kombinasyon halinde etkinlik göstermiştir. Bir çalışma, kontrollere kıyasla İGM vakalarında daha yüksek seviyelerde proinflamatuvar sitokinler (IL-8 ve IL-17) tanımlamıştır (77). İGM vakalarında TNF- $\alpha$  seviyelerinin yükseldiği saptanmamıştır. Bir vaka raporunda, İGM'li bir hasta, immüno-supresanlar kesildiğinde kötüleşen ilerleyici meme inflamasyonunu yönetmek için ikili metotreksat ve etanersept tedavisi ile başarılı bir şekilde tedavi edilmiştir (54) . Adalimumab ile tedavi edilen Kistik Nötrofilik Granülomatöz Mastitli vaka raporunda, tedavinin kesilmesiyle hastanın semptomları kötüleştiği ve yeniden başlanmasının ardından düzeldiği

için tedavi, hastalık kontrolünün kanıtıyla birlikte semptomlarda hızlı iyileşme ile sonuçlanmıştır (56). İGM histolojik olarak kazeifiye olmayan granülomlarla karakterizedir. TNF- $\alpha$ , granülom yapısının sürekliliğinin korunmasında rol oynar. Bu nedenle İGM'li hastalarda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin bir tedavi seçeneği olabileceği düşünülmüştür (54–56). Çalışmamızda 5 hastaya (%5,6) adalimumab tedavisi verilmiştir. Bu hastaların tedavisinde daha önce steroid, cerrahi, azatiopurin, MTX, kolşisin kullanılmış olup bu tedaviler altında tekrarlamalar olmuştur. Adalimumab tedavisi başlanan bu hastaların hepsinde remisyon sağlanmış olup, adalimumab altında tekrarlama olmamıştır. Bu sonuçlar bize steroid, cerrahi, azatiopurin ve MTX gibi immunsupresif ajanlara dirençli olgularda TNF- $\alpha$  inhibitörlerinin tedavide bir seçenek olabileceğini düşündürmüştür.

İGM iyi huylu bir hastalıktır ve tıbbi tedavi ihtiyacı hastanın semptomlarına bağlıdır. Bazen hafif semptomları olan vakalarda tedavi gerekmez. Örneğin Xiao ve ark tarafından yapılan bir meta-analiz, hafif vakalarda dinamik gözlem sonuçlarının antibiyotik ve hormon tedavilerinden üstün olduğunu, hatta apse drenajından bile daha iyi olduğunu gösterdi (33). Bu tür bir tedavi sadece hafif İGM'li hastalar için uygun olmuştur (hafif semptomları olan daha küçük, tek lezyon). Bununla birlikte, hafif vakaları tanımlamak için herhangi bir tanı kriteri bulunmadığına dikkat edilmelidir. Bu yüzden semptomları daha objektif olarak tanımlayabilen, tedaviye yanıtı daha nesnel olarak yorumlayan bir skorlama sistemine ihtiyaç duyulmuştur. Hu T ve ark. daha yüksek M-skorunun daha şiddetli semptomları yansıttığı, İGM hastalarında semptomların şiddetini ölçmek için bir M-skoru geliştirdi (12). Objektif ve diğer kurumlarda tekrarlanması kolay olan M-skoru  $\leq 1$  tedaviye tam yanıt olarak tanımlandı. Bildiğimiz kadarıyla, literatürde yayınlanan çalışmaların çoğu, tedaviye tam yanıtı tanımlamak için net veya objektif kriterler kullanmamıştır. M-skorunun önemli bir uygulaması, tedavi yanıtının nicelleştirilmesidir. M-skoru ile semptomların şiddeti ve tedaviye yanıt ölçülebilir. Biz de çalışmamızda hastaların başvuru anındaki M-skoru ile tekrarlama oranlarını karşılaştırdık. M-skoru düzeylerinin 5'in altı ile 5 ve üzeri

arasında tekrarlama oranları karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. M-skoru 5 ve üzeri olanların (%98,4) tekrarlama oranlarının M-skoru 5'in altında olan hastalara göre (%24) daha yüksek olduğu görülmüştür ( $p<0,001$ ). M-skorunun düzeyleri arasında tekrarlama oranları karşılaştırıldığında 5 ve üzeri skorların tekrarlama oranlarının diğerlerine göre daha yüksek olduğu görülmüştür. M-skoru 7 olup da tekrarlamayan tek hasta incelendiğinde lumpektomi yapıldıktan sonra post-op erken dönemde antibiyoterapi ve oral kortikosteroid tedavisinin başlandığı görülmüştür. Tüm bu sonuçlara bakıldığında şunu rahatlıkla söyleyebiliriz: Bir İGM hastasında başlangıç M-skoru ne kadar yüksekse, hastalığın tekrarlama ihtimali de o kadar artmaktadır. Dolayısıyla bu hastalar, başlangıçta sadece gözlem veya tek başına steroid yerine daha yüksek doz steroid ve kombine immünsupresif tedaviler açısından değerlendirilmelidir.

## **SONUÇ**

İdiyopatik granülomatöz lobüler mastit olarak da bilinen idiyopatik granülomatöz mastitis (İGM), etiyolojisi bilinmeyen, nadir görülen, iyi huylu, inflamatuvar bir meme hastalığıdır. Genellikle tek taraflıdır, ancak nadir durumlarda iki taraflı olabilir veya diğer memede daha sonra gelişebilir.

İGM'nin optimal tedavisi konusunda ortak bir fikir birliği yoktur. En sık kullanılan tedaviler, cerrahi eksizyon, apse boşaltımı, steroid kullanımı, intralezyoner steroid uygulaması, antibiyotikler, immunsupresifler (metotreksat, azatioprin gibi), topikal steroidlerdir. Tedavi algoritmaları hastalığın ciddiyeti, hastanın komorbiditeleri, genel sağlık kondisyonu, cerrahın deneyimi gibi birçok faktörden etkilenebilir. Tedavilerin avantaj ve dezavantajları göz önünde bulundurularak multidisipliner bir yaklaşım gereklidir.

Biz bu çalışmada 2011-2023 yılları arasında Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvurmuş olan, patolojik olarak "İdiyopatik Granülomatöz Mastit" tanısı almış 90 hastanın klinik prezentasyonunu, demografik özelliklerini, tedavi modalitelerini, tedavi yanıtlarını retrospektif olarak inceledik. Bu çalışmada semptomların şiddetini ve tedaviye yanıtı değerlendirmek için daha nesnel veriler sunan M-skorumu (12) kullandık. Ayrıca çalışmamızda hastaların başlangıç M-skoru ile hastalığın tekrarlama oranı arasındaki ilişki bakılarak bu alandaki ilki gerçekleştirmiş olduk.

İGM hastalarında tedavi hastanın semptomlarına bağlıdır. Bu yüzden semptomları daha objektif olarak tanımlayabilen, tedaviye yanıtı daha nesnel olarak yorumlayan bir skorlama sistemine ihtiyaç duyulmuştur. M-skoru da bu ihtiyacı karşılayabilecek düzeydedir. Çalışmamızda hastaların başvuru anındaki M-skoru arttıkça İGM'nin tekrarlama oranının arttığı, özellikle M-skoru 5 ve üzerinde olan hastalarda tekrarlama oranının 5 ve altında olan hastalara göre anlamlı olduğu görülmüştür. Bu da bize başvuru anında M-skoru yüksek olan hastalarda tekrarlama ihtimalinin yüksek olduğunu göz



önüne alıp, gözlem veya monoterapiden ziyade, daha agresif tedaviler başlama konusunda fikir vermektedir.

M-skoru ile ilgili daha geniş kitleleri içeren, tedavi yanıtının da M-skoru ile izlendiği prospektif ve çok merkezli çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

## **KAYNAKLAR**

1. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1972 ;58(6):642-6. doi: 10.1093/ajcp/58.6.642.
2. Kawashima K, Yamamoto S, Narui K. et al. Granulomatous mastitis in a male breast: A case report and review of literature. *Clin Case Rep.* 2023 ;11(3):e7048. doi: 10.1002/ccr3.7048. PMID: 36873068;
3. Nguyen MH, Molland JG, Kennedy S. et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case series and clinical review. *Intern Med J.* 2021;51(11):1791-1797. doi: 10.1111/imj.15112
4. Nikolaev A, Blake CN, Carlson DL. Association between Hyperprolactinemia and Granulomatous Mastitis. *Breast J.* 2016;22(2):224-31. doi: 10.1111/tbj.12552.
5. Troxell ML, Gordon NT, Doggett JS. et al. Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis: Association With Gram-Positive Bacilli and Corynebacterium. *Am J Clin Pathol.* 2016;145(5):635-45. doi: 10.1093/ajcp/aqw046.
6. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J.* 2004;10(4):318-22. doi: 10.1111/j.1075-122X.2004.21336.x.
7. Koksall H. The Clinical Utility of Autoantibodies in Patients with Idiopathic Granulomatous Mastitis. *J Invest Surg.* 2022;35(2):325-329. doi: 10.1080/08941939.2020.1861666.
8. Karanlik H, Ozgur I, Simsek S. et al. Can Steroids plus Surgery Become a First-Line Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis? *Breast Care (Basel).* 2014 ;9(5):338-42. doi: 10.1159/000366437.
9. Yabanoğlu H, Çolakoğlu T, Belli S. et al. A Comparative Study of Conservative versus Surgical Treatment Protocols for 77 Patients with Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Breast J.* 2015;21(4):363-9. doi: 10.1111/tbj.12415.
10. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases. *Breast J.* 2011;17(6):661-8. doi: 10.1111/j.1524-4741.2011.01162.x.
11. Bouton ME, Jayaram L, O'Neill PJ, Hsu CH, Komenaka IK. Management of idiopathic granulomatous mastitis with observation. *Am J Surg.* 2015;210(2):258-62. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.08.044.

12. Hu T, Li S, Huang H. et al. Multicentre, randomised, open-label, non-inferiority trial comparing the effectiveness and safety of ductal lavage versus oral corticosteroids for idiopathic granulomatous mastitis: a study protocol. *BMJ Open*. 2020;10(10):e036643. doi: 10.1136/bmjopen-2019-036643. Erratum in: *BMJ Open*. 2022 ;12(8):e036643corr1.
13. Breast development and morphology - UpToDate. Available from: <https://www.uptodate.com/contents/breast-development-and-morphology> (Erişim tarihi 10 Temmuz 2023).
14. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg*. 2007;31(8):1677-81. doi: 10.1007/s00268-007-9116-1.
15. Chandanwale S, Naragude P, Shetty A. et al. Cytomorphological Spectrum of Granulomatous Mastitis: A Study of 33 Cases. *Eur J Breast Health*. 2020 ;16(2):146-151. doi: 10.5152/ejbh.2020.5185.
16. Gon S, Bhattacharyya A, Majumdar B, Kundu S. Tubercular mastitis - a great masquerader. *Turk Patoloji Derg*. 2013;29(1):61-3. doi: 10.5146/tjpath.2013.01150.
17. Lacambra M, Thai TA, Lam CC. et al. Granulomatous mastitis: the histological differentials. *J Clin Pathol*. 2011;64(5):405-11. doi: 10.1136/jcp.2011.089565.
18. Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous lobular mastitis: a complex diagnostic and therapeutic problem. *World J Surg*. 2006 ;30(8):1403-9. doi: 10.1007/s00268-005-0476-0.
19. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D. et al. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. *Eur J Radiol*. 2013 ;82(4):e165-75. doi: 10.1016/j.ejrad.2012.11.010.
20. Yin Y, Liu X, Meng Q. et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Etiology, Clinical Manifestation, Diagnosis and Treatment. *J Invest Surg*. 2022;35(3):709-720. doi: 10.1080/08941939.2021.1894516.
21. Erhan Y, Veral A, Kara E. et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast*. 2000 ;9(1):52-6. doi: 10.1054/brst.1999.0072.
22. Naraynsingh V, Hariharan S, Dan D, Harnarayan P, Teelucksingh S. Conservative management for idiopathic granulomatous mastitis mimicking carcinoma: case reports and literature review. *Breast Dis*. 2010;31(1):57-60. doi: 10.3233/BD-2009-0294.

23. Yigitbasi MR, Guntas G, Atak T. et al. The Role of Interleukin-33 as an Inflammatory Marker in Differential Diagnosis of Idiopathic Granulomatous Mastitis and Breast Cancer. *J Invest Surg.* 2017;30(4):272-276. doi: 10.1080/08941939.2016.1240270.
24. Illman JE, Terra SB, Clapp AJ. et al. Granulomatous diseases of the breast and axilla: radiological findings with pathological correlation. *Insights Imaging.* 2018 ;9(1):59-71. doi: 10.1007/s13244-017-0587-9.
25. Chu AN, Seiler SJ, Hayes JC, Wooldridge R, Porembka JH. Magnetic resonance imaging characteristics of granulomatous mastitis. *Clin Imaging.* 2017;43:199-201. doi: 10.1016/j.clinimag.2017.03.012.
26. Fazzio RT, Shah SS, Sandhu NP, Glazebrook KN. Idiopathic granulomatous mastitis: imaging update and review. *Insights Imaging.* 2016;7(4):531-9. doi: 10.1007/s13244-016-0499-0.
27. Hovanesian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis, and treatment. *AJR Am J Roentgenol.* 2009;193(2):574-81. doi: 10.2214/AJR.08.1528.
28. Han BK, Choe YH, Park JM. et al. Granulomatous mastitis: mammographic and sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 1999;173(2):317-20. doi: 10.2214/ajr.173.2.10430126.
29. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG. Prednisone management of granulomatous mastitis. *N Engl J Med.* 1980;303(14):799-800. doi: 10.1056/NEJM198010023031406.
30. Azizi A, Prasath V, Canner J. et al. M. Idiopathic granulomatous mastitis: Management and predictors of recurrence in 474 patients. *Breast J.* 2020;26(7):1358-1362. doi: 10.1111/tbj.13822.
31. Aghajanzadeh M, Hassanzadeh R, Alizadeh Sefat S. et al. Granulomatous mastitis: Presentations, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran. *Breast.* 2015;24(4):456-60. doi: 10.1016/j.breast.2015.04.003.
32. Li J. Diagnosis and Treatment of 75 Patients with Idiopathic Lobular Granulomatous Mastitis. *J Invest Surg.* 2019;32(5):414-420. doi: 10.1080/08941939.2018.1424270.
33. Ma X, Min X, Yao C. Different Treatments for Granulomatous Lobular Mastitis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Breast Care (Basel).* 2020 ;15(1):60-66. doi: 10.1159/000501498.

- 34 Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation and management. *Future Oncol.* 2016 ;12(11):1381-94. doi: 10.2217/fon-2015-0038.
35. Lai EC, Chan WC, Ma TK. et al. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005;11(6):454-6. doi: 10.1111/j.1075-122X.2005.00127.x.
36. Gurleyik G, Aktekin A, Aker F, Karagulle H, Saglamc A. Medical and surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis: a benign inflammatory disease mimicking invasive carcinoma. *J Breast Cancer.* 2012;15(1):119-23. doi: 10.4048/jbc.2012.15.1.119.
37. Wang J, Zhang Y, Lu X. et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis with Skin Rupture: A Retrospective Cohort Study of 200 Patients Who Underwent Surgical and Nonsurgical Treatment. *J Invest Surg.* 2021;34(7):810-815. doi: 10.1080/08941939.2019.1696905.
38. Shin YD, Park SS, Song YJ, Son SM, Choi YJ. Is surgical excision necessary for the treatment of Granulomatous lobular mastitis? *BMC Womens Health.* 2017;17(1):49. doi: 10.1186/s12905-017-0412-0.
39. Chirappapha P, Thaweevoradej P, Supsamutchai C, Biadul N, Lertsithichai P. Idiopathic granulomatous mastitis: A retrospective cohort study between 44 patients with different treatment modalities. *Ann Med Surg (Lond).* 2018;36:162-167. doi: 10.1016/j.amsu.2018.11.001.
40. Martinez-Ramos D, Simon-Monterde L, Suelves-Piqueres C. et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. *Breast J.* 2019;25(6):1245-1250. doi: 10.1111/tbj.13446.
41. Wolfrum A, Kümmel S, Theuerkauf I, Pelz E, Reinisch M. Granulomatous Mastitis: A Therapeutic and Diagnostic Challenge. *Breast Care (Basel).* 2018;13(6):413-418. doi: 10.1159/000495146.
42. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN. Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg.* 2003;27(5):515-8. doi: 10.1007/s00268-003-6806-1.
43. Montazer M, Dadashzadeh M, Moosavi Toomatari SE. Comparison of the Outcome of Low Dose and High-Dose Corticosteroid in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2020 ;21(4):993-996. doi: 10.31557/APJCP.2020.21.4.993.
44. Gunduz Y, Altintoprak F, Tatli Ayhan L, Kivilcim T, Celebi F. Effect of topical steroid treatment on idiopathic granulomatous mastitis: clinical and radiologic evaluation. *Breast J.* 2014;20(6):586-91. doi: 10.1111/tbj.12335.

45. Altintoprak F, Kivilcim T, Yalkin O. et al. Topical Steroids Are Effective in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *World J Surg.* 2015 ;39(11):2718-23. doi: 10.1007/s00268-015-3147-9.
46. Çetin K, Sıkar HE, Göret NE. et al. Comparison of Topical, Systemic, and Combined Therapy with Steroids on Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Prospective Randomized Study. *World J Surg.* 2019;43(11):2865-2873. doi: 10.1007/s00268-019-05084-x.
47. Çetin K, Sıkar HE, Güllüoğlu BM. Idiopathic granulomatous mastitis with erythema nodosum: Is it a variant of clinical presentation indicating treatment resistance? A retrospective cohort study. *Breast J.* 2020;26(9):1645-1651. doi: 10.1111/tbj.13944.
48. Raj N, Macmillan RD, Ellis IO, Deighton CM. Rheumatologists and breasts: immunosuppressive therapy for granulomatous mastitis. *Rheumatology (Oxford).* 2004 ;43(8):1055-6. doi: 10.1093/rheumatology/keh246.
49. Erozgen F, Ersoy YE, Akaydin M. et al. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2010;123(2):447-52. doi: 10.1007/s10549-010-1041-6.
50. Haddad M, Sheybani F, Arian M, Gharib M. Methotrexate-based regimen as initial treatment of patients with idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 2020;26(2):325-327. doi: 10.1111/tbj.13590.
51. Pandey TS, Mackinnon JC, Bressler L. et al. Idiopathic granulomatous mastitis--a prospective study of 49 women and treatment outcomes with steroid therapy. *Breast J.* 2014;20(3):258-66. doi: 10.1111/tbj.12263.
52. Néel A, Hello M, Cottureau A. et al. Long-term outcome in idiopathic granulomatous mastitis: a western multicentre study. *QJM.* 2013 ;106(5):433-41. doi: 10.1093/qjmed/hct040.
53. Konan A, Kalyoncu U, Dogan I. et al. Combined long-term steroid and immunosuppressive treatment regimen in granulomatous mastitis. *Breast Care (Basel).* 2012 ;7(4):297-301. doi: 10.1159/000341388.
54. Wang ST, Lin JC, Li CF, Lee YH. A successful case of etanercept used for idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 2019 ;25(2):343-345. doi: 10.1111/tbj.13219.
55. Cadena-Semanate RE, Estrella-Tapia LF, Contreras-Yametti FI, Contreras-Yametti JE, Salazar-Molina RD. Adalimumab in a patient with

refractory idiopathic granulomatous mastitis: A case report. *Breast J.* 2021 ;27(1):99-102. doi: 10.1111/tbj.14050.

56. Chiu LW, Goodwin K, Vohra P, Amerson E. Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis Regression with the Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  Inhibitor, Adalimumab. *Eur J Breast Health.* 2021;18(1):94-101. doi: 10.4274/ejbh.galenos.2021.2021-7-2.

57. Hur SM, Cho DH, Lee SK. et al. Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastitis. *J Korean Surg Soc.* 2013 ;85(1):1-6. doi: 10.4174/jkss.2013.85.1.1.

58. Bouton ME, Jayaram L, O'Neill PJ, Hsu CH, Komenaka IK. Management of idiopathic granulomatous mastitis with observation. *Am J Surg.* 2015;210(2):258-62. doi: 10.1016/j.amjsurg.2014.08.044.

59. Yuan QQ, Xiao SY, Farouk O. et al. Management of granulomatous lobular mastitis: an international multidisciplinary consensus (2021 edition). *Mil Med Res.* 2022;9(1):20. doi: 10.1186/s40779-022-00380-5. Erratum in: *Mil Med Res.* 2022 ;9(1):47.

60. Diesing D, Axt-Flidner R, Hornung D. et al. Granulomatous mastitis. *Arch Gynecol Obstet.* 2004;269(4):233-6. doi: 10.1007/s00404-003-0561-2.

61. Tuli R, O'Hara BJ, Hines J, Rosenberg AL. Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *Int Semin Surg Oncol.* 2007;4:21. doi: 10.1186/1477-7800-4-21.

62. Prasad S, Jaiprakash P, Dave A, Pai D. Idiopathic granulomatous mastitis: an institutional experience. *Turk J Surg.* 2017;33(2):100-103. doi: 10.5152/turkjsurg.2017.3439.

63. Oran EŞ, Gürdal SÖ, Yankol Y. et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis diagnosed by core biopsy: a retrospective multicenter study. *Breast J.* 2013;19(4):411-8. doi: 10.1111/tbj.12123.

64. Al-Jarrah A, Taranikanti V, Lakhtakia R, Al-Jabri A, Sawhney S. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Diagnostic strategy and therapeutic implications in Omani patients. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2013 ;13(2):241-7. doi: 10.12816/0003229.

65. Ozturk M, Mavili E, Kahriman G, Akcan AC, Ozturk F. Granulomatous mastitis: radiological findings. *Acta Radiol.* 2007 ;48(2):150-5. doi: 10.1080/02841850601128975.

66. Akcan A, Oz AB, Dogan S. et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Comparison of Wide Local Excision with or without Corticosteroid Therapy. *Breast Care (Basel)*. 2014 ;9(2):111-5. doi: 10.1159/000360926. PMID: 24944554;
67. Uysal E, Soran A, Sezgin E; Granulomatous Mastitis Study Group. Factors related to recurrence of idiopathic granulomatous mastitis: what do we learn from a multicentre study? *ANZ J Surg*. 2018;88(6):635-639. doi: 10.1111/ans.14115.
68. Dixon JM. Breast abscess. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2007;68(6):315-20. doi: 10.12968/hmed.2007.68.6.23574.
69. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: a 25-year experience. *J Am Coll Surg*. 2008;206(2):269-73. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.041.
70. Paviour S, Musaad S, Roberts S. et al. *Corynebacterium* species isolated from patients with mastitis. *Clin Infect Dis*. 2002;35(11):1434-40. doi: 10.1086/344463.
71. Kaviani A, Noveiry BB, Jamei K, Rabbani A. How to manage idiopathic granulomatous mastitis: suggestion of an algorithm. *Breast J*. 2014;20(1):110-2. doi: 10.1111/tbj.12216.
72. Seo HR, Na KY, Yim HE. et al. Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis. *J Breast Cancer*. 2012;15(1):111-8. doi: 10.4048/jbc.2012.15.1.111.
73. Dursun M, Yilmaz S, Yahyayev A. et al. Multimodality imaging features of idiopathic granulomatous mastitis: outcome of 12 years of experience. *Radiol Med*. 2012;117(4):529-38. doi: 10.1007/s11547-011-0733-2.
74. Tekgöz E, Çolak S, Çınar M, Yilmaz S. Treatment of idiopathic granulomatous mastitis and factors related with disease recurrence. *Turk J Med Sci*. 2020 ;50(5):1380-1386. doi: 10.3906/sag-2003-93.
75. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. *ANZ J Surg*. 2003 ;73(4):247-9. doi: 10.1046/j.1445-1433.2002.02564.x.
76. Patel RA, Strickland P, Sankara IR. et al. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature. *J Gen Intern Med*. 2010 ;25(3):270-3. doi: 10.1007/s11606-009-1207-2. Epub 2009 Dec 15. PMID: 20013067.



77. Koksai H, Vatansev H, Artac H, Kadoglou N. The clinical value of interleukins-8, -10, and -17 in idiopathic granulomatous mastitis. *Clin Rheumatol.* 2020 ;39(5):1671-1677. doi: 10.1007/s10067-020-04925-8.

## TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim, tez çalıŐmam ve yazım sűresince desteğini, bilgisini benden esirgemeyen tez danıŐmanım Prof. Dr. Ediz Dalkılıç hocama,

Bilgi ve birikimlerini bizden esirgemeyen romatoloji anabilim dalı baŐkanımız Prof. Dr. Yavuz Pehlivan'a,

Her daim gűler yűzlű olan, desteđini hiçbir zaman esirgemeyen ablamız, hocamız Doç. Dr. Belkıs Nihan CoŐkun'a,

Tez yazım sűresince özellikle istatistik alanında bilgi ve becerilerini esirgemeyen, bana destek olan, romatoloji uzmanımız Uzm. Dr. Ali Ekin'e,

Uzmanlık eğitimi boyunca çalıŐmaktan keyif aldığım, zorlu nűbetleri, yoğun mesaieleri beraber geçirdiğimiz asistan arkadaşlarıma, uzman abi ve ablalarıma,

Tez yazım sűresi boyunca, űmezlikten kıdemliliđe asistanlığım boyunca, çalıŐmaktan keyif aldığım, her an destekçilerim olan sevgili Dr. Kűbra Vurat Acar, Dr. Erman Őahin Acar, Dr. Satı Burcu etin Gűncan, Dr. Gizem İŐlek Sűlűn'e,

Hayatım boyunca tűm zorlu sűrelerde olduđu gibi, asistanlığım boyunca, tez yazım sűresince desteklerini esirgemeyen, her daim yanımda olan anne, babama, kardeŐlerime teŐekkűrű bir borç bilirim.

## ÖZGEÇMİŞ

Dört çocuklu bir ailenin ikinci çocuğu olarak 1993 yılında Őanlıurfa'da dñnyaya geldim. İlköğretim ve liseyi burada bitirdim. Ardından Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesinden 2018 yılında mezun oldum. Mezun olduktan sonra Őanlıurfa Mehmet Akif İnan Eđitim ve Araştırma Hastanesi acil servisinde çalışmaya başladım. Sekiz ay kadar burada çalıştıktan sonra 2019 yılında TUS ile Bursa Uludağ Üniversitesi Tıp Fakóltesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'na yerleştim.