T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

NÜKS VEYA TEDAVİYE YETERLİ YANIT ALINAMAMIŞ GRANÜLOMATÖZ MASTİTLERDE SİSTEMİK STEROİD VE İNTRALEZYONER STEROİD TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Alp Ömer Cantürk

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2022

T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

HASEKİ SAĞLIK UYGULAMA VE ARAŞTIRMA MERKEZİ

GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ

NÜKS VEYA TEDAVİYE YETERLİ YANIT ALINAMAMIŞ GRANÜLOMATÖZ MASTİTLERDE SİSTEMİK STEROİD VE İNTRALEZYONER STEROİD TEDAVİSİNİN ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Alp Ömer Cantürk

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Fazilet Erözgen

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL/2022

TEŞEKKÜR

Genel cerrahi asistanlığım süresince bilgi, hoşgörüsü ve deneyimiyle eğitimime, cerrahi disiplin ve ahlakıma katkıda bulunan klinik şefim ve değerli hocam Doç. Dr. Muzaffer Akıncı'ya;

Uzmanlık eğitimim, tez çalışmam ve yazım süresince desteğini ve bilgisini benden hiç esirgemeyen Tez Danışmanım Prof. Dr. Fazilet Erözgen'e, Tez Danışman yardımcım Dr. Adil Koyuncu'ya;

Cerrahi sanatının inceliklerini öğrendiğim, yetişmemde emeği olan Haseki Genel Cerrahi Kliniğinde beraber çalıştığım bütün eğitim görevlisi, başasistan, uzman ağabey ve ablalarıma;

Beş yıllık bu yorucu süreçte, sevgi ve saygı içinde çalıştığım tüm asistan doktor arkadaşlarıma;

Bir ekip olarak çalışmaktan keyif aldığım servis, ameliyathane, endoskopi ünitesi ve poliklinik hemşire, personel ve sekreterlerine;

Hayatım boyunca her türlü destekleriyle yanımda olan değerli annem, babam ve ablama;

Son olarak bu süreçte her türlü fedakarlıkta bulunan ve desteğini daima hissettiğim sevgili eşime teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i

KISALTMALAR iv

TABLO LİSTESİ v

ŞEKİL LİSTESİ vi

ÖZET vii

ABSTRACT viii

1.GİRİŞ VE AMAÇ 1

2.GENEL BİLGİLER 2

2.1.MEME 2

2.1.1.Tarihçe 2

2.1.2.Meme Embriyolojisi 2

2.1.3.Meme Histolojisi 6

2.1.4.Bölgesel Anatomi 7

2.1.4.1.Arteryel Dolaşım 8

2.1.4.2.Venöz Dolaşım 11

2.1.4.3.Sinir Sistemi 12

2.1.4.4.Lenfatik Dolaşım 13

2.1.5.Aksilla 16

2.2.GRANÜLOMATÖZ MASTİT 17

2.2.1.Etiyoloji 17

2.2.2.Patofizyoloji 17

2.2.3.Klinik 18

2.2.4.Tanı 19

2.2.5.Tedavi.....21
2.2.5.1.İlk Yaklaşım.....21
2.2.5.2.Antibiyoterapi.....22
2.2.5.3.Analjezi.....22
2.2.5.4.Tedaviye Dirençli Hastalarda Yaklaşım.....22
2.2.5.5.Cerrahi Tedavi.....24
3.GEREÇ VE YÖNTEM 26
4.BULGULAR 29
5.TARTIŞMA 40
6.SONUÇ 47
7.KAYNAKLAR 48

KISALTMALAR

FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
BNP	Beyin Natriüretik Peptit
Tbx3	T-Box Transkripsiyon Faktörü
PTHrP	Paratiroid Hormon İlişkili Protein
BMP-4	Kemik Morfogenetik Protein 4
Msx-2	Kas Segment Homeobox 2 Transkripsiyon Faktörü
HOX	Homeobox Geni
FGF-7	Fibroblast Büyüme Faktörü 7
TNF-α	Tümör Nekroz Faktör Alfa
TGF-β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
BCL-2	B Hücreli Lenfoma 2 Apopitotik Düzenleyici
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
ER	Östrojen Reseptörü
PR	Progesteron Reseptörü
HNG	Güçlü Hümanin Analoğu
USG	Ultrasonografi
MR	Manyetik Rezonans Görüntüleme
İGM	İdiyopatik Granülomatöz Mastit
MRSA	Metisiline Dirençli Staphylococcus aureus
NSAII	Steroid Dışı İnflamasyon Önleyici İlaçlar

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Anamneze Ait Veriler.....31

Tablo 2: Semptomlara ait veriler.....31

Tablo 3: Lezyonların Lokalizasyonuna Ait Veriler-1.....32

Tablo 4: Lezyonların Lokalizasyonuna Ait Veriler-2.....32

Tablo 5: Sistemik Steroid Grubu Lezyonların Kadranlara Göre Lokalizasyonu.....33

Tablo 6: İntralezyoner Steroid Grubu Lezyonların Kadranlara Göre Lokalizasyonu.33

Tablo 7: Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri.....34

Tablo 8: İntralezyoner– Sistemik Steroid Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması.....35

Tablo 9: Sistemik Steroid Grubu Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi.....36

Tablo 10: İntralezyoner Steroid Grubu Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi.....36

Tablo 11: İntralezyoner ve Sistemik Steroid Grubu Fistüllü Hastaların Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi-1.....38

Tablo 12: İntralezyoner ve Sistemik Steroid Grubu Fistüllü Hastaların Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi-2.....38

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Memenin Embriyolojik Oluşum Alanları (Carlson,2019:154).....3

Şekil 2: Memenin Embriyolojik Gelişimi (Carlson, 2019:155).....4

Şekil 3: Östrojen ve Progesteronun Meme Gelişimine Etkisi (Carlson, 2019:156).....5

Şekil 4: Memenin Histolojik Yapısı (Junqueira's Basic Histology, 2013:486-487)....7

Şekil 5: Memenin Bölgesel Anatomisi (Atlas of Human Anatomy, 2019:188).....8

Şekil 6: Memenin Arteryel Dolaşımı-1 (Atlas of Breast Surgery, 2019:14).....9

Şekil 7: Memenin Arteryel Dolaşımı- 2 (Atlas of Breast Surgery, 2019:11).....10

Şekil 8: Memenin Arteryel Dolaşımı- 3 (The Breast, 2018:28).....10

Şekil 9: Memenin Venöz Dolaşımı (Netter, 2019:259).....11

Şekil 10: Memenin Sinirleri (The Breast, 2018:389).....13

Şekil 11: Memenin Lenfatikleri (Master Techniques in Breast Surgery, 2011:203)...15

Şekil 12: Aksiller Bölge Anatomisi (The Breast, 2018:391).....16

Şekil 13: Hafif Şiddette Granülomatöz Mastit Olguları Klinik Görünüm Örnekleri...18

Şekil 14: Şiddetli Granülomatöz Mastit Olguları Klinik Görünüm Örnekleri.....18

Şekil 15: Granülomatöz Mastit Olgusunda Mammografik Görünüm Örnekleri.....19

Şekil 16: Granülomatöz Mastit Olgusunda Meme MR Görünüm Örnekleri.....20

Şekil 17: Granülomatöz Mastit Tedavi Öncesi-Sonrası Klinik Görünüm.....24

Şekil 18: Granülomatöz Mastit Tedavi Öncesi-Sonrası Mammografik Görünüm.....25

Şekil 19: Granülomatöz Mastit Tedavi Öncesi-Sonrası Meme MR Görünümü.....25

ÖZET

Amaç: İdiyopatik granülomatöz mastit; nadir görülen ve literatürde kesinleşmiş bir tedavi algoritması bulunmayan bir hastalıktır. Tedavi sonrasında nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamaması ise daha nadir görülen bir durum olup, bu durumda hastaların nasıl yönetileceğine dair fikir birliği mevcut değildir ve ayrıca tedaviye yeterli yanıt alınamayan granülomatöz mastit hastaları ile ilgili literatürde yayımlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda; nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış granülomatöz mastit hastalarında sistemik ve intralezyoner tedavi etkinliklerini değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Bu prospektif, randomize kontrollü ve tek merkezli çalışmada Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği'ne Haziran 2021 - Haziran 2022 arasında başvuran 66 nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış granülomatöz mastit hastası dahil edilmiştir. Hastalar randomize olarak iki eşit gruba ayrılarak, bir gruba sistemik steroid, diğer gruba intralezyoner steroid tedavisi uygulanarak tedavi yanıtları ve tedavi sürecine etki eden parametreler değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmada sistemik steroid ve intralezyoner steroid tedavisinin sonuçları istatistiksel olarak benzer saptanmıştır. Ayrıca istatistiksel olarak sigara kullanımının her iki tedavi yönteminde de tedaviyi olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır.

Sonuç: Nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış granülomatöz mastitli hastalarda; uygulama ve takip kolaylığı, doz ayarlamasının kontrolü, sistemik yan etkilerin olmaması ve ilaç kesilirken doz azaltılmasına ihtiyaç duyulmamasından dolayı, sonuçları istatistiksel olarak benzer olduğu için intralezyoner steroidin sistemik steroide göre iyi bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz. Ayrıca tedavide optimal yanıt için sigara kullanımının bırakılması gerektiğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik granülomatöz mastit, intralezyoner steroid, sistemik steroid, nüks granülomatöz mastit

ABSTRACT

Aim: Idiopathic granulomatous mastitis is a rare disease. There are many treatment algorithms in the literature, but the exact treatment is unclear. There is no consensus on managing patients who recurrent or do not respond to treatment. No articles about patients who do not respond to treatment are written in the literature. In this study, we evaluated the efficacy of systemic steroid and intralesional steroid treatment in patients with granulomatous mastitis who recurrent or did not respond to treatment.

Material and Methods: Study; It is designed as prospective, randomized controlled, and single-centered. 66 patients admitted to Haseki Training and Research Hospital General Surgery Clinic between June 2021 and June 2022 were included in the study. These patients previously consisted of patients who recurrent or did not respond to treatment. Patients were randomly divided into two equal groups. One group was given systemic steroid therapy, while the other group was given intralesional steroid therapy. Treatment responses of patients and variables affecting treatment were examined.

Results: In the study, systemic steroid and intralesional steroid therapy results were statistically similar. As another result, It was statistically determined that smoking prevented both treatments.

Conclusion: When these two treatment methods with the same statistical results are compared, the advantages of intralesional steroid therapy include; ease of administration and follow-up, control of dose adjustment, absence of systemic side effects, and no need for dose reduction when discontinuing the drug. According to all these results, we believe that intralesional steroid therapy is a good alternative. We also believe smoking should not be avoided to get an optimal treatment response.

Keywords: idiopathic granulomatous mastitis, intralesional steroid injection, systemic steroid treatment, recurrent granulomatous mastitis

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik granülomatöz mastit (İGM); etiyolojisi açıklığa kavuşturulamamış, nadir görülen, kronik, benign bir hastalık olmasına karşın bazen komplike ve tedaviye dirençli olabilen, relapslarla seyredebilen inflamatuar bir meme hastalığıdır(1–7). Bu hastalık ilk defa 1972'de Kessler ve Wolloch tarafından tanımlanmıştır(8).

Etiyolojik faktörler kesin olarak aydınlığa kavuşturulamamış olsa da, temel mekanizmanın vücutta gelişen otoimmun yanıt sonucu olduğu varsayılmaktadır(8,9). Sigara ve oral kontraseptif ajanlar etiyolojik bir faktör olarak incelenmiş fakat literatürde birbirinden farklı çelişkili sonuçlar nedeniyle hastalık ile net bir şeilde ilişkilendirilememiştir(10–14).

Literatürdeki tedavi protokolleri genellikle vaka takdimleri veya küçük grup çalışmaları üzerinde uygulanmış birçok farklı algoritma içerse de İGM'nin optimal tedavi protokolü hakkında kesin bir görüş birliği mevcut değildir. Tedavi algoritmaları; hastalığın ciddiyeti, hastanın genel sağlık kondisyonu ve komorbiditesi, cerrahın deneyimi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir(14–18). Tüm bu tedavi algoritmaları optimal olarak uygulansa bile %20-50 arasında tedaviye yanıtsızlık veya nüks görülebilmektedir(16,19,20).

Nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış hastalara yönelik ise literatürde herhangi bir tedavi protokolü veya bu hastalar ile ilgili yayımlanmış bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda; nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış İGM'de sistemik steroid ve intralezyoner steroid tedavisinin etkinliği değerlendirilerek optimal tedavi ve hastalık yönetiminin belirlenmesi planlandı. Ayrıca nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış İGM'de tedaviye etki eden faktörlerin değerlendirilmesi planlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 MEME

2.1.1 Tarihçe

Meme, vücuttaki lokalizasyonu ve fonksiyonel işlevleri düşünüldüğünde insanlar tarafından birbirinden farklı birçok anlam yüklenmiş bir organdır. Memenin patolojilerine dair bulgular tarihin eski çağlarından beri doktorlar tarafından gözlemlenmiştir.

Meme hastalıkları ile ilgili bilgileri içeren tarihsel yazıtlara ait ilk kayıtlar, M.Ö. 17. yüzyıla ait olduğu belirlenen Antik Mısır papiruslarında saptanmıştır. Edwin Smith, 1862 yılının başlarında Thebes şehrindeki ikameti sırasında bu papirusu satın aldıktan sonra keşfedilmeyi bekleyen Antik Mısır tarihine ait tıbbi içerikler açıklığa kavuşmuştur. Edwin Smith ismiyle adlandırılan bu papirusta meme hastalıkları ile ilgili birbirinden farklı çok sayıda vakaya ve tedavilerine yer verilmiş olduğu saptanmıştır(21).

Meme hastalıklarının cerrahi girişimlerle tedavi edilmesine yönelik düşünceler, saygın cerrahlar tarafından bile Rönesans dönemine kadar nafile ve başarısız tedavi yöntemleri olarak görülmekteyken, ilerleyen yıllarda Morgagni'nin öncülük ettiği cerrahi tekniklerle başlayan ve anestezi ve anatomi alanındaki tıbbi gelişmelerin de etkisiyle Halsted ve Meyer'in kendi ameliyat tekniklerini tanımladığı sürece kadar ilerlemiş ve günümüz tedavilerine ışık tutmuştur(22,23).

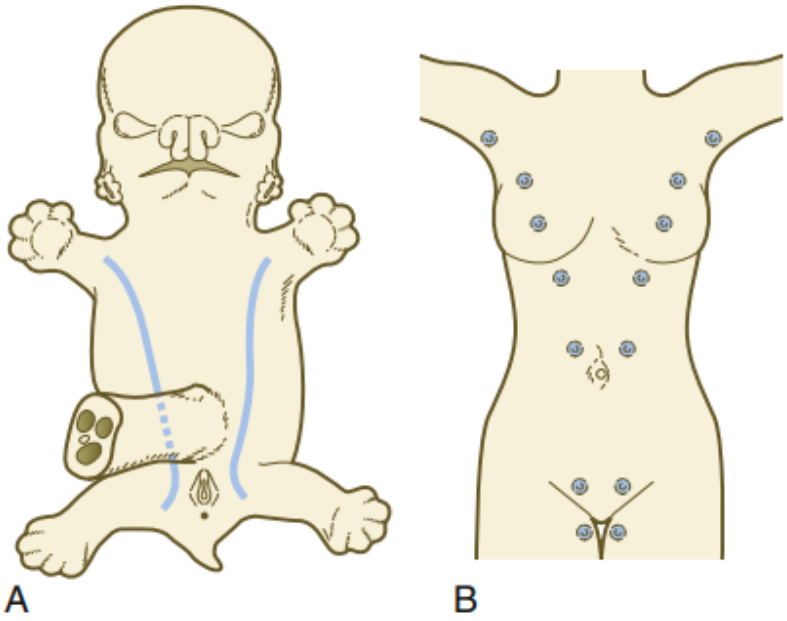
Günümüzdeki modern tıbbi gelişmeler, memenin birbirinden farklı birçok hastalığının tanımlanmasına, ayırca tedavisinin medikal ve/veya cerrahi olarak hasta bazlı yaklaşımlarla yönetilmesine olanak sağlamaktadır.

2.1.2 Meme Embriyolojisi

Meme dokusu, diğer glanduler yapılar gibi ektodermal mezenşimal dokunun tetkiklemesiyle başlayan bir dizi kompleks süreç ile gelişimine başlar. Mezenkim içindeki epitelyal duktal proliferasyon epitel-mezenkim etkileşimi denetimiyle lokal faktörler sayesinde gerçekleşir. Embriyogenez sürecinde FGF-7, FGF, HOX, tenasin-C, syndecan-1, Hedgehog bağlantı genleri, T-box transkripsiyon faktörleri, östrojen ve

androjen reseptörleri, TGF-α, TGF-β, BCL-2, EGF gibi birçok gen ve lokal faktör etkilidir(24–33).

Meme gelişiminin ilk morfolojik bulgusu; gestasyonel 6. hafta civarlarında ortaya çıkan ve ventrolateral vücut duvarları boyunca konumlanan, süt hattı adı verilen ektodermal kalınlaşmanın oluşumudur(Şekil 1A). Süt hattı trasesinin oluşumu FGF ve BNP sinyalleri arasındaki etkileşimler ile düzenlenmektedir. Transkripsiyon faktörü Tbx3'ün ekspresyonu sonrası Wnt/katenin sinyal yolağını uyarmasının ardından süt hattının kalınlaşmış ektoderminin parçalanmaya uğramasıyla geriye kalan dokulardan meme glandlarının primordiumu oluşur. Glandüler meme dokusu ve nipple-areola kompleksi, bu süt hattı trasesinde herhangi bir lokasyonda oluşabilir(Şekil 1B).

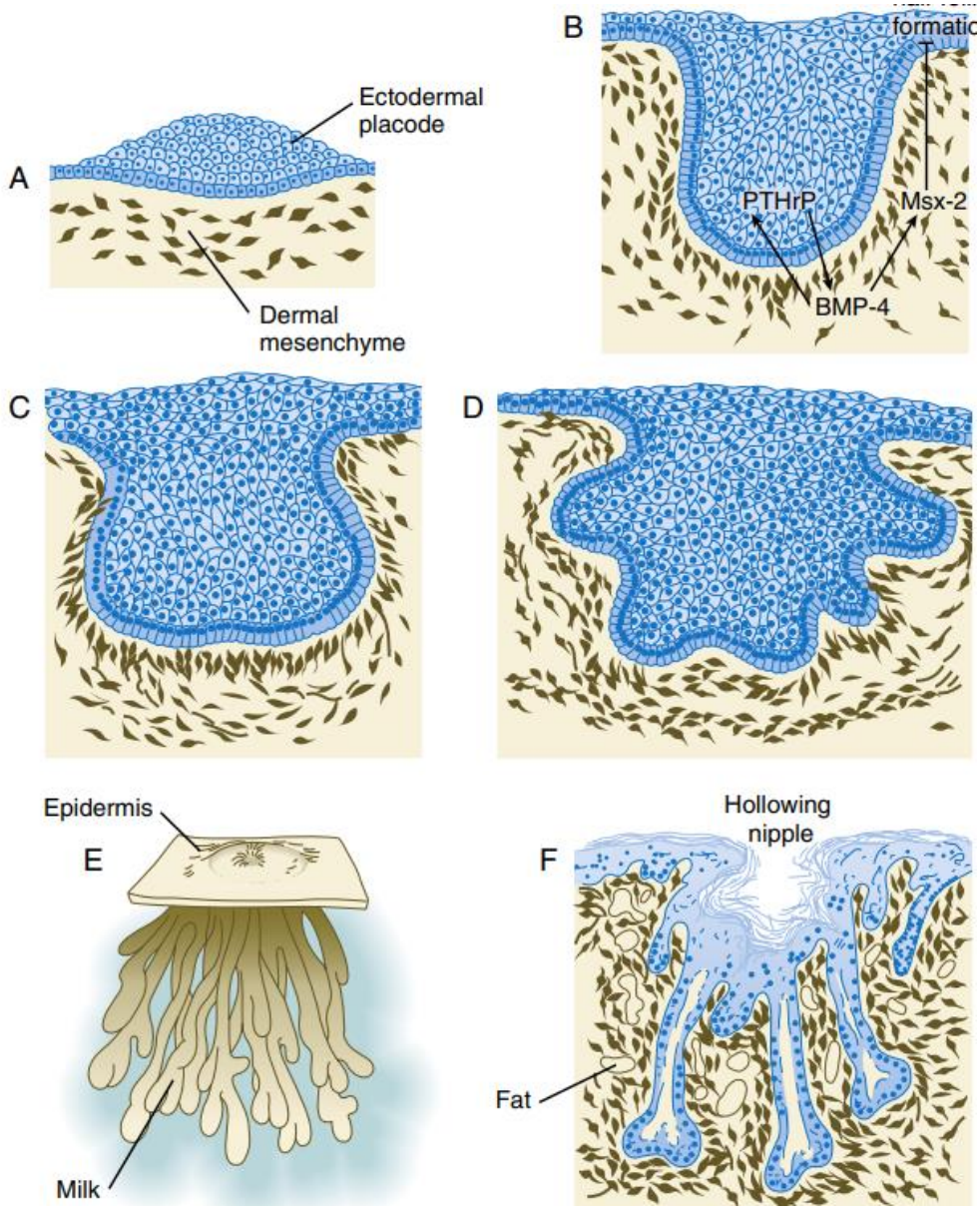


Şekil 1: Memenin Embriyolojik Oluşum Alanları

A) Süt hatlarının ventrolateral vücut hatları boyunca görsel olarak belirtilmesi B) Süt hatları boyunca meme glandlarının sıklıkla oluşum alanları (Carlson,2019:154)

Memenin duktal epitelyal oluşumu, fibroblastik ve meme yağ pedi öncüleri olan iki tip mezoderm ile ilişkilidir(Şekil 2A). Bu aşamada PTHrP salınımı tetiklenir. PTHrP salınımı, mezenkimal hücrelerin BMP-4'e olan duyarlılığını artırır, BMP-4 etkisiyle meme epitelyal tomurcuklanmanın gelişimi aktifleşir, nipple-areola bölgesinde kıl foliküllerinin oluşumunu engelleyen Msx-2 salınımı tetiklenir(Şekil 2B)(34).

Prenatal dönemde meme tomurcuğunun gelişimi, memenin içine doğru büyüyerek, dallanmalar ve lobüller oluşturarak devam eder. Bu gelişim esnasında süt kanalları küçük epitelyal çukurlara açılacak şekilde konumlanır(Şekil 2C-F). Doğumu takiben, epitelyal çukurun altındaki mezenkimal hücrelerin çoğalmasıyla bu çukur meme ucuna dönüşür(35,36).

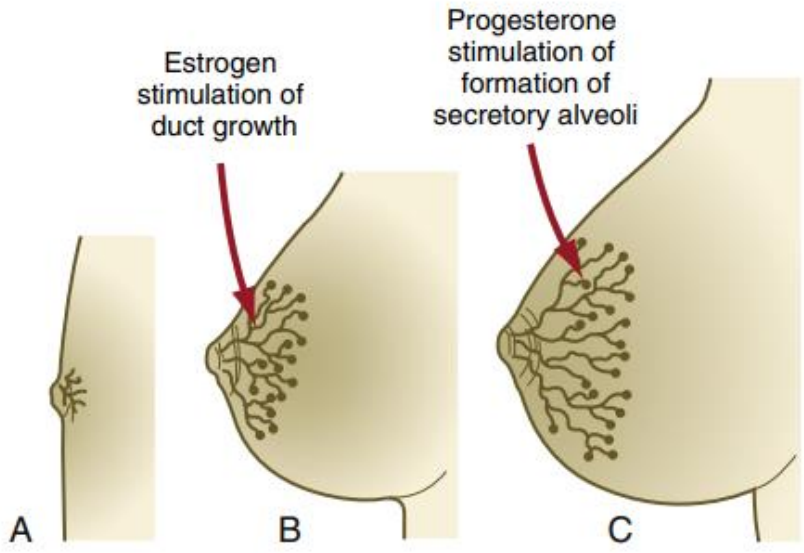


Şekil 2: Memenin Embriyolojik Gelişimi (Carlson, 2019:155)

A) 6. Hafta B) 7. Hafta C) 10. Hafta D) 4. Ay E) 6. Ay F) 8. Ay

Memedeki yapısal oluşum mikroanatomik olarak incelendiğinde; gelişmekte olan memedeki terminal uç tomurcuklar büyür ve dallanır, yeni dallanmalar ve alveoler tomurcuk adı verilen kanallar oluşturur, etraftaki stromal doku artar. Alveoler tomurcuklar morfolojik olarak terminal uç tomurcuktan daha gelişmiş fakat olgun memenin terminal dokusu olan asinustan daha ilkel yapı olarak tanımlanmaktadır. Alveoler tomurcukların dallanarak küçülmesi ve sayılarının artması ile duktuslar oluşur. Ortalama 11 alveoler tomurcuk-kanal sisteminin duktus etrafında şekillenmesi sonucunda lobül oluşur. Tüm bu etkileşimler sonucu meme dokusu karakteristik olarak şekillenmektedir.

Doğumda süt kanallarının alveolleri olmadığından salgı işlevi bulunmamaktadır. Pubertede artan östrojen ve progesteron, meme alveollerinin gelişimini ve salgı fonksiyonunun kazanılmasını sağlar. Pubertal dönem ile birlikte, testosteronun mezenkimal doku üzerinde etkisiyle duktal epitelyal proliferasyon baskılanarak erkek cinsiyete özgü morfolojik yapı oluşur. Testosteron etkisinin olmadığı durumlarda ise, östrojen ve progesteron hakimiyetinde morfoloji kadın cinsiyete özgü gelişir(4,5). Östrojen meme kanallarının gelişimini uyarırken(Şekil 3B), progesteron dallanmış meme kanallarında bulunan salgı alveollerinin gelişimini tetikler(Şekil 3C).



Şekil 3: Östrojen ve Progesteronun Meme Gelişimine Etkisi (Carlson, 2019:156)

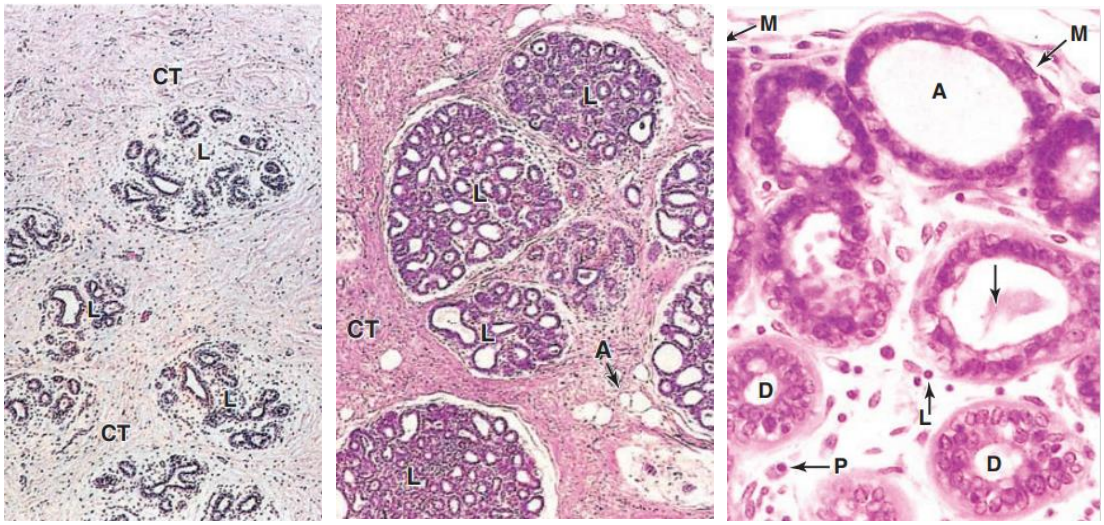
Memenin gelişimindeki bir diğer aşama ise hamilelik esnasındaki östrojen, progesteron, prolaktin ve plesental laktojenin etkisiyle gerçekleşmektedir. Hamilelik esnasında bu hormonların etkisiyle dallanmış meme kanallarındaki salgı alveollerinin gelişimi hızlanarak, hücresel düzeyde protein sentezi ve salgı faaliyetinden sorumlu endoplazmik retikulum ve golgi aparatı gibi sitoplazmik organeller sayıca artar. Böylelikle meme kanalları süt ve salgı üretimine hazırlanır. Emzirme dönemi boyunca tüm bu salgılama ve emzirme faaliyetleri hormonal etkiler ile devam ederken, emzirme dönemi bitince prolaktin etkisinin azalmasıyla birlikte meme kanalları ve alveoler yapılar eski haline döner.

2.1.3 Meme Histolojisi

Meme bezleri, tübüloalveoler sistemin meydana getirdiği çok sayıda lobülün bir araya gelmesiyle oluşan glandüler bir yapıya sahiptir. Meme bezlerinin histolojik yapısı cinsiyet, yaş ve fizyolojik duruma göre farklılık göstermektedir. Süt kanalları çok katlı küboidal epitelden oluşmaktadır. Süt kanallarının etrafında, salgı hücreleri ve bazal lamina arasında ise yıldızsı miyoepitelyal hücreler içeren basit küboidal epitel bulunmaktadır. Süt kanalları, vasküler yapıların da içinde bulunduğu gevşek bağ dokusuna gömülü halde bulunmaktadır. Birbirinden farklı duktolobüler ünitelerin arasında ise, daha dens yapıda fakat hücresel ve vasküler özelliği daha az olan bağ dokusu bulunmaktadır.

Areola bölgesindeki deri, vücudun diğer bölgelerinden farklı olarak daha fazla melanin pigmenti içermektedir bu nedenle daha koyu renklidir. Areola bölgesi süt kanallarının mukozası ile devamlılık göstermektedir. Bu bölgede çok sayıda sebase bez ve duyu siniri bulunmaktadır. Nipple bölgesi ise düz kas liflerinden zengindir, bu kas lifleri meme başının ereksiyonunda rol almaktadır(Şekil 4).

Gebelik esnasında glandüler yapılar proliferasyona uğrayarak gelişir. Emzirme döneminde ise süt kanalları arasındaki bağ dokusu plazma ve lenfosit hücrelerinden zenginleşerek süt kanalları içerisine geçiş gösterir ve kolostruma immunite özelliğini kazandırır. Menapozal dönemde ise bağ dokusunda makrofajların sayısı artar ve epitel hücreleri apoptoza uğrar, glandüler yapılar regresyona uğrayarak fibroblast, kollajen ve elastik fiber özelliklerini kaybeder(37).



Şekil 4: Memenin Histolojik Yapısı (Junqueira's Basic Histology, 2013:486-487)

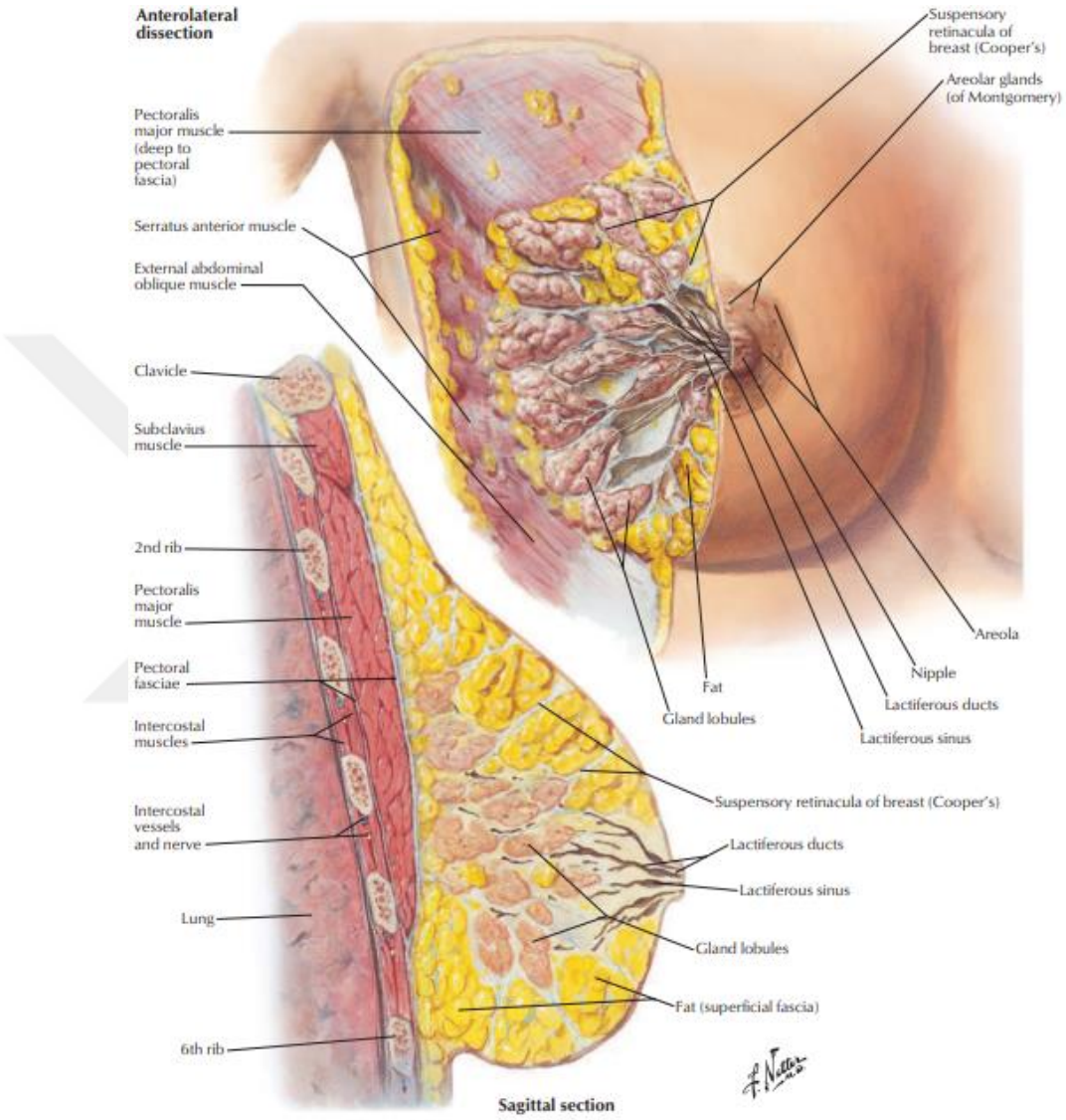
A: Adiposit, L:Lobül, CT: Destek Doku, D: Duktus, P:Plazma Hücreleri, M:Miyoepitelyal Hücreler

2.1.4 Bölgesel Anatomi

Yaş ve hormonlara bağlı olarak memenin yoğunluğu, hacmi ve şekli kişiden kişiye farklılık gösterebilir. Meme, erişkin kadınlarda süperior sınırda ikinci kosta seviyesinden inferior sınırda altıncı kosta seviyesine uzanmaktadır. Medial sınırda ise sternum seviyesinden, lateral sınırda midaksiller çizgi seviyesine kadar uzanmaktadır. Posteriorda ise pektoralis major kası bulunmaktadır(38). Toraks duvarının yüzeyel pektoral fasyasının yüzeyel ve derin yaprağı arasında bulunan meme dokusu, üst dış kadrandan koltuk altı bölgesine seyreder. Bu seyir esnasında derin fasyayı 'Langer Deliği' adı verilen aralıktan geçer. Aksiller bölgeye uzanım gösteren meme dokusuna 'Spence'in Aksiller Kuyruğu' adı verilir(38,39). Bu iki fasyal plan arasındaki bağlantı, aynı zamanda memenin doğal destekleyici fibröz yapıları olan Cooper Ligamenti yardımıyla sağlanır(38). Nipple ve areola bölgesi hiperpigmente olduğundan memenin diğer bölümlerine göre daha koyu renklidir. Bu bölgede bulunan sebase glandlar ve ter bezlerinin ciltte oluşturduğu küçük kabarıklıklar 'Montgomery Tüberkülleri' olarak adlandırılır.

Meme bezleri, meme ucuna bağımsız olarak açılan birbiriyle ilişkili bir dizi kanal, lobül ve salgı sisteminden oluşmaktadır. Salgı fonksiyonunda primer görevli olan asinüsler birleşerek lobülleri oluşturur ve terminal duktuslara açılır. Birçok lobülün bir araya gelmesiyle oluşan yapıya lob adı verilir ve birçok lob da bir araya

gelerek meme dokusunu oluşturur. Terminal duktusların intralobüler ve ekstralobüler olmak üzere iki kısmı mevcuttur. Lobüllerin terminal duktusları birleşir ve laktifer duktuslar oluşur, laktifer duktusların meme başına yaklaşırken gösterdiği genişlemeye laktifer sinüs adı verilir ve kanallar buradan dışarı açılır(Şekil 5)(38–40).

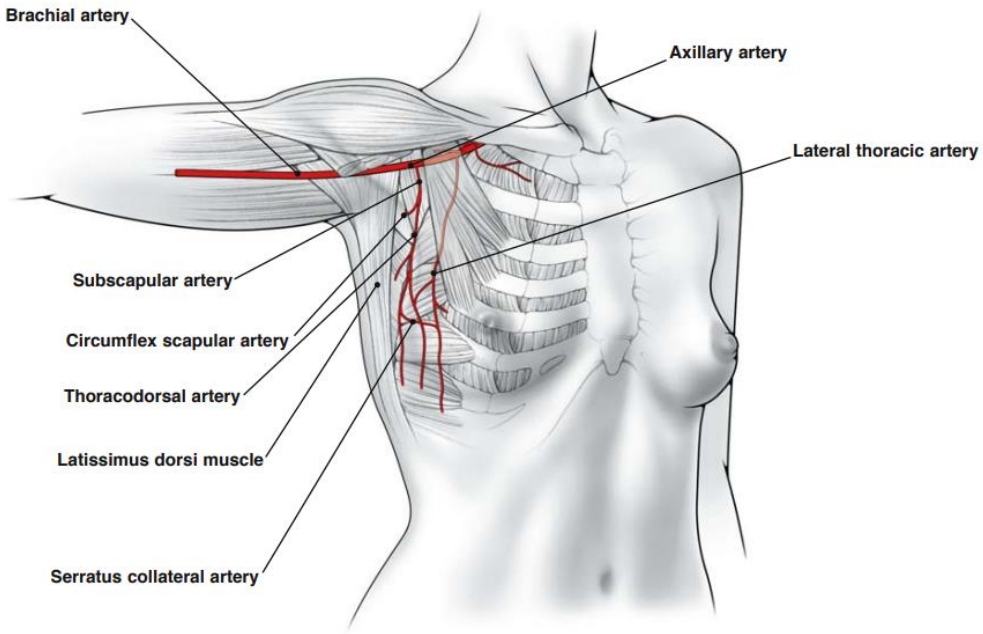


Şekil 5: Memenin Bölgesel Anatomisi (Atlas of Human Anatomy, 2019:188)

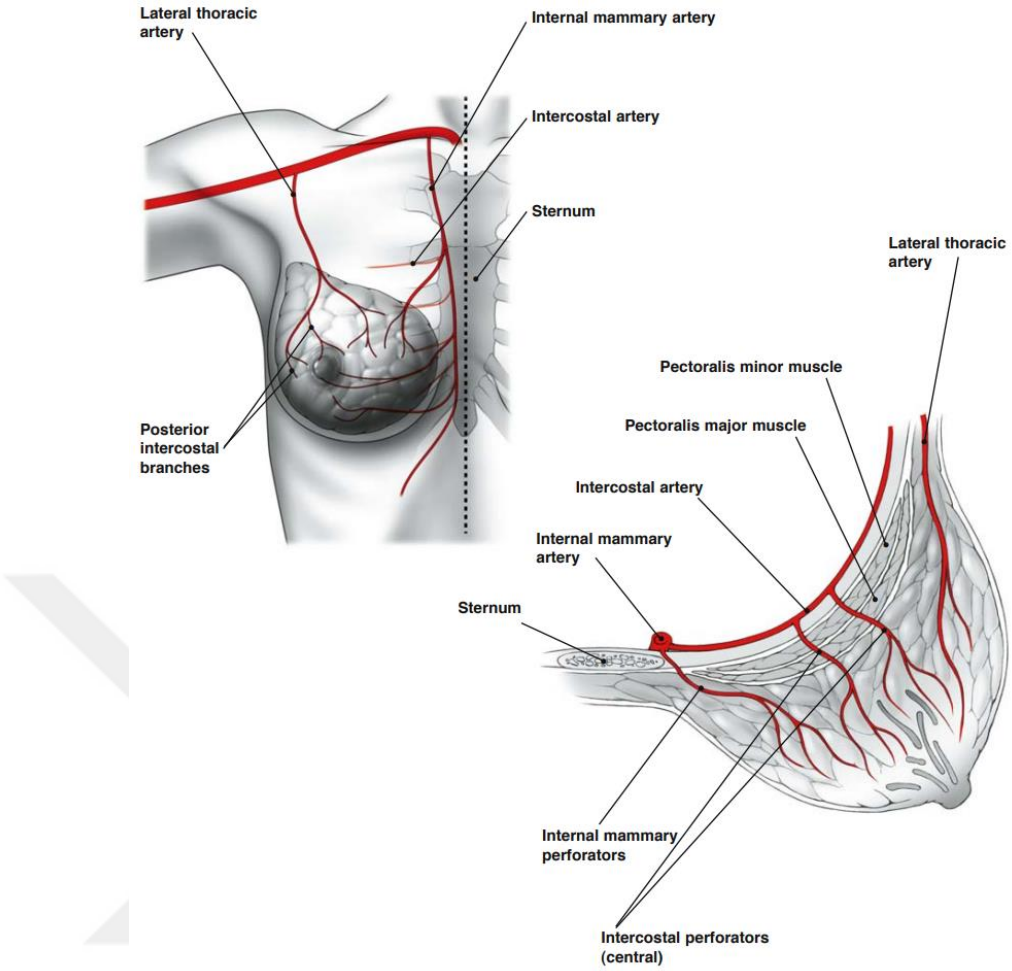
2.1.4.1 Arteryel dolaşım

Meme; arteryel beslenmesi zengin bir organdır ve arteryel beslenme memenin bölümlerine göre farklılık göstermektedir. Memenin lateralinin beslenmesinde aksiller arter, süperior torasik arter, torakoakromiyal arter, lateral torasik arter ve subskapular arter rol alır(Şekil 6). Posterior 2,3,4. interkostal arterlerin perforan yan dalları da

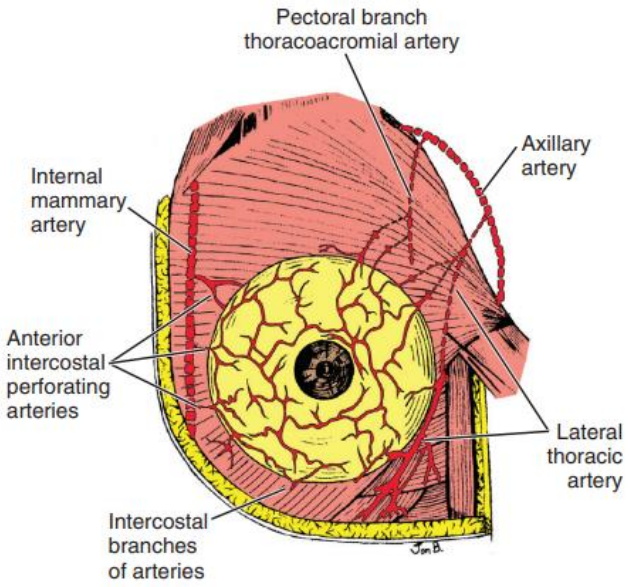
memenin beslenmesinde rol alır. Medialinin beslenmesinde ise internal torasik arterden kaynaklanan yan dallar rol almaktadır(38–42). İnternal mammarian arter olarak da adlandırılan internal torasik arter, subklavian arterin dalıdır(Şekil 7). Memenin özellikle santral ve medial kısımları içeren %60'lık kısmının kanlanması internal torasik arterin perforan dallarının seyrettikleri interkostal aralıkların hizasından ilerleyerek pektoralis major kasını geçerek sağlanır(39,43–45). Lateral torasik arter aksiller arterin dalıdır. Memenin özellikle üst ve dış kadranlarını içeren %30'luk kısmının kanlanması ise kadınlarda erkeklere göre daha geniş olan lateral torasik arter ile sağlanır(Şekil 8). Süperior torasik arter aksiller arterin dalıdır ve primer olarak göğüs duvarının kanlanmasında rol alır, bunun yanında memenin kanlanmasını sağlayan dalları da bulunmaktadır. Subskapuler arter aksiller arterin en büyük dalıdır. Seyri esnasında torakodorsal arter ismini alır ve primer görevi latissimus dorsi ve serratus anterior kaslarını beslemektir. Torakodorsal arterin memenin kanlanmasında belirgin bir etkisi olmamakla birlikte meme cerrahisi esnasında aksiller diseksiyon aşamasında bu arterin yaralanma ihtimali nedeniyle klinik önemi mevcuttur. Torakoakromiyal arter de aksiller arterin dalıdır ve pektoralis minör bölgesinde memenin kanlanmasını sağlayan dalları mevcuttur(39,46,47).



Şekil 6: Memenin Arteryel Dolaşımı-1 (Atlas of Breast Surgery 2019:14)



Şekil 7: Memenin Arteryel Dolaşımı- 2 (Atlas of Breast Surgery 2019:11)



Şekil 8: Memenin Arteryel Dolaşımı- 3 (The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases 2018:28)

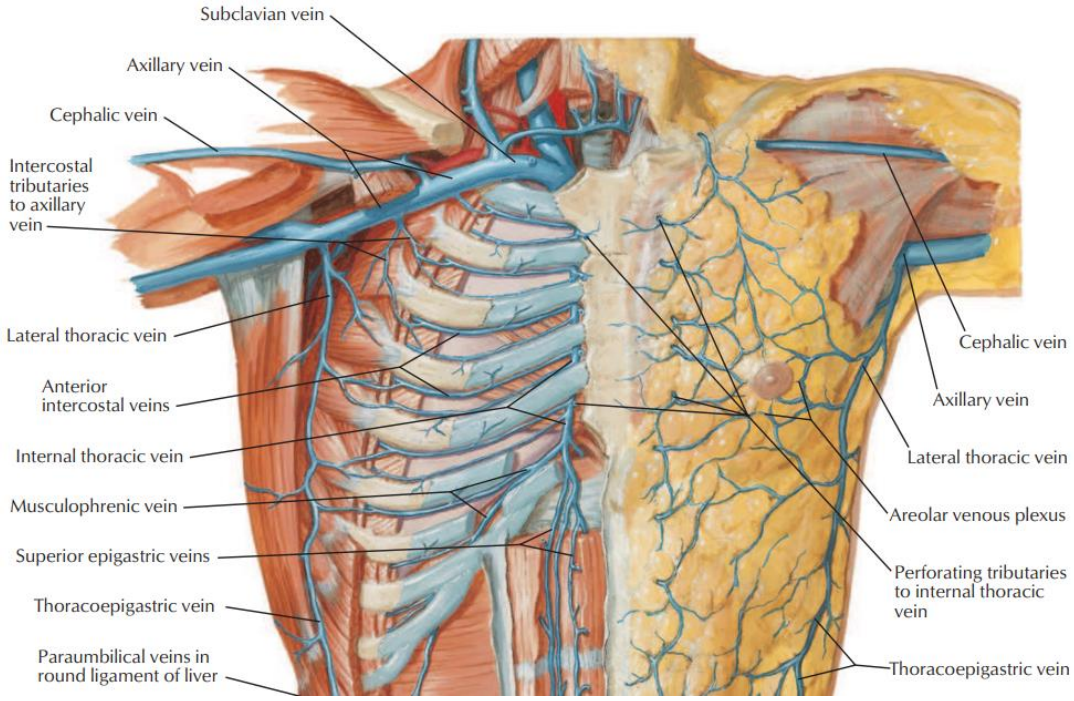
2.1.4.2 Venöz dolaşım

Memenin venöz drenaj ağı genellikle arteryel dolaşım ağına paralel olarak seyreder ve v.axillaris, vv.thoracica interna, vv. intercostales'lere dökülür(38,39,48). İnterkostal venler 2.,3. interkostal aralıktan 6.,7. interkostal aralığa kadar olan bölgeden seyreder. Anterior interkostal ven internal torasik vene katılırken, posterior interkostal ven, vertebral venler vasıtasıyla sağda azigos venöz sistemine solda ise hemiazigos venöz sistemine katılır. Hemiazigos venöz sistemi azigos venöz sistemi ile devamlılık sağlarken, azigos venöz sistemi ise süperior v.cava ile devamlılık sağlar(Şekil 9).

Memenin derin venöz dolaşımının büyük bir kısmı torakoakromiyal arter ve lateral torasik arterin trasesine uygun şekilde birlikte seyreder.

Memenin santral, lateral ve süperior epitelyal ve mezenkimal yüzey alanının venöz drenajı aksiller vene olmaktadır. Pektoralis major ve minör kaslarının da venöz drenajı aksiller vene olmaktadır.

Memenin medial kısmının venöz drenajında ise internal torasik venin perforan dalları ve bu bölgedeki venöz pleksuslar rol oynar. Tüm bu venöz sistemin yapıları arasında çok sayıda anastomotik bağlantı bulunmaktadır(38,39,48).



Şekil 9: Memenin Venöz Dolaşımı (Atlas of Human Anatomy, Frank H. Netter 2019: s259)

2.1.4.3 Sinir sistemi

Memenin duysal innervasyonu 2.,3.,4.,5. ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve kütanöz dalları ile sağlanmaktadır. 2. ve 3. interkostal sinirler memenin üst kısmına innervasyon için dallar verse de memenin asıl innervasyonunu sağlayan sinirler 4., 5., ve 6. interkostal sinirlerdir(39). Memenin üst kadranındaki cildin sınırlı bir bölgesinin innervasyonu servikal pleksustan, supraklavikuler sinirin anterior ve medial dallarından sağlanmaktadır.

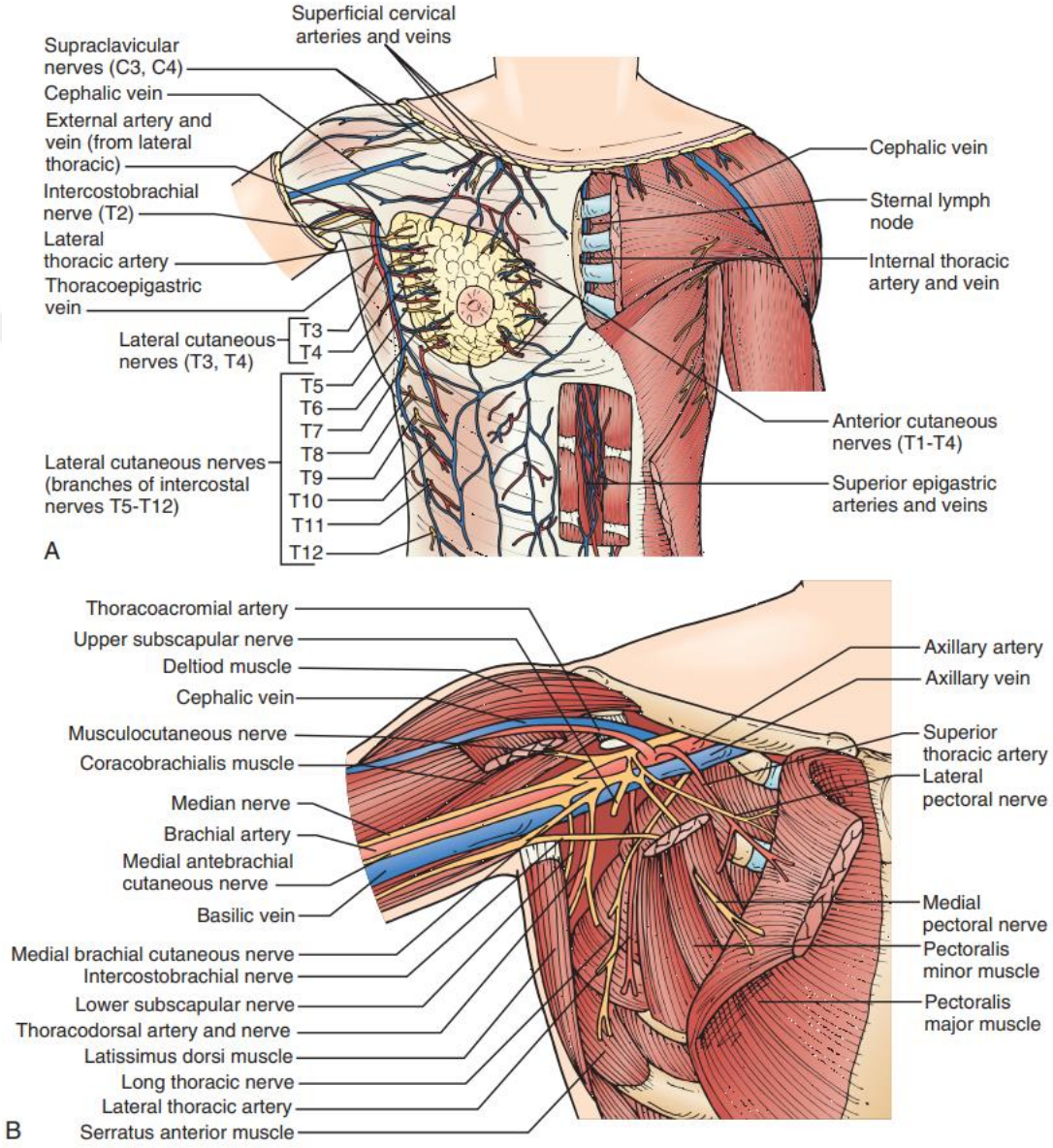
İnterkostal sinirlerin lateral dalları; serratus anterior kasının bağlantı noktasındaki interkostal aralıklardan interkostal boşluğu terkederek, kas fiberlerinin arasında seyrederken anterior ve posterior dallara ayrılırlar. Anterior dallar, sık bilinen adıyla lateral mammarian dallar, yüzeyel fasyanın arasında seyrederken anterolateral toraks duvarına innervasyon amacıyla lifler gönderirler. 2. interkostal sinirin lateral dalı diğer sinirlere göre daha büyük olduğundan ve interkostobrakial sinir buradan kaynaklandığından özeldir. Ayrıca bu sinir aksilla tabanından ilerleyerek kolun medial kütanöz sinirine katılır, seyrettiği rota nedeniyle aksilla cerrahisi esnasında aksiller disseksiyon yapılırken dikkat edilmezse yaralanabilir. Bu sinirin yaralanması durumunda hastanın aksiller ve üst kol bölgesinde duyu kaybı yaşanabilmektedir (Şekil 10).

İnterkostal sinirlerin anterior dalları, sternumun yanından interkostal boşluğu terkeder. Bu sinirler toraks duvarının lateral ve medialine dallar gönderir. Memenin medialine ulaşan bu dallara medial mammarian sinirler de denmektedir.

Torasikus longus siniri (Bell siniri); aksiller venin ikinci kotu geçtiği yerde görülerek tanımlanır. Cerrahi esnasında bu sinire bağlı bir hasar gelişmesi durumunda serratus anteriorun paralizi tablosu oluşur ve kanat skapula tablosu ortaya çıkar.

Torakodorsal sinir; aksillanın posteriorundaki boşlukta torakodorsal damarların olduğu böglede görülerek tanımlanır. Latissimus dorsi kasını innerve eden bu sinir torakodorsal arter ve ven ile yakın komşulukta seyredebilmektedir. Bu sinire bağlı bir hasar gelişmesi durumunda omuzun abdüksiyon ve internal rotasyon hareketlerinde zayıflık ortaya çıkar.

Medial ve lateral pektoral sinir; pektoralis major ve pektoralis minör kaslarını innerve eder. Bu sinirlere bağlı hasar gelişmesi durumunda pektoral kaslarda denervasyon atrofisi, omuz hareketlerinde kısıtlılık ortaya çıkar(49,50).



Şekil 10: Memenin Sinirleri (The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases 2018: s389)

2.1.4.4 Lenfatik dolaşım

Meme; lenfatik dolaşımı zengin bir organdır. Lenfatik ağlar genellikle arteryel ve venöz yapıların seyri ile birliktelik gösterir. Memenin lenfatik drenajı yüzeyel ve derin lenfatikler olarak sınıflandırılabilir. Yüzeyel lenfatikler ile derin lenfatikler

arasındaki bağlantı ise drenaj yönü yüzeyel lenfatiklerden derin lenfatiklere olacak şekilde tek yönlüdür. Lenfatik akım santrifüjal olarak aksillaya, internal mammarian bölgedeki lenf nodlarına ve klavikuler lenf nodlarına ilerlemektedir. Valv sistemi olan lenfatik kanallardaki lenfatik akım, tek yönlü olarak vasküler yapılarla birliktelik halinde subepitelyal pleksustan başlayarak parankimal lenfatik rotasını takip eder ve aksiller bölgeye Level 1, Level 2 ve Level 3 lenf gangliyonlarına doğru ilerler(Şekil 11). Bu rotanın devamında lenfatik akım; solda duktus torasikus, sağda sağ lenfatik duktusta sonlanır. Enfeksiyon, tümöral oluşum gibi durumlarda bu akımının yönü değişebilir. Memenin lenfatik akımının büyük bir kısmı aksiller bölgeye doğru olsa da, diğer bölgelere de olabilmektedir(51). İnternal mammarian lenf nodları; ekstraplevral yağlı doku içerisinde, bu bölgedeki damarsal yapılara yakın şekilde interkostal boşluklarda bulunmaktadır ve aksiller lenf nodlarında olduğu gibi memenin tüm kadranlarından lenfatik drenaja sahiptir(52).

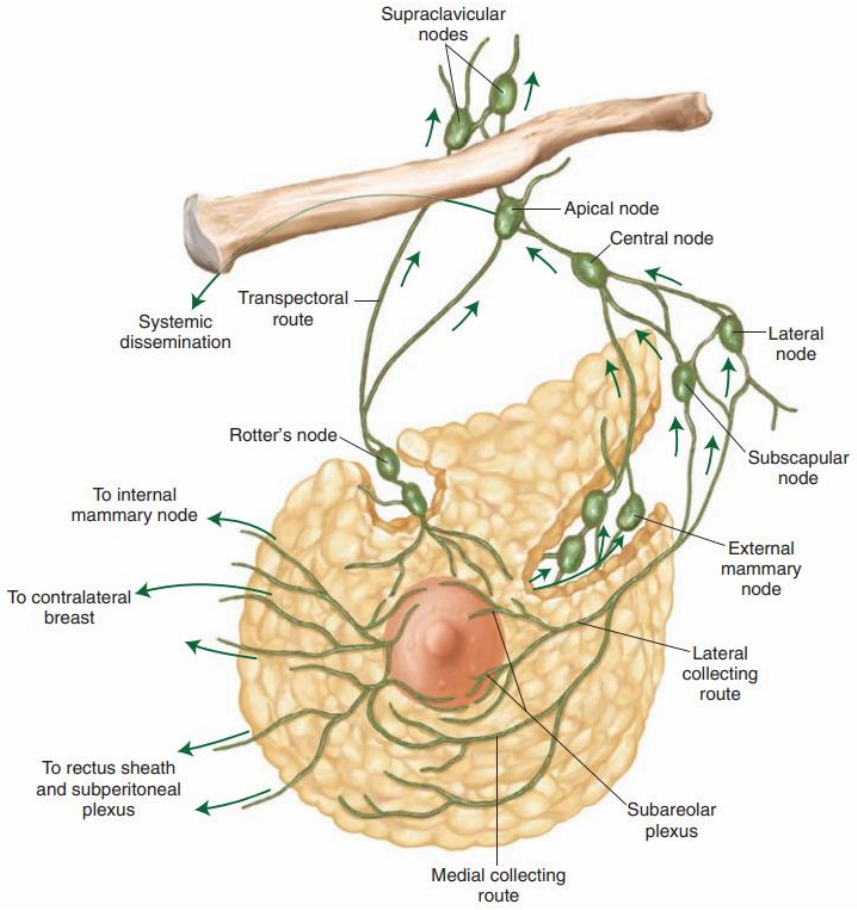
i.Yüzeyel lenfatikler (Deri lenfatikleri): Meme derisinin lenfatikleri bu grupta değerlendirilir ve vücudun diğer bölümlerindekine benzer şekilde ektodermden köken alan dokulardaki gibidir. Kanallarında valv sistemine sahip subepitelyal (Papiller pleksus) ve valv sistemi olmayan subdermal lenfatik pleksus olmak üzere iki şekilde sınıflandırılır. Valv sistemine sahip kanallarda akım tek yönlü iken, valv sistemi olmayan kanallarda akım her iki yöne de olabilmektedir.

Subareoler pleksus (Sappey pleksusu) nipple-areola kompleksi ve bu bölgedeki lenfatik drenajın sağlanmasından sorumludur(23,39).

ii.Derin lenfatikler (Parankimal lenfatikler): Periduktal bölgedeki çok sayıda lenfatik kapillerlerin birbiriyle anastomozu sonucu lenfatik kanallar ve geniş bir lenfatik ağ oluşur. Memedeki lenfatik akım ve akımın yönü ile ilgili birçok görüş mevcuttur. Vogt-Hoerner lenfatik akımın subareoler pleksusa doğru sentripedal olduğunu belirtmiştir. Sapmson Handley ve Fraser ise lenfatik akımın derin pektoral fasyal pleksuslara doğru dikey olduğunu belirtmiştir(53). Turner-Warwick lenfatik akımın esas olarak meme dokusunun içine doğru olduğunu, akımın tek bir yönde olmadığını birden fazla yönde olabildiğini, diğer akım yönlerinin büyük rolü olmadığını belirtmiştir. Hassel ise lenfanjiografi ile akımın subareoler bölgeden

aksiller bölgeye doğru olduğunu belirtmiştir. Hultborn lenfatik akımın yaklaşık %97'sinin aksillaya %3'ünün internal mammarian bölgeye olduğu belirtilmiştir(51).

Anson ve McVay tarafından tanımlanmış transpektoral ve retropektoral iki aksesuar lenfatik akım rotası mevcutttur(54). Alman patolog Rotter tarafından tanımlanan ve kendi ismiyle anılan lenf nodları, pektoralis major ve pektoralis minör kasları arasındaki lenf gangliyonudur. Cody ve Netter'in çalışmaları, bireylerin %75'inde Rotter gangliyonu bulunduğunu ve ortalama 2-3 lenf nodu içerdiğini göstermiştir(55,56). Transpektoral yolda lentafik akım, meme lenflerinin pektoralis major penetrasyonuyla Rotter nodlarına, buradan da Level 1 ve Level 2 aksiller nodlara uğramadan Level 3 aksiller nodlara doğrudur. Retropektoral yolda lenfatik akım, retromammarian bursadaki lenflerin pektoralis major penetrasyonuyla Level 2 aksiller nodlara doğrudur.



Şekil 11: Memenin Lenfatikleri(Master Techniques in General Surgery Breast Surgery 2011: s203)

2.1.5 Aksilla

Aksilla; apeksini servikoaksiller kanalın oluşturduğu, önde m.pektoralis major- m.pektoralis minör- klavipektoral fasya- klavikula, arkada m.subscapularis- m.teres major- m.teres minör- skapula, medialde m.serratus anterior- 1,4. kosta, lateralde m.latissimus dorsinin bağlandığı humerus iç yüzündeki intertüberküler sulcus- m.korokobrakialis- m.biceps'in sınırladığı piramit şeklinde bir kompartmandır(57,58).

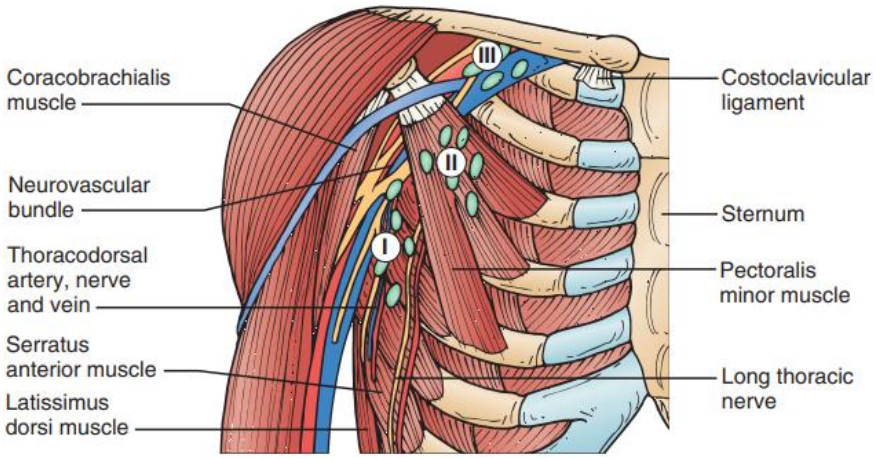
Aksiller arter, aksiller ven ve brakial pleksus aksiller kılıf içerisinde bu bölgede bulunan önemli anatomik yapılardır(59).

Aksilla; m.pektoralis minör kasının medial, lateral ve posterior aksiller boşluk ile olan anatomik ilişkisine göre topografik olarak üç bölümde incelenmektedir (Şekil 12).

i. Level 1 Aksiller Bölge: Bu grup lenf nodlarına eksternal mammarian lenf nodları, subskapular lenf nodları ve aksiller ven lenf nodları(lateral) dahildir ve lateral torasik arter ile aksiller ven arasındaki bölgenin 6.,7. kotlara kadar olan bölümünde bulunmaktadır.

ii. Level 2 Aksiller Bölge: Bu grup lenf nodları santral nodal grup olarak tanımlanır ve m.pektoralis minör kasının hemen altında bulunmaktadır.

iii. Level 3 Aksiller Bölge: Bu grup lenf nodları subklavikuler(apikal) grup olarak tanımlanır ve m.pektoralis minör kasının süperomedialinde bulunmaktadır(39).



Şekil 12: Aksiller Bölge Anatomisi(The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases2018: s391)

2.2 GRANÜLOMATÖZ MASTİT

İdiyopatik granülomatöz mastit (İGM); etiyolojisi bilinmeyen, nadir görülen, kronik, genellikle unilateral nadiren bilateral tutulum gösterebilen, benign bir hastalık olmasına karşın bazen komplike ve tedaviye yanıtsız olabilen, rekürrens ve relapslarla seyredebilen inflamatuar bir meme hastalığıdır(1–7). İlk defa 1972 yılında Kessler ve Wolloch tarafından raporlanmıştır(8). Daha sonra Fletcher ve arkadaşları 7 vakalık makalesiyle hastalığın seyri ile ilgili literatüre katkı sağlamıştır(60). İGM'li hastalarda meme kanseri riskinde artış olmamasına karşın, hastalık tanı aşamasında klinik olarak meme kanseri ile karışabileceğinden ayırıcı tanısı, teşhis ve tedavisi önemlidir.

2.2.1 Etiyoloji

Etiyolojisi tam olarak açıklığa kavuşturulamamış olan İGM'nin genetik, hormonal, çevresel, otoimmun birçok etkene bağlı olabileceği düşünülse de net bir sonuç elde edilememiştir. Doğum yapmış genç kadınlarda, özellikle doğumdan sonraki ilk beş yıl içerisinde sık görülür. Yapılan çalışmalarda etyolojik faktörler incelendiğinde etnik olarak Hispanik ve Ortadoğu kökenlilerde görülme sıklığı daha fazladır(6,10,11,15,61). Histolojik özellikleri incelendiğinde, kistik nekrotik granülomatöz mastitlerde Corynebacterium kroppenstedtii ile ilişki olabileceği belirtilmiştir(62–65). Corynebacterium kroppenstedtii'nin eşlik ettiği İGM olgularının bazılarında yüksek prolaktin seviyelerinin etyolojik faktör olabileceği bildirilmiştir(66). Literatürde diğer Corynebacterium türlerinin de İGM ile ilişkilendirildiği yazılar mevcuttur.

Sigara, oral kontraseptif ajanlar etiyolojik bir faktör olarak incelenmiş bazı çalışmalarda İGM ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş fakat literatürdeki diğer çalışmalarda İGM ile ilişkilendirilememiştir(10–14).

Etiyolojik faktörler kesin olarak aydınlığa kavuşturulamamış olsa da, hastada gelişen otoimmun bir yanıt olduğu varsayılmaktadır(8,9).

2.2.2 Patofizyoloji

Lokal travma, hormonal değişiklikler, otoimmunite, kimyasal irritanlar veya enfeksiyonların duktal epitelde meydana getirdiği hasar sonucunda lüminal sekresyonların lobüler bağ dokusuna sızması ve bu bölgeye lenfosit ve makrofaj

migrasyonu ile başlayarak granülomatöz yanıt oluşumuna kadar ilerleyen bir sürecin etken olduğu düşünülmektedir(9).

Akut dönemde duktuslarda genişleme, intraduktal enflamasyon görülebilir. Kronikleşen inflamasyon aşamasında T hücrelerinin makrofajları uyarmasına bağlı inflamasyona yanıt olarak granülom oluşumu gözlenebilir.

2.2.3 Klinik

İGM; genellikle inflamatuar bulguların eşlik ettiği meme kitlesi olarak ortaya çıkar. Kitle ağrılı veya ağrısız olabilir. Memenin herhangi bir bölgesinde görülebilir, sıklıkla üst dış kadranda görülür(Şekil 13). Genellikle tek taraflı olarak ortaya çıksa da, bilateral de olabilir(14,16,17). Ek olarak; memede apse, meme derisinde kızarıklık, ülserasyon, portakal kabuğu görünümü, meme başı çekintisi, memede sinüs, fisül oluşumu, koltuk altında palpe edilen lenf nodu olabilir(Şekil 14)(1–4,8,19).



Şekil 13: Hafif Şiddette İGM Olgularımızın Klinik Görünüm Örnekleri



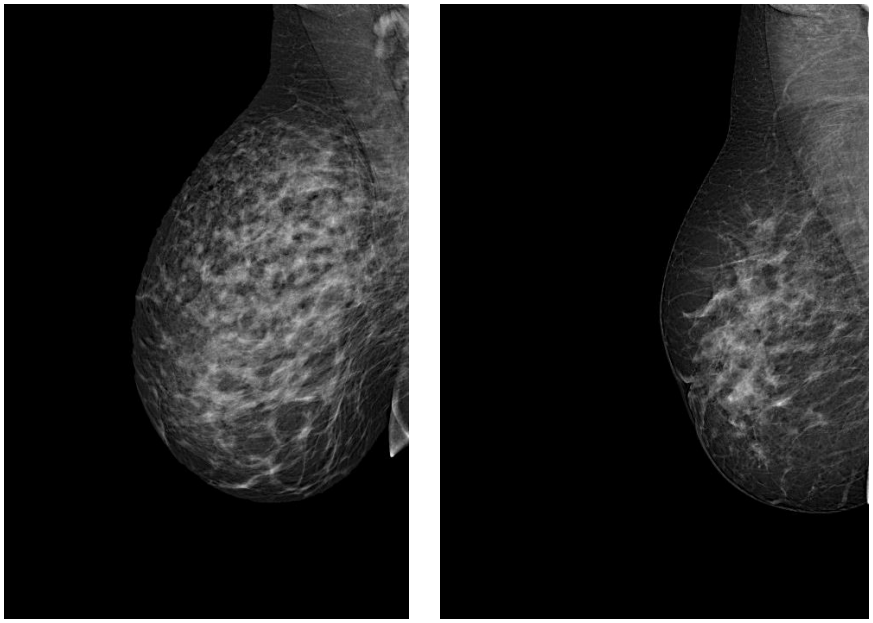
Şekil 14: Şiddetli İGM Olgularımızın Klinik Görünüm Örnekleri

2.2.4 Tanı

Detaylı ve dikkatli alınmış bir anamnez hem tanı hem ayırıcı tanı açısından çok önemlidir. Klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve doku örneklemesi ile tanı konulmaktadır. Ananmez esnasında semptomların süresi, ek hastalıklar, doğum öyküleri, kullanılan ilaçlar ve ailesel özellikler gibi birçok faktör değerlendirlimelidir.

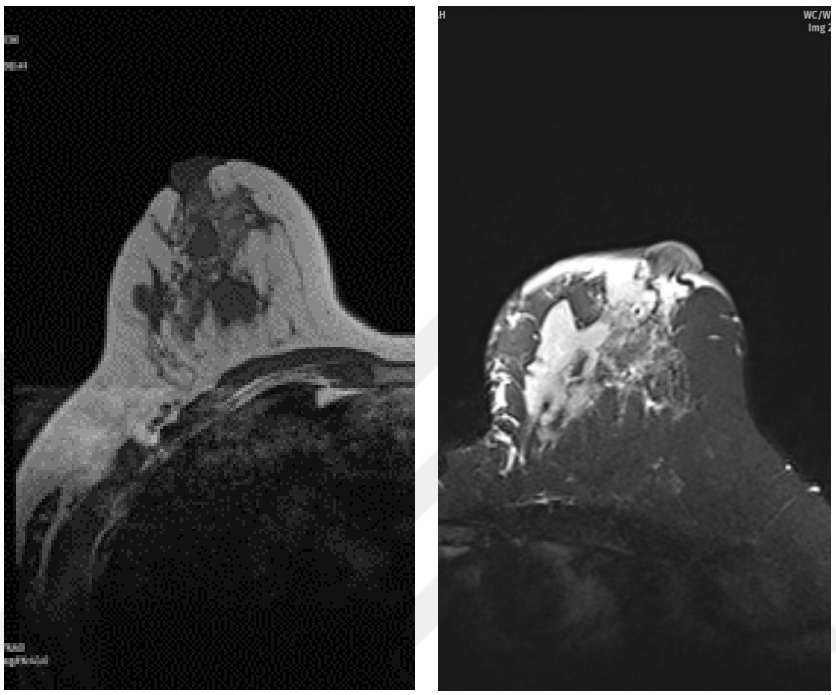
Meme Ultrasonografi (USG); fizik muayene sonrası tanı basamaklarındaki ilk aşamadır. Genç hastalarda mammografiye göre daha iyi değerlendirme yapılabilmesi USG'nin avantajıdır. USG'de genellikle bir veya daha fazla apse odaklarının eşlik ettiği, bazen fistülün eşlik ettiği, sınırları düzensiz hipoekoik solid lezyon veya lezyonlar mevcuttur. Meme parankim ekojenitesinde azalma ve akustik gölgelenme USG'de saptanabilir. İnflamasyona sekonder sonografik görüntüleme istenilen kalitede olamayabilir. Aksiller bölgede reaktif lenfadenopati saptanabilir.

Mammografik bulgular granülomatöz mastitte spesifik değildir, malignite ile benzerlik gösterebilir. Memede asimetrik dansite artışı, fibroglandüler doku dansitesinde diffüz artış, düzensiz sınırlı kitle, cilt kalınlaşması, meme başı çekintisi, aksillada lenfadenomegali ve inflamasyona sekonder bulgular görülebilir(Şekil 15). Mikrokalsifikasyon ve parankimal distorsiyon maligniteden farklı olarak sık görülmez. Bazen mammografi bulguları tamamiyle normal de saptanabilir(7,67).



Şekil 15: İGM Olgumuzda Mammografik Görünüm Örnekleri, memede global asimetri(sol görsel), areolada retraksiyon-retroareoler fokal asimetri-asimetrik opasite(sağ görsel)

Meme MR bulguları granülomatöz mastite spesifik olmamakla birlikte inflamasyona veya kitle lezyonun özelliklerine ait bulgular saptanabilir fakat MR yardımıyla malignitenin İGM'den ayrımı yapılamayabilir. Klinik olarak gereklilik halinde tanı ve ayırıcı tanılarda diğer modalitelerle birlikte görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir(Şekil 16).



Şekil 16: Granülomatöz Mastit Olgumuzda Meme MR Görünüm Örnekleri,

Sol Görsel: meme üst dış ve üst orta kadranda içerisinde T1A hiopintens, T2A hiperintens ince periferik rim tarzı kontrast tutulumu gösteren alan ve perikistik yoğun yer yer heterojen kontrastlanma

Sağ Görsel: üst iç, orta ve alt kadrana uzanım gösteren belirgin kitlesel görünüm oluşturmayan düzensiz sınırlı cilde fistülizasyonun eşlik ettiği meme başına uzanım gösteren fokal kontrastlanan alan

Biyopsi yöntemleri ince iğne aspirasyon biyopsisi, tru-cut biyopsi, vakum yardımlı biyopsi, insizyonel ve eksizyonel biyopsi olmak üzere sınıflandırılabilir. İnsizyonel biyopsiler eş zamanlı cerrahi müdahale gerektiğinde uygulabilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ve eksizyonel biyopsiye göre tru-cut biyopsinin tercih edilme sebebi; tru-cut biyopsinin ince iğne aspirasyon biyopsisine göre daha iyi patolojik sonuç vermesi ve eksizyonel biyopsiden de daha az invaziv olması ve daha az skar dokusu gelişimidir. Vakum yardımlı biyopsi ve eksizyonel biyopsi hem tanısal hem terapötik olabilmektedir. Rutin pratikte tru-cut meme biyopsisi histopatolojik

verifikasyon amaçlı uygulanmalıdır. Biyopsi ile gram boyama, asit-fast boyama, mantar boyaması tanısal aşamada önemlidir. Ayrıca bakteri kültürü ve mantar kültürü açısından da tanı aşamasında değerlendirme yapılmalıdır. Kültürde Cornybacterium üremesi olması anlamlı olabilir. Biyopside tipik olarak non-nekrotizan granülomatöz lezyon görülür ayrıca lenfosit, lökosit, nötrofil, plazma hücresi, Langerhans tipi dev hücre saptanabilir. Yağ nekrozu ve mikroapseler tabloya eşlik edebilir(19,39).

Kan tetkikinde serum prolaktin seviyeleri normalden yüksek olarak saptanabilir fakat bu inceleme rutin olarak önerilmemektedir(66,68).

Ayırıcı tanıda meme kanseri, tüberküloz, sarkoidoz, histoplazmoz, yabancı cisim reaksiyonu, granülomatöz polianjitis mutlaka ekarte edilmelidir.

2.2.5 Tedavi

Literatürdeki tedavi protokolleri genellikle vaka takdimleri veya küçük grup çalışmaları üzerinde uygulanmış birçok değişken algoritma içerse de İGM'nin optimal tedavi protokolü hakkında görüş birliği mevcut değildir. Tedavi algoritmaları; hastalığın ciddiyeti, hastanın genel sağlık kondisyonu ve komorbiditesi, cerrahın deneyimi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir(14–18). Tüm bu tedavi algoritmaları optimal olarak uygulansa bile %20-50 arasında tedaviye yanıtsızlık veya nüks görülebilmektedir(16,19,20).

2.2.5.1 İlk Yaklaşım

İGM; genellikle kendini sınırlayan ve 5-20 ay arası bir sürede regresyon gösteren, spesifik tedavi yönetimi gerektirmeyen bir hastalıktır(69,70). 120 vakalık bir seride çoğu vaka medikal veya cerrahi tedavi gerekmeden kendiliğinden iyileşmiştir(70). Farklı ülkelerde yapılan 10 retrospektif çalışmanın meta analizi incelendiğinde medikal veya cerrahi tedavi seçeneklerinin tedavi sonrası nüks oranları arasında anlamlı fark olmadığı, her iki tedavi modalitesi sonrasında da nüks saptanma ihtimali olduğu belirtilmiştir(71). İGM'nin kansere dönştüğünü veya enfeksiyöz komplikasyonlar nedenli mortaliteye sebep olduğunu gösteren yayın veya vaka sunumu literatürde bulunmamaktadır. Bu nedenle ilk yaklaşımda konservatif ve semptomatik tedavi ön plana çıkmakta ve bazı durumlarda tedavi enfeksiyon veya semptom kontrolü için uygulanmaktadır.

Apse veya ikincil enfeksiyonlarla komplike hale gelmiş olan İGM tablosunda, apse mevcut ise drenaj ve uygun antibiyoterapi tedavisi genellikle komplikasyonun gerilemesine yardımcı olur(2). Apse eğer drene edilebiliyor ise ilk tercih olarak perkütan drenaj önerilmektedir(14).

2.2.5.2 Antibiyoterapi

Ampirik tedavi olarak amoksisilin-klavulanat(875mg, günde 2 kez), alternatif olarak ise diklosaksilin(500mg, günde 4 kez) veya sefaleksin(500mg, günde 4 kez) uygulanabilir. Eğer anaerobik mikroorganizmalardan şüpheleniliyor ise metronidazol (500mg, günde 3 kez) tedaviye ek olarak uygulanabilir(72). MRSA enfeksiyonu riski yüksek ise trimetoprim-sulfametoksazol(çift etkili tablet, günde 2 kez) veya doksisiklin(100mg, günde 2 kez) uygun tedavi rejimidir. Beta laktam hipersensitivitesi mevcut ise klindamisin(300-450mg, günde 3 kez) uygulanabilir. Yalnızca Cornybacterium üremesi mevcut ise; doksisiklin(100mg, günde 2 kez), yanıtsızsa linezolid(600mg, günde 2 kez) uygulanması önerilmektedir. Antibiyoterapi seçiminde varsa kültür üremesi ve duyarlılık testleri dikkate alınmalıdır(72,73).

Tedavinin süresi, hastanın tedaviye yanıtına göre değişkenlik göstermekle beraber tedaviye yanıtı iyi olan bir hastada 5-7 günlük rejim uygulanabilir, gereklilik halinde tedavi 10-14 güne kadar sürdürülebilir. Tedavi esnasında sigaranın kesilmesinin enfeksiyonun tekrarlamaması açısından önemli olduğu düşünülmektedir(74). Tüm bu antibiyoterapi protokolleri akut enfeksiyonun tedavisinde etkilidir. Bu protokollerin İGM'nin gerilemesine ve rezolüsyonunun hızlanmasına yardımcı olduğuna dair yeterince kanıt mevcut değildir.

2.2.5.3 Analjezi

Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar(NSAII) en sık kullanılan ve en uygun seçenek olarak ağrı kontrolünde kullanılabilir. Nadir durumlarda daha güçlü analjezi gerekebilir, genellikle antiiflamatuvar ilaçlar ağrı kontrolünde yeterlidir(16).

2.2.5.4 Tedaviye Yanıtsız veya Nüks Hastalarda Yaklaşım

Antibiyoterapi ve/veya NSAII kullanımına rağmen tedaviye yanıtsız, tedavisi tamamlandıktan sonra nüks gelişmiş hastalarda optimal tedavi protokolü belirsizdir. Literatürde yapılmış çalışmalarda fikir birliğine varılamamıştır. Literatürde hastalığın olası seyrini değiştirdiği ispat edilen randomize kontrollü çalışma bulunmamaktadır.

Küçük çaplı vaka serilerinin sonuçlarında; semptomların tedavsi ile birlikte hastalığın doğal seyrinin izlenmesinin İGM'nin tedavisi olduğu düşünülmektedir(2,70,75). Bazı çalışmalarda steroid tedavisinin ateş, ağrı gibi semptomları azalttığı, lezyonun boyutunda küçülme meydana getirdiği ve memede olası şekil bozukluklarını azalttığı belirtilmiştir. Klinik olarak ağrılı, tek taraflı, 5 cm'den küçük boyutlu lezyona sahip, ciddi oranda ciltte ülserasyon ve apse bulunmayan hastalarda 0.5 mg/kg/gün prednizon başlanılabilir. 5 cm'den büyük lezyona sahip, çok odaklı veya bilateral, ciddi oranda ciltte ülserasyon ve apse bulunan, memede fistül oluşmuş hastalarda ise 0.5–1 mg/kg/gün prednizon başlanılabilir ve oral folik asit takviyesi ile birlikte metotreksat oral olarak 10-15 mg/kg haftalık tedaviye eklenebilir(5,61,76–80). Antibiyotik, steroid ve cerrahi tedavi basamakları da dahil olmak üzere bazıları tedaviye dirençli 19 hastanın değerlendirildiği gözlemsel bir çalışmada, metotreksat kullanımı %75 oranında remisyon ile ilişkili olarak saptanmıştır(77). Metotreksat kullanımı esnasında alopesi gelişebileceği unutulmamalı ve karaciğer enzimleri yakın takip edilmelidir. İntralezyoner triamsinolon ve topikal steroidli ajanların da tedavide etkili olduğunu, ayrıca bu tedavi yaklaşımlarında steroidin sistemik yan etkilerinin oluşmamasından kaynaklı tedavinin kesintiye uğramadığını gösteren çalışmalar da mevcuttur(81,82). Steroid tedavisi uygulanan hastalarda genellikle ortalama 4 haftalık bir tedavi sonrasına eritem ve ağrı şikayetleri gerilemektedir. Bu süreçte ortalama 8-12 haftalık tedavi protokolü boyunca steroid dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Eğer steroid tedavisinin azaltılma aşamasında semptomların yeniden alevlenmesi durumu gözlenirse metotreksat oral olarak 10-15 mg/kg haftalık tedaviye eklenebilir. Eğer tedavinin bu aşamasında semptomların yeniden alevlenmesi durumu gözlenirse, metotreksat dozu haftalık 2.5-5 mg arasında artırılarak semptomların kontrol edilmeye çalışılması literatürde önerilen yaklaşımdır. Klinik olarak remisyon sağlandığında, metotreksat dozunun yavaş yavaş aylık olarak azaltılması ile yaklaşık bir yıl içerisinde tedavi başarılı olarak sonlandırılabilir(83). Tüm tedavi aşamalarında sık aralıklarla (mümkünse haftalık) görüntüleme yapılması ve tedavi yanıtının değerlendirilmesi tedavinin takibi açısından önemlidir.

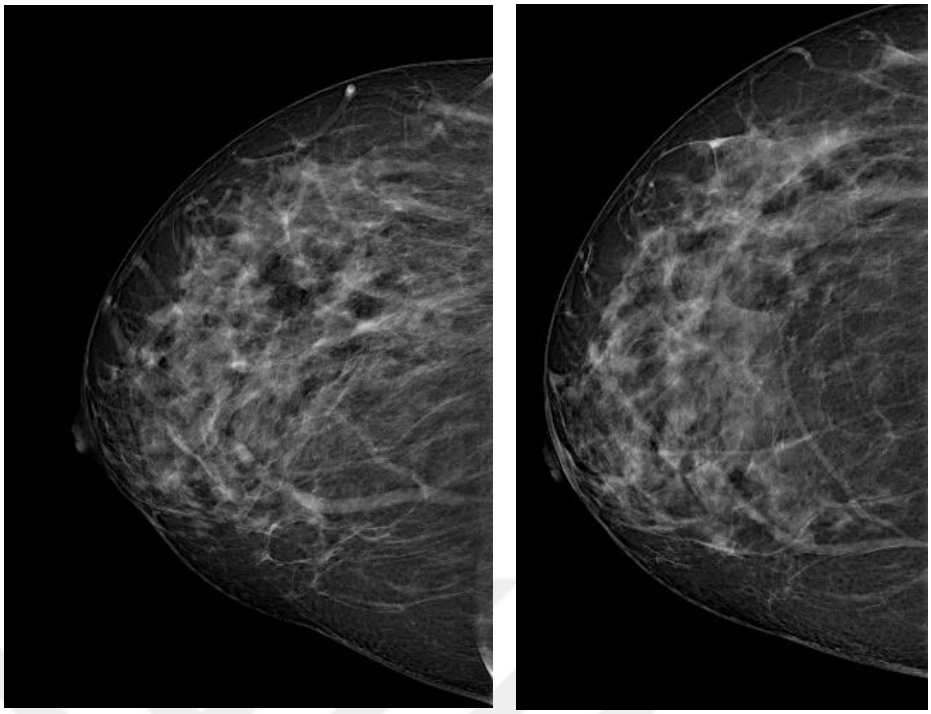
2.2.5.5 Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi seçenekleri; apse drenajı, geniş cerrahi eksizyon ve mastektomi olarak belirtilebilir. Literatürde yavaş yara iyileşme süreci, medikal tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığında nüks ve tedavi yanıtlarında belirgin üstünlüğü olmaması ve oluşabilecek skar sebebiyle cerrahi eksizyon ilk planda önerilmez. Komplike ve fistül oluşmuş vakalarda uygulanan cerrahi tedavi, nüks oranlarında benzer sonuçlar olsa da hastalıklı dokunun tamamen çıkarılması yönünden avantajlı olabilir. Bunun yanında cerrahi sonrası kötü kozmetik sonuçlar ve cerrahi eksizyon sonrası nüks tablosunda fistül gelişimi görülen vakalar olduğu da raporlanmıştır. Tüm bunlar bize tedaviye dirençli vakalarda çok sayıda cerrahi müdahaleden kaçınmak gerektiğini göstermektedir(84–86).

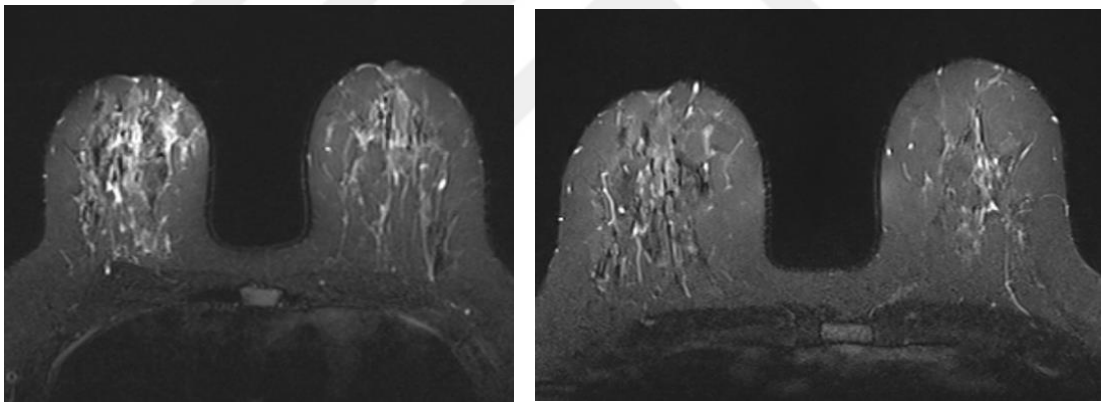
Şekil 17,18 ve 19'da kliniğimizde granülomatöz mastit tedavisi uygulanmış hastalara ait klinik ve radyolojik görseller mevcuttur. Şekil 17'de şiddetli olguda iyileşme basamaklarına ait görseller verilmiştir. Şekil 18'de sağ memedeki parankimle örtülü nodüler opasitenin tedavi sonrası gerilemiş haline ait görseller mevcuttur. Şekil 19'da sağ meme alt iç kadranda duktal trase boyunca devam eden, en geniş yerinde yaklaşık 3 cm'yi bulan lineer ve yer yer kitlesel ve kitlesel olmayan kontrastlanan alan ve bu düzeyin anteriorunda areolada ödem ve meme başında ılımlı retraksiyon, o retroareolar alanda belirgin kontur oluşturmayan periduktal alanlarda silik kontrastlanmanın tedavi sonrası regresyonuna ait görseller mevcuttur.



Şekil 17: Granülomatöz Mastit Olgumuz Tedavi Öncesi-Sonrası Klinik Görünüm Örnekleri



Şekil 18: Granülomatöz Mastit Olgumuz Tedavi Öncesi-Sonrası Mammografi Görünüm Örnekleri



Şekil 19: Granülomatöz Mastit Olgumuz Tedavi Öncesi-Sonrası Meme MR Görünüm Örnekleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma, İstanbul Sağlık Bilimleri Üniversitesi Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Yerel Etik Kurulunun 26.05.2021 tarihli 22-2021 sayılı onayı ile yapılmıştır. Çalışma prospektif, randomize kontrollü ve tek merkezli olarak tasarlanmıştır.

Çalışmaya Sağlık Bilimleri Üniversitesi İstanbul Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği ve Polikliniği'ne Haziran 2021 - Haziran 2022 tarihleri arasında başvurmuş, patolojik olarak idiyopatik granülomatöz mastit tanısı verifiye edilmiş ve daha önceden tedavi almış fakat tedaviye yeterli yanıt alınamamış veya remisyon sonrası nüks etmiş hastalar dahil edilmiştir.

Nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış hastalar, bilgisayar programı yardımıyla randomize olarak iki eşit gruba ayrılmıştır ve yine bilgisayar programı yardımıyla hangi hastalara hangi tedavi modalitesinin uygulanacağı rastlantısal olarak belirlenmiştir. Hasta bazlı tedavi yönetim algoritması planlanmamış, hastaya göre tedavi modalitesi doktor tarafından seçilmemiştir.

Birinci gruptaki hastalara literatür ile uyumlu olarak sistemik steroid tedavisi(metilprednizolon) 0.5–1 mg/kg/gün olarak başlanmış ve 8 haftalık süre zarfında doz azaltılarak sonlanacak şekilde uygulanmıştır.

İkinci gruptaki hastalara intralezyoner steroid tedavisi protokolü, USG eşliğinde veya lezyon palpe edilebiliyor ise lezyonun sınırlarının belirlenmesi yöntemiyle poliklinik şartlarında sistemik steroid dozuna benzer olarak 0.5–1 mg/kg metilprednisolon 2cc ile sulandırılacak şekilde, sınırları belirlenen lezyonun içerisine ve lezyonun palpe edilen sınırları boyunca eşit bölünmüş dozlarda dairesel olarak lezyonu çevreleyecek şekilde eşit miktarlarda uygulanmıştır. Bu protokol her hastaya en fazla 3 seans olarak şekilde 15 gün aralıklarla uygulanmış olup, hasta işlem sonrası 15. günde sıradaki seans için kontrole çağırılarak fizik muayene ve gerek duyulması halinde radyolojik görüntüleme yöntemleri ile yanıt değerlendirilmesi yapılmıştır.

Hastaların hepsi için uygulanacak şekilde ortak bir takip çizelgesi tasarlanmıştır. Bu çizelgede hastanın anamnezi ile ilgili bilgiler, klinik semptomların değerlendirildiği kısım, idiyopatik granülomatöz mastitin yaygınlığını sınıflandırmak

için şematik değerlendirme kısmı, fizik muayene bulguları, radyolojik değerlendirme ile ilgili kısım, patolojik sonucun işlendiği kısım, varsa apse kültüründe üreme sonuçları ve antibiyoterapi kısmı, hangi tedavinin uygulandığı ve tedavi değerlendirmesi içeren kısımlar da mevcuttur. Bu hasta takip formu tedavi öncesi ve tedavi protokolü esnasında/sonrasında doldurularak tedaviye yanıt değerlendirilmiştir. Tedavi öncesi ve sonrası tüm bu bulgular karşılaştırılmış olup protokollerin sonuçları değerlendirilmiştir.

Protokollerde tedaviye yanıt değerlendirilmesi yapılırken tedavinin sonuçları; semptomatik, klinik ve radyolojik olarak tanımlanmış ve tam regresyon, tama yakın regresyon, kısmi regresyon ve tedaviye yanıtsızlık olarak şekilde kategorize edilmiştir. Bu tanımlama, takip çizelgesindeki parametlere göre tasarlanmıştır. Hastanın klinik semptomları, fizik muayene bulguları ve radyolojik görüntülemeleri ayrı ayrı tedavi öncesi ile karşılaştırılmış, belirlenen parametrelerde değişiklik görülmemesi veya şikayetlerin artması tedaviye yanıtsızlık, parametrelerin %50'sinden azında iyileşme görülmesi durumuna kısmi regresyon, %50'sinden fazla parametrede iyileşme görülmesi fakat tam iyileşme olmaması durumuna tama yakın regresyon ve tedaviye tam yanıt alınması durumunda ise tedaviye tam yanıt olacak şekilde veriler gruplanmış ve değerlendirilmiştir.

Hastalar çalışma öncesi ayrıntılı şekilde bilgilendirilmiştir ve hastaların yazılı onamları alınarak hastalar çalışmaya dahil edilmiştir.

Vakaların çalışmaya dahil edilme kriterleri

1. 18-65 yaş aralığında bulunan kadın hastalar
2. Patoloji ile verifiye edilmiş idiyopatik granülomatöz mastit tanısı almış hastalar
3. Önceden idiyopatik granülomatöz mastit nedenli tedavi uygulanmış, tedaviye yeterli yanıt alınamamış veya tedavi sonrası nüks gelişmiş hastalar
4. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar
5. İntralezyoner veya sistemik steroid için kontraendikasyonu olmayan hastalar

Vakaların çalışmaya alınmama/çalışmadan çıkarılma kriterleri

1. Gebelik döneminde tanı almış olan hastalar
2. Erkek hastalar
3. İmmunsupresif hastalar
4. Başka granülomatöz hastalık etyolojisi saptanmış veya patoloji ile verifiye edilmiş idiyopatik granülomatöz mastit tanısı bulunmayan hastalar
5. Çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar
6. İntralezyoner veya sistemik steroid için kontraendikasyonu olan hastalar

Yapılan güç analizine göre minimum örnek büyüklüğü her grup için 33 kişi olmak üzere toplam 66 kişi olarak belirlenmiştir. Örneklem büyüklüğü hesaplamasında %95 güçte, I. tip hata (α) 0,05, II. tip hata (1-β) 0,95 ve buna göre etki büyüklüğü 0,82 bulunmuştur. Güç analizi hesaplamasında G-Power programı kullanılmıştır (G-Power ver. 3.1.9.4).

İstatistiksel veriler SPSS 24.0 paket programı ile bilgisayar ortamında analiz edilmiştir. Tanımlayıcı özellikler için sayı, yüzde, ortalama ve standart sapma analizleri yapılmıştır. Ölçek verileri için minimum, maksimum, ortalama, standart sapma, güvenilirlik (Cronbach's Alpha) ve normal dağılım (Shapiro-Wilk, Kolmogorov-Smirnov) analizleri yapılmıştır. Normal dağılım gösteren veriler için parametrik testler (t testi, ANOVA vb.), normal dağılım göstermeyen veriler için parametrik olmayan (Mann-Whitney U, Krusskal-Wallis vb.) testler uygulanmıştır. Tüm testlerde $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

4. BULGULAR

Power analiz verileri ışığında çalışmaya 66 hasta dahil edildi. Çalışma süresi boyunca hastaların hiçbirinde meme malignitesine dönüşüm veya eksitus saptanmadı.

Hastaların hepsi kadın cinsiyette idi. Çalışma grubundaki en yaşlı hasta 55, en genç hasta 22 yaşında idi. Hastaların genel yaş ortalaması 36,0±6,4 olarak saptandı. İki grubun yaşları değerlendirildiğinde; sistemik steroid grubunda hastaların yaş ortalaması 34,5±5,5, intralezyoner steroid grubunda hastaların yaş ortalaması 37,4±7,0 olarak saptandı. Her iki grubun yaş ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p:0,075).

Sistemik steroid grubundaki 16(%48,50), intralezyoner steroid grubundaki 15(%45,50) hastada olmak üzere; hastaların 31(%47,00)'inde granülomatöz mastit tablosuna eşlik eden radyolojik görüntülemelerle verifiye edilmiş memede fistül tablosu mevcuttu. Her iki gruptaki hastalık tablosuna fistül eşlik eden hastalarının istatistiki karşılaştırılması yapıldığında hasta sayıları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p:0,805).

Sistemik steroid grubunda 13(%39,40), intralezyoner steroid grubunda 8(%24,20) hastada olmak üzere; hastaların 21(%31,80)'inde ek hastalık öyküsü mevcuttu. Ek hastalıkları olan hastaların gruplara dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p: 0,186).

Sistemik steroid grubunda 1(%3,00), intralezyoner steroid grubunda 2 (%6,10) hastada olmak üzere; hastaların 3(%4,50)'ünde ailede meme kanseri öyküsü mevcuttu. Ailede meme kanseri olan hastaların gruplara dağılımı değerlendirildiğinde istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p: 1,000).

Sistemik steroid grubunda 32 (%97,00), intralezyoner steroid grubunda 32(%97,00) hastada olmak üzere; hastaların 64 (%97,00)'ü evli idi. Evlilik verileri değerlendirildiğinde gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p: 1,000).

Hastaların doğum sayısı ortalaması 2,4±1,4 olarak saptandı. En çok doğum yapan hasta 5 doğum, en az doğum yapan hasta 0 doğum yapmıştı. Sistemik steroid grubunun doğum sayısı ortalaması 2,2±1,5 , intralezyoner steroid grubunun doğum sayısı ortalaması 2,6±1,4 olarak saptandı. Her iki grubun doğum ortalamaları arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı(p: 0,199).

Hastaların 10(%15,20)'unda son bir yıl içerisinde laktasyon öyküsü mevcuttu. Sistemik sterid grubunda 8(24,20%), intralezyoner steroid grubunda 2(6,10%) hastada son bir yıl içerisinde laktasyon öyküsü mevcuttu. Her iki gruptaki laktasyon öykülü hastaların istatistiki verilerinde anlamlı fark mevcuttu(p: 0,039).

Sistemik steroid grubundaki hastaların 15(45,50%)'i, intralezyoner steroid grubundaki hastaların 10(30,30%)'u olmak üzere; hastaların 25(%37,90)'i sigara kullanmaktaydı. Her iki gruptaki sigara kullanan hastaların gruplara dağılımı istatistiksel olarak değerlendirildiğinde anlamlı fark saptanmadı (p: 0,205).

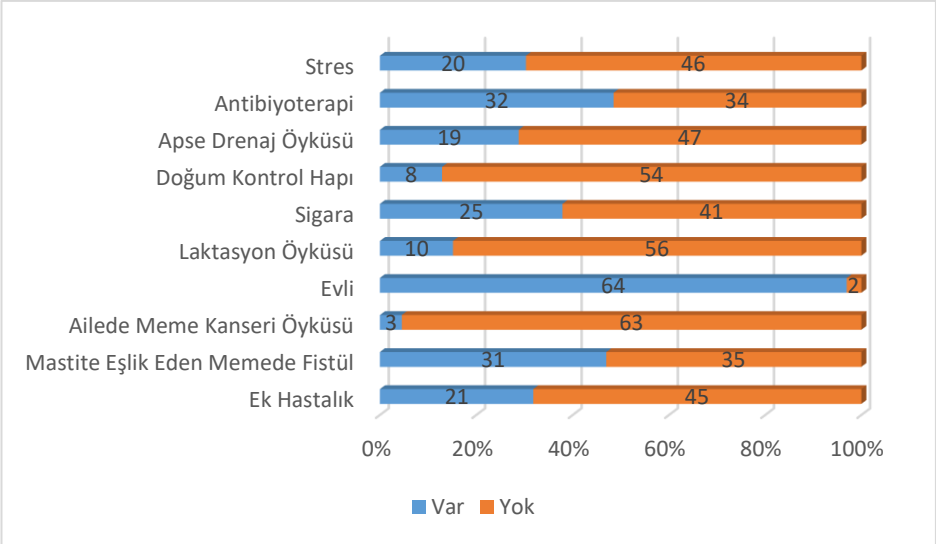
Sistemik steroid grubundaki hastaların 7(21,20%)'si, intralezyoner steroid grubundaki hastaların 1(3,00%)'i olmak üzere; hastaların 8(%12,10)'i doğum kontrol hapı kullanmaktaydı. Gruplar arası doğum kontrol hapı kullanımı istatistiklerinde anlamlı fark saptanmadı(p:0,054).

Sistemik steroid grubundaki hastaların 11(33,30%)'i, intralezyoner steroid grubundaki hastaların 8(24,20%)'i olmak üzere; hastaların 19(%28,80)'u önceki granülomatöz mastit tedavisi esnasında apse drenaj öyküsü olduğunu beyan etti. Her iki grubun geçirilmiş apse drenajı açısından istatistiksel verileri karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı(p:0,415).

Sistemik steroid grubundaki hastaların 17(51,50%)'si, intralezyoner steroid grubundaki hastaların 15(45,50%)'i olmak üzere; hastaların 32(%48,50)'si daha önceki granülomatöz mastit tedavisinde antibiyoterapi öyküsü olduğunu beyan etti. Her iki grubun önceki tedavisindeki antibiyoterapi verileri arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0,622).

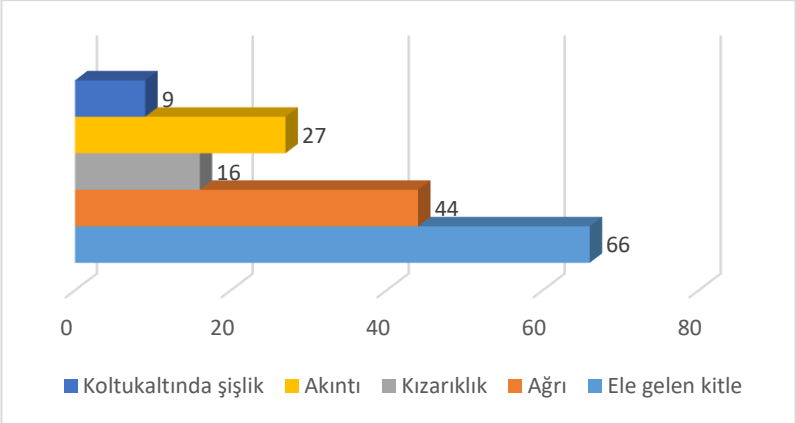
Sistemik steroid grubundaki hastaların 9(27,30%)'u, intralezyoner steroid grubundaki hastaların 11(33,30%)'i olmak üzere; hastaların 20(%30,30)'si yaşamında major stres faktörü olduğunu beyan etti(Tablo 1). Bu stres faktörü herhangi bir skala ile değerlendirilmeyip hasta beyanına dayandırıldı. Her iki grubun stres faktörü karşılaştırıldığında gruplar arası istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (p:0,982).

Anamneze dair tüm veriler Tablo 1'de özetlenmiştir.



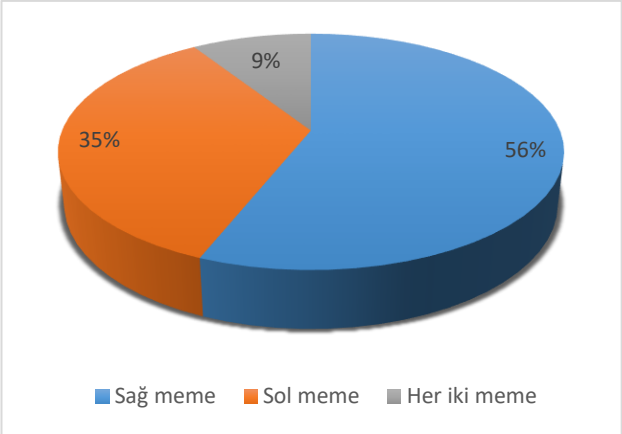
Tablo 1: Anamneze ait veriler

Hastaların en sık poliklinik başvuru semptomları memede ele gelen kitle, ağrı, kızarıklık, akıntı ve koltuk altında ele gelen şişlikti. Hastaların başvuru esnasındaki şikayetleri incelendiğinde tüm hastalarda memede ele gelen kitle şikayeti mevcuttu. 44(%66,6) hastada memede ağrı, 16(%24,2) hasta memede kızarıklık, 27(%40,9) hastada memede akıntı şikayeti mevcuttu. 9(%13,6) hastada bunlara ek aksillada ele gelen şişlik şikayeti mevcuttu(Tablo2).



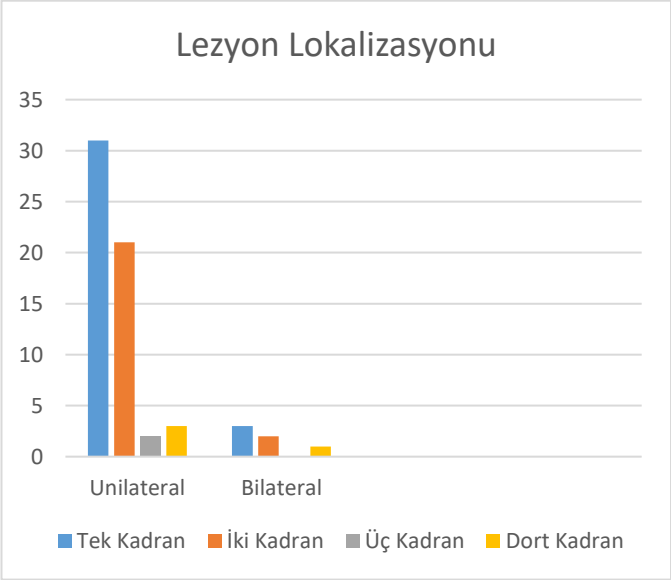
Tablo 2: Semptomlara ait veriler

Lezyonlar lokalizasyonuna göre sınıflandırıldığında; 37 hastada sağ memede, 23 hastada sol memede, 6 hastada her iki memede granülomatöz mastit tablosu mevcuttu(Tablo 3). Sistemik steroid grubundaki hastalarda 19 lezyon sağ memede, 11 lezyon sol memede ve 3 lezyon her iki memede olarak saptanmıştır. İntralezyoner steroid grubundaki hastalarda 18 lezyon sağ memede, 12 lezyon sol memede ve 3 lezyon her iki memede olarak saptanmıştır.

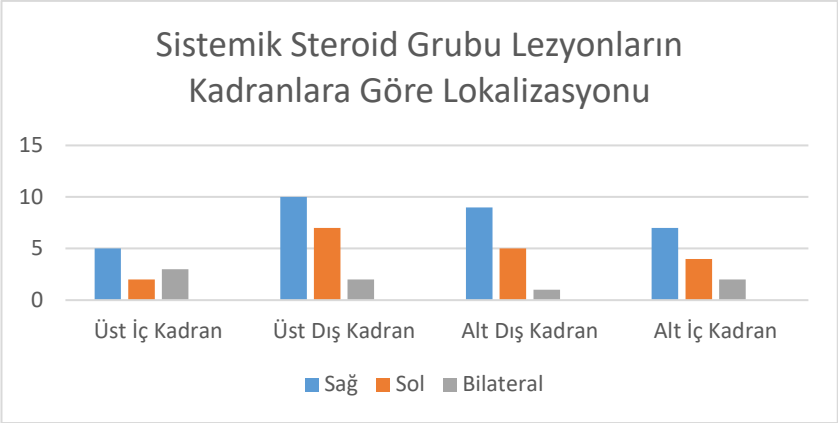


Tablo 3: Lezyonların lokalizasyonuna ait veriler

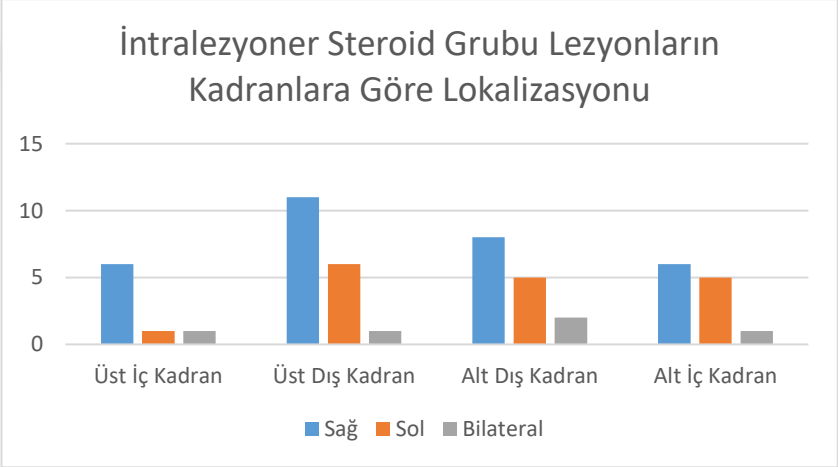
Lezyonların meme kadranlarındaki dağılımları da ayrı ayrı değerlendirildi. Her meme üst dış kadran, üst iç kadran, alt dış kadran ve alt iç kadran olmak üzere 4 parçaya bölünerek hastalığın yaygınlığı sınıflandırıldı. Unilateral mastitli hastalarda 31 lezyon memenin tek kadranında, 24 lezyon memenin iki kadranında, 2 lezyon memenin üç kadranında ve 3 lezyon memenin 4 kadranında mevcuttu. Bilateral mastitli hastalarda ise 3 lezyon memenin bir kadranında, 2 lezyon iki kadranında ve 1 lezyon dört kadranında mevcuttu(Tablo 4).



Tablo 4: Lezyonların lokalizasyonuna ait veriler



Tablo 5: Sistemik Steroid Grubu Lezyonların Kadranlara Göre Lokalizasyonu

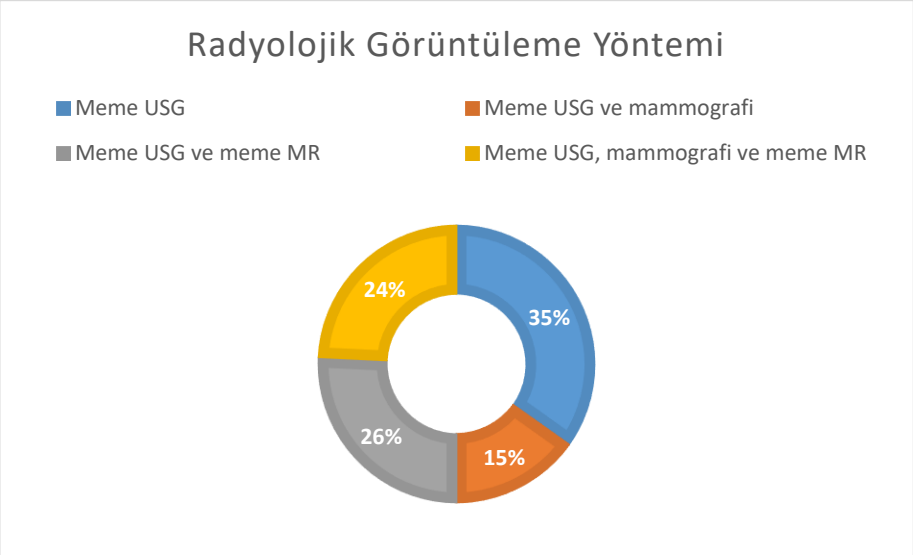


Tablo 6: İntralezyoner Steroid Grubu Lezyonların Kadranlara Göre Lokalizasyonu

Memedeki lokalizasyonuna göre gruplar genel olarak değerlendirildiğinde; üst iç kadranda 18, üst dış kadranda 37, alt dış kadranda 30, alt iç kadranda 25 bölgede hastalık raporlandı. Sistemik steroid grubunda üst iç kadranda 10, üst dış kadranda 19, alt dış kadranda 15, alt iç kadranda 13 bölgede hastalık raporlandı(Tablo 5). İntralezyoner steroid grubunda üst iç kadranda 8, üst dış kadranda 18, alt dış kadranda 15, alt iç kadranda 12 bölgede hastalık raporlandı(Tablo 6).

Her iki grubun verileri genel olarak incelendiğinde; unilateral hastalık bilateral hastalıktan daha sık görünmekteydi ve yine lezyonların kadranlara göre lokalizasyonları incelendiğinde üst dış kadrandaki lezyonların sayısı diğer kadranlara göre daha fazla olarak raporlandı. Hastalık en az üst iç kadranda raporlandı.

Radyolojik incelemede meme USG, mammografi ve meme MR görüntüleme yöntemleri kullanıldı. Literatürde ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak USG tercih edilmektedir. Bizim çalışmamızda da 66 hastanın tümüne ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak meme USG uygulandı. Hastaların 23(%34,8)'ü yalnızca meme USG ile, 10(%15,1)'u meme USG ve mammografi ile, 17(%25,7)'si meme USG ve meme MR ile ve 16(24,2)'sı meme USG, mammografi ve meme MR ile değerlendirildi. Bu görüntüleme yöntemleri hastaların yaşı ve daha önceki takiplerinde varsa çektirdiği görüntülemelere göre seçilmiştir. 40 yaşın altındaki hastalarda mammografik duyarlılık azaldığından ilk basamakta tercih edilmemiştir(Tablo 7).



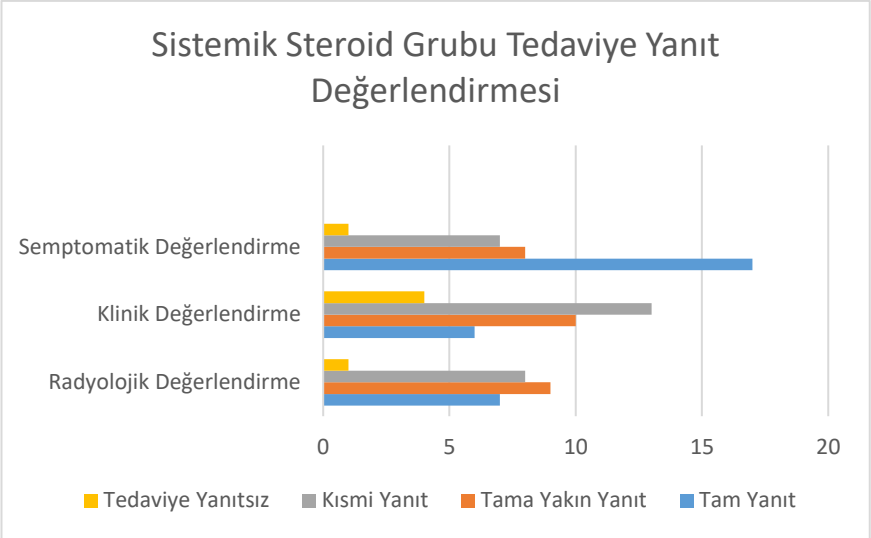
Tablo 7: Radyolojik Görüntüleme Yöntemleri

Sistemik steroid ve intralezyoner steroid tedavisinin yanıtları; semptomatik, klinik ve radyolojik olarak kategorize edilerek tedavi yanıtı değerlendirildi. Kategorik parametrelerdeki değişimin sonuçlarına göre tedaviye tam yanıt, tama yakın yanıt, kısmi yanıt ve yanıtsız olacak şekilde hastaların tedavi sonuçları sınıflandırıldı. Hastanın herhangi bir kategorideki semptom ve bulgularının hepsi tamamen kaybolduysa tedaviye tam yanıt, semptomlar ve bulgular %50'den fazla gerilemiş fakat tamamen kaybolmadıysa tama yakın yanıt, tedaviye yanıt mevcut fakat semptom ve bulgular %50'den az gerileme gösterdiyse tedaviye kısmi yanıt ve tedaviden yanıt alınamadıysa veya tedavi sonrası şikayetlerde artma gözlendiyse bu da tedaviye yanıtsız olarak kabul edildi. Radyolojik yanıt değerlendirilirken de benzer şekilde, radyolojik bulguların tamamen kaybolması tedaviye tam yanıt, radyolojik bulguların

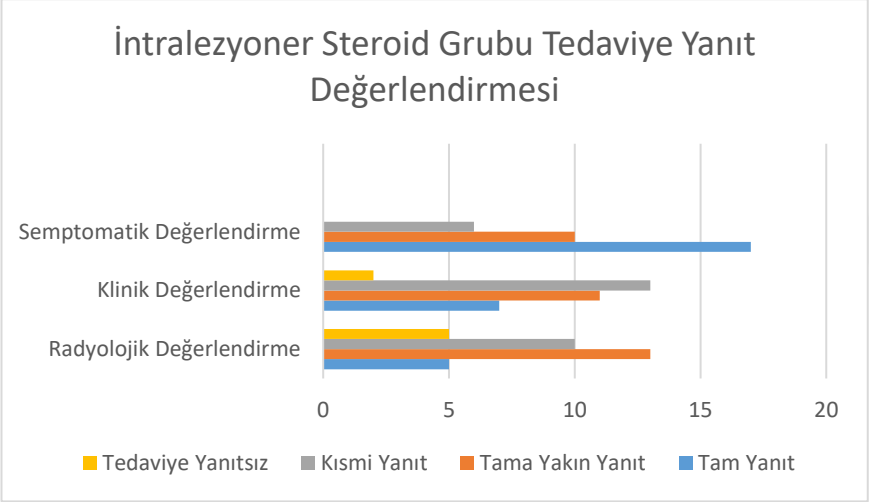
%50'sinden fazlasında azalma görülmesi fakat tamamen kaybolmaması tedaviye tama yakın yanıt, bulguların %50'den azında gerileme görülmesi kısmi yanıt ve bulgularda gerileme görülmemesi, artış görülmesi durumu tedaviye yanıtsızlık olarak değerlendirildi. Radyolojik olarak birden fazla bulgu yok ise ve tek bulgu kitlenin boyutu üzerinden tanımlanmış ise, bu parametlerler kitlenin tamamen kaybolması, kitle boyutunda %50'den fazla azalma görülmesi, kitlenin küçülmesi fakat boyutta %50'den az azalma görülmesi ve kitlenin boyutunun artması olarak benzer şekilde değerlendirildi.

	İntralezyoner Steroid		**Sistemik Steroid**		
	n	%	n	%	p
Semptomatik Değerlendirme					**0,893**
Tam Regresyon	17	51,5%	17	51,5%	1,000
Tama Yakın Regresyon	10	30,3%	8	24,2%	0,580
Kısmi Regresyon	6	18,2%	7	21,2%	0,757
Tedaviye Yanıtsızlık	0	0,0%	1	3,0%	1,000
Klinik Değerlendirme					**0,903**
Tam Regresyon	7	21,2%	6	18,2%	0,757
Tama Yakın Regresyon	11	33,3%	10	30,3%	0,792
Kısmi Regresyon	13	39,4%	13	39,4%	1,000
Tedaviye Yanıtsızlık	2	6,1%	4	12,1%	0,672
Radyolojik Değerlendirme					**0,489**
Tam Regresyon	5	15,2%	7	21,2%	0,523
Tama Yakın Regresyon	13	39,4%	9	27,3%	0,296
Kısmi Regresyon	10	30,3%	8	24,2%	0,580
Tedaviye Yanıtsızlık	5	15,2%	9	27,3%	0,228

Tablo 8: İntralezyoner Steroid – Sistemik Steroid Tedavi Sonuçlarının Karşılaştırılması



Tablo 9: Sistemik Steroid Grubu Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi



Tablo 10: İntralezyoner Steroid Grubu Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi

Tedavi sonrası semptomatik değerlendirmede sistemik steroid grubunda 17(51,5%) hastada tam regresyon, 8(24,2%) hastada tama yakın regresyon, 7(21,2%) hastada kısmi regresyon, 1(3,0%) hastada tedaviye yanıtsızlık saptanmıştır(Tablo 9). İntralezyoner steroid grubunda ise 17(51,5%) hastada tam regresyon, 10(30,3%) hastada tama yakın regresyon, 6(18,2%) hastada kısmi regresyon 0(0,0%) hastada tedaviye yanıtsızlık saptanmıştır(Tablo 10). Her iki grubun semptomatik tedavi değerlendirilmesinde ve gruplarının kendi arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(Tablo 8) (p:0,893).

Tedavi sonrası klinik değerlendirmede sistemik steroid grubunda 6(18,2%) hastada tam regresyon, 10(30,3%) hastada tama yakın regresyon, 13(39,4%) hastada kısmi regresyon, 4(12,1%) hastada tedaviye yanıtsızlık saptanmıştır(Tablo 9). İntralezyoner steroid grubunda ise 7(21,2%) hastada tam regresyon, 11(33,3%) hastada tama yakın regresyon, 13(39,4%) hastada kısmi regresyon 2(6,1%) hastada tedaviye yanıtsızlık saptanmıştır(Tablo 10). Her iki grubun semptomatik tedavi değerlendirilmesinde ve gruplarının kendi arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(Tablo 8) (p:0,903).

Tedavi sonrası radyolojik değerlendirmede sistemik steroid grubunda 7(21,2%) hastada tam regresyon, 9(27,3%) hastada tama yakın regresyon, 8(24,2%) hastada kısmi regresyon, 9(27,3%) hastada tedaviye yanıtsızlık saptanmıştır(Tablo 9). İntralezyoner steroid grubunda ise 5(15,2%) hastada tam regresyon, 13(39,4%) hastada tama yakın regresyon, 10(30,3%) hastada kısmi regresyon 5(15,2%) hastada tedaviye yanıtsızlık saptanmıştır(Tablo 10). Her iki grubun semptomatik tedavi değerlendirilmesinde ve gruplarının kendi arasındaki karşılaştırılmasında istatistiksel anlamlı fark saptanmamıştır(Tablo 8) (p:0,489).

Tüm hastaların verilerine bakıldığında; semptomatik, klinik ve radyolojik olarak tam regresyon gösteren toplam 5 hasta (%7.57) saptanmıştır. Sistemik steroid grubunda 2 hasta, intralezyoner steroid grubunda 3 hastada tüm semptomlar ve bulgular total olarek regresyon göstermiştir. Bu sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı olmasa da intralezyoner steroid grubunda tam regresyon içeren hastalar sayısal olarak daha fazlaydı. Yine tüm hastaların verileri incelendiğinde; semptomatik, klinik ve radyolojik olarak hiç yanıt alınamayan 1 hasta(1,51%) mevcuttu. Bu hasta sistemik steroid grubunda idi, intralezyoner steroid grubunda ise tedaviye total tam yanıtsız hasta bulunmamaktaydı.

Radyolojik olarak memede fistül saptanan hastaların tedaviye yanıtları, kendi gruplarındaki benzer tedaviyi almış olan fistül olmayan hastalar ile karşılaştırıldı. Sonuçlara göre sistemik steroid tedavisi uygulanan hasta grubunda semptomatik değerlendirmede fistülü olan hastalar ile fistülü olmayan hastaların sonuçları incelendiğinde, fistüllü hastaların tedaviye tam yanıt oranı fistül olmayan hastaların tedaviye tam yanıt oranından belirgin ölçüde az idi. Ayrıca yine bu grupta tedaviye

kısmi yanıtlar arasında fistül saptanan hastalar ile fistülü olmayan hastalar arasında istatistiksel anlamlı tedaviye kısmi yanıt sonucu mevcuttu(p:0,039).

İntralezyoner steroid grubunda memede fistül saptanan hastalar ile fistülü olmayan hastaların tedavi sonuçları karşılaştırıldığında; istatistiksel anlamlı fark olmamasına karşın tam regresyon, tama yakın regresyon ve kısmi regresyon hastaları arasında fistülü olmayanların tedaviye yanıtları daha iyi sonuçlanmış olarak saptandı. Benzer sonuçlar sistemik steroid grubunun geri kalan tedavi sonuçları arasında da mevcuttu. Sistemik steroid grubunda da hastaların tedavi sonuçları karşılaştırıldığında; istatistiksel anlamlı fark olmamasına karşın tam regresyon, tama yakın regresyon ve kısmi regresyon hastaları arasında fistülü olmayanların tedaviye yanıtları daha iyi sonuçlanmış olarak saptandı(Tablo 11,12).

Sistemik Steroid	**Fistül Yok**		**Fistül Var**		
	n	%	n	%	p
Semptomatik Değerlendirme					**0,072**
Tam Regresyon	9	52,9%	8	50,0%	0,866
Tama Yakın	6	35,3%	2	12,5%	0,225
Kısmi	1	5,9%	6	37,5%	0,039
Yanıtsız	1	5,9%	0	,0%	1,000
Klinik Değerlendirme					**0,629**
Tam Regresyon	4	23,5%	2	12,5%	0,656
Tama Yakın	6	35,3%	4	25,0%	0,708
Kısmi	5	29,4%	8	50,0%	0,226
Yanıtsız	2	11,8%	2	12,5%	1,000
Radyolojik Değerlendirme					**0,889**
Tam Regresyon	4	23,5%	3	18,8%	1,000
Tama Yakın	4	23,5%	5	31,3%	0,708
Kısmi	5	29,4%	3	18,8%	0,688
Yanıtsız	4	23,5%	5	31,3%	0,708

İntralezyoner Steroid	**Fistül Yok**		**Fistül Var**		
	n	%	n	%	p
Semptomatik Değerlendirme					**0,808**
Tam Regresyon	9	50,0%	8	53,3%	1,000
Tama Yakın	5	27,8%	5	33,3%	1,000
Kısmi	4	22,2%	2	13,3%	0,655
Yanıtsız	0	0,0%	0	0,0%	-
Klinik Değerlendirme					**1,000**
Tam Regresyon	4	22,2%	3	20,0%	1,000
Tama Yakın	6	33,3%	5	33,3%	1,000
Kısmi	7	38,9%	6	40,0%	0,948
Yanıtsız	1	5,6%	1	6,7%	1,000
Radyolojik Değerlendirme					**0,958**
Tam Regresyon	3	16,7%	2	13,3%	1,000
Tama Yakın	7	38,9%	6	40,0%	1,000
Kısmi	6	33,3%	4	26,7%	0,722
Yanıtsız	2	11,1%	3	20,0%	0,639

Tablo 11,12: İntralezyoner ve Sistemik Steroid Grubu Fistüllü Hastaların Tedaviye Yanıt Değerlendirmesi

Ek hastalık, laktasyon öyküsü, oral kontraseptif kullanımı, gebelik sayısı, stres faktörü gibi anamneze dair veriler ile hastalığın tedaviye yanıtı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır(p=0,568) (p=0,666).

Sigara kullanımına dair veriler incelendiğinde; sigara kullananların tedaviye tam yanıt oranı sigara kullanmayanlara göre düşük, sigara kullananların tedaviye yanıtsızlık oranı sigara kullanmayanlara göre yüksekti(p:0,03)(p:0,017)

Anamnez verilerinde önceki İGM tedavi protokolünde cerrahi eksizyon uygulanmış hastaların 3'inde operasyon sonrası geliştiği belirtilen memede fistül saptandı.

5. TARTIŞMA

İGM; genetik, hormonal, çevresel, otoimmun faktörlerin etkili olduğu düşünülmesine karşın etiyolojisi net olarak açıklığa kavuşturulamamış, nadir görülen, kronik, genellikle kendini sınırlayan benign bir hastalık olsa da bazen komplike ve tedaviye yanıtsız olabilen ve relapslarla seyredebilen inflamatuar bir meme hastalığıdır(1–7).

Kessler ve Wolloch tarafından tanımlandığı 1972 yılından bugüne hastalığın yönetimi; tanısal açıdan meme kanseri ile karışabilmesi, belirli bir tedavi algoritmasının olmaması, elimizdeki tedavi seçeneklerinin uygulanmasına rağmen bazen tedaviye yanıtsız olabilmesi veya nüks etmesi ile zorlayıcı olabilmektedir(8).

İGM'nin gerçek prevelansı tam olarak hesaplanamadığından bilinememektedir. Literatürde her ırkta hastalık gözlemlense de; İspanya, Fransa, Asya, Türkiye, Ürdün, Arabistan, Malezya ve Çin'de daha sık görüldüğüne dair yayınlar mevcuttur(11,87). Çalışmamızda yer alan hastaların hepsinin Türk vatandaşı olması literatürü destekleyen bulgulardandır.

Nadir görülen tanı, takip ve tedavi süreçlerinin zorlayıcı olmasından dolayı İGM üzerine literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Literatürdeki mevcut çalışmaların da büyük çoğunluğu retrospektif ve vaka sayısı açısından kısıtlı çalışmalardan oluşmaktadır. Literatürdeki mevcut çalışmalar incelendiğinde en uzun süreli çalışma Al-Khaffaf ve arkadaşları tarafından yapılmış 25 yıllık ve 133 vakalık retrospektif çalışmadır(2). Seo ve arkadaşlarının yapmış olduğu 10 yıllık ve 68 vakalık retrospektif çalışmada granülomatöz mastiti tanısal ve terapötik olarak değerlendirmiştir(88). Larsen ve arkadaşlarının yapmış olduğu 8 yıllık ve 54 vakalık retrospektif çalışma granülomatöz mastiti radyolojik, tanısal ve terapötik olarak değerlendirmiştir(7). Kok ve arkadaşları yapmış olduğu 12 yıllık 43 vakalık çalışmada granülomatöz mastiti cerrahi sonrası nüks açısından değerlendirmiştir(89). Erözgen ve arkadaşları yapmış olduğu 5 yıllık ve 33 vakalık çalışmada granülomatöz mastitte tedavi modaliteleri ve zamanlamasını değerlendirmiştir(90). Aksoy ve arkadaşları yapmış olduğu 10 yıllık ve 19 vakalık çalışmada garanülomatöz mastitin cerrahi tedavi sonuçlarını değerlendirmiştir(91). Gürleyik ve arkadaşları yapmış olduğu 5 yıllık ve

19 vakalık çalışmada granülomatöz mastitte medikal ve cerrahi tedavi seçenekleri değerlendirilmiştir(84). Toktas ve arkadaşları yapmış olduğu 3 yıllık ve 78 vakalık seride komplike olmayan granülomatöz mastitte kombine intralezyoner ve topikal steroid tedavisini karşılaştırmıştır(92). Kim ve arkadaşları yapmış olduğu 4 yıllık ve 30 vakalık çalışmada granülomatöz mastitte USG eşliğinde intralezyoner steroid tedavisini değerlendirmiştir(82). Literatür incelendiğinde nüks veya tedaviye yanıtsız granülomatöz mastitlere yönelik yapılmış bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamız prospektif olması, vaka sayıları literatür ile karşılaştırıldığında geniş sayılabilecek bir gruba denk gelmesi, çalışma popülasyonumuz üzerine literatürde yapılmış başka çalışma bulunmaması, çalışmadaki alternatif yeni tedavi modalitesi protokolü sunumundan dolayı literatürde eşsiz, öncül ve ilktir.

Literatürde hastalığın en sık genç-orta yaş kadınlarda görüldüğüne dair makaleler mevcuttur. Michael-Co ve arkadaşları ile Prasad ve arkadaşları; çalışmalarında hastalığın yaş ortalamasını 33 saptanmıştır(93,94). Azlina A. F. ve arkadaşlarının çalışmalarında hastaların yaş ortalaması 36.5 saptanmıştır(95). Dursun ve arkadaşlarını çalışmalarında yaş ortalaması 37 saptanmıştır(96). Bizim çalışmamızda da hastaların yaş ortalaması 36,0±6,4 olarak saptandı. Yaş ile ilgili bulgularımız literatür ile uyumludur.

İGM'nin etiyolojisi net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Sigara, oral kontraseptif ajanlar etiyolojik bir faktör olarak incelenmiş bazı çalışmalarda İGM ile ilişkili olabileceği öne sürülmüş fakat literatürdeki diğer çalışmalarda idiyopatik granülomatöz mastit ile ilişkilendirilememiştir(10–14). Çalışmamızda sigara kullanımının tedavi başarısını olumsuz yönde etkilediği saptanmıştır. Bu bulgu literatürde mevcut olan az sayıda çalışmayı desteklemektedir.

Literatürde hastaların en sık başvuru semptomları memede ele gelen kitle, ağrı, şişlik, kızarıklık, akıntı, koltukaltında ele gelen şişlik olarak belirtilmiştir(90). Bizim çalışmamızda hastalar en sık memede ağrısız kitle semptomu ile polikliniğimize başvurmuştur. Bunun hastanın daha önceki granülomatöz mastit tanısı ve tedavisi uygulandığı zamandan kalma alışkanlıklarla analjezi kullanımına bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

İGM genellikle unilateral olarak görülde de bilateral olarak da görülebilmektedir. Pandey ve arkadaşlarının 49 vakalık serisinde 47 hastada(%96) unilateral, 2 hastada(%4) bilateral tutulum saptanmıştır(61). Oran ve arkadaşlarının 46 vakalık serisinde 45(%97,8) hastada unilateral, 1 hastada(%2,2) bilateral tutulum saptanmıştır(14). Bizim çalışmamızda 60 hastada(%90,9) unilateral, 6 hastada(%9,09) bilateral tutulum mevcuttur. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

Klinik değerlendirmede en sık saptanan bulgular; ağrısız düzensiz sınırlı kitle, palpasyonla ağrı, memede şekil bozuklukları, meme başı çekintisi, inflamasyona sekonder hiperemi, palpabl lenfadenopati, deride ülserasyon, fistülizasyona sekonder akıntı ve cilt bulguları olarak saptanmıştır. Yüksek heterojenite nedeniyle veriler arasında istatistiksel anlamlı sonuç değerlendirilmesi yapılamamıştır.

Radyolojik değerlendirmedeki bulguların hiçbirisi İGM'ye spesifik olmamakla beraber mammografi, meme USG ve meme MR tanıda ve takipte yardımcı görüntüleme yöntemlerindendir(20). Literatürde USG ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak tanımlanmıştır(7,67). Çalışmamızda 66 hastanın hepsine ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak meme USG çekilmiştir. Çalışmamızda 23 hastada yalnızca meme USG ile, 10 hastada meme USG ve mammografi ile, 17 hastada meme USG ve meme MR ile ve 16 hastada meme USG, mammografi ve meme MR ile değerlendirme yapılmıştır. Bu görüntüleme yöntemleri hastaların yaşı ve daha önceki takiplerinde varsa çektirdiği görüntülemelere göre seçilmiştir. 40 yaşın altındaki hastalarda mammografik duyarlılık azaldığından ilk basamakta tercih edilmemiştir. Değerlendirmemize göre meme USG; hızlı, pratik, radyoaktif ışın içermeyen ve kolaylıkla uygulanabilen ilk basamak görüntüleme yaklaşımı olarak kullanılmalıdır. Fakat USG değerlendirmesi esnasında enflamasyona sekonder memedeki bulguların baskılanabileceği ve değerlendirmenin suboptimal olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyuluyorsa hasta bazlı değerlendirme ile seçim yapılmalıdır.

İGM'nin kesin tanısı histopatolojik verifikasyon sonucu konulmaktadır. Ayrıca diğer granülomatöz hastalıkların ve malignitenin ekartasyonu tanı konulması aşamasında çok önemlidir. Bizim çalışma popülasyonumuz nüks veya tedaviye

yanıtsız granülomatöz mastit hastaları olduğundan hastalar mastit tanısı verifiye edilmiş olarak çalışmaya dahil edildi ve tanısal açıdan ek bir zorlukla karşılaşılmadı.

Etiyolojisi net olarak açıklığa kavuşturulamadığından dolayı, İGM tedavi protokolleri genellikle vaka takdimleri veya küçük grup çalışmaları üzerinde uygulanmış birçok değişken algoritma içermektedir ve İGM'nin optimal tedavi protokolü hakkında kesin bir görüş birliği mevcut değildir. Tedavi algoritmaları; hastalığın ciddiyeti, hastanın genel sağlık kondisyonu ve komorbiditesi, cerrahın deneyimi gibi birçok faktöre bağlı olarak değişkenlik gösterebilir(14–18). Tüm bu tedavi algoritmaları optimal olarak uygulansa bile %20-50 arasında tedaviye yanıtsızlık veya nüks görülebilmektedir(16,19,20). Nüks ile sonuçlanan hastalara yönelik ise literatürde herhangi bir tedavi protokolü veya nüks hastalar ile ilgili yayımlanmış bir çalışma bulunmamaktadır. Bunun birçok sebebi olabilir fakat bu durum; zaten nadir görülen bir hastalığın nükslerinin daha nadir görülmesi ve uzun tedavi süreci sonucunda nüks veya tedaviye yanıtsızlık görülen hastaların doktorlarını değiştirmek istemesi ve uzun süreli takibe alınmasının mümkün olmamasından kaynaklanabilir. Ayrıca nüks veya tedaviye yanıtsız vakalarda optimal bir tedavi protokolü literatürde mevcut olmadığından, hastalığın tanısal aşamasında uygulanan tedavi yöntemleri çoğu nüks veya tedaviye yanıtsız hastada tekrar uygulanmaktadır. İlk tedavisinden fayda göremeyen hasta ise tedaviye inancını yitirmekte ve oral tedavi protokollerini aksatmaktadır. Bu da kendi içerisinde bir kısır döngüye yol açmaktadır. Tedavi protokolleri uygulanırken kullanılan ilaçların yan etkilerinden kaynaklı da tedavi rejimleri tamamlanamadan sonlandırılmak zorunda kalınabilir.

Literatürdeki tedavi protokollerini kısaca özetlemek gerekirse ilk yaklaşımda semptomatik ve konservatif tedavi uygulanmaktadır. Bunun yanında apse mevcut ise drenaj, enfeksiyon enflamasyon bulguları mevcut ise antibiyoterapi ve analjezi tedavide genellikle tercih edilen yaklaşımdır. Konservatif ve semptomatik tedaviyle regrese olmayan veya komplike vakalarda ise sistemik steroid, metotreksat ve cerrahi eksizyon tedaviye cerrrahın tercihine göre hasta bazlı değerlendirilerek uygulanmaktadır.

Sistemik steroid ve metotreksat tedavileri, literatürdeki çalışmalarda etkinliği kanıtlanmış, minimal invaziv ve güncel algoritmalarda uygulanan tedavi

yöntemlerindendir. Fakat bu tedavi yöntemlerinde komorbiditesi olan veya yan etki gelişen hastalarda tedavi protokolüne devam etmek bazen mümkün olamayabilir veya hastalara tedavi öncesi aydınlatılmış bilgilendirme yapılması esnasında hastalar bu yan etkilerden kaçınma amaçlı tedavi protokollerinin uygulanmasını istemeyebilmektedir(81,82). Sistemik steroid ve metotreksat tedavisinin bir dezavantajı da tedavilerin hemen kesilememesi ve yavaş yavaş doz azaltılması gerekliliğidir.

Cerrahi eksizyon; tedavi sonrası gelişen yavaş yara iyileşme süreci, medikal tedaviye göre cerrahi tedavinin nüks ve tedavi yanıtlarında belirgin üstünlüğünün olmaması ve cerrahinin fistül oluşumunu arttırdığı ile ilgili literatürdeki bazı çalışmalar nedeniyle çok tercih edilmemektedir(84–86). Bizim çalışmamızda da daha önceden cerrahi eksizyon uygulanmış 3 hastanın anamnezinden operasyon sonrası fistül gelişimi saptanmıştır. Bu sonuç literatürdeki verileri desteklemektedir.

Çalışmamızda tedaviye yeterli yanıt alınamamış veya nüks hastalarda yeni bir tedavi protokolü geliştirmeyi planlarken tüm bu parametreleri göz önünde bulundurarak sistemik steroidin yan etkilerinden kaçınmayı, aynı zamanda da steroidin iyileştirici etkilerinden faydalanabilmeyi amaçladık. Ayrıca hastaların tedaviye uyumunu artırmak açısından her gün, her hafta, günde birden çok doz uygulanması yerine daha az sıklıkta ve aynı etkiyi yaratabilecek standart dozların uygulanabileceği bir yöntem geliştirmeyi amaçladık. Doz azaltılmasına gerek duyulmadan kesilebilecek lokal etkili uygulanabilecek tedavi yöntemlerini değerlendirdik. Bu etkinin de en iyi intralezyoner ve lezyon çevresine uygulanan, oral tedaviye göre daha potent dozlarda steroidle olabileceğini düşündük.

Toktaş ve arkadaşları 78 vakalık çalışmasında; non-komplike granülomatöz mastitli hastaları iki gruba ayırmış, birinci gruba kombine intralezyoner ve topikal steroid tedavisi uygulayarak sonuçları sistemik steroid tedavisi uygulanan ikinci grupla karşılaştırmıştır. Her iki grubun tedaviye yanıtını değerlendirmiş ve birinci grubun tedavi yanıtlarının daha yüksek, nüks oranlarının daha düşük, cerrahi tedaviye gereksiniminin daha az olduğunu belirtmiştir. İkinci grubun ise sistemik steroide bağlı yan etkilerinin daha yüksek olduğunu göstermiştir. Bu çalışmada intralezyoner steroid preperatı olarak triamcinolone acetonide kullanılmıştır(92).

Yıldırım ve arkadaşları 36 vakalık çalışmasında; intralezyoner ve sistemik steroid tedavisini karşılaştırmış ve tedavi başarı oranlarını eşit olarak değerlendirmiştir ve sistemik steroidin yan etkilerine rastlanmamasını bu tedavinin üstünlüğü olarak belirtmiştir. Bu çalışmada da intralezyoner steroid preperatı olarak triamcinolone acetonide kullanılmıştır(97).

Alper ve arkadaşları 28 vakalık çalışmasında USG eşliğinde lokal anestezik ve metilprednisolone preperatını intralezyoner tedavi protokolü olarak uygulamış ve bu tedavinin efektif ve güvenli olduğunu belirtmiştir(98).

Çalışmamızda intralezyoner steroid preperatı olarak metilprednisolone kullanmayı tercih ettik. Bunun sebebi sistemik steroid grubunda oral olarak uyguladığımız preperat prednol olduğu için aynı etken maddesini uygulamak istememizdi. Literatürde intralezyoner steroid tedavi uygulamalarında metilprednisolone ve triamcinolone acetonide preperatlarının karşılaştırıldığı başka çalışmalarda her ikisinin etkinliğinin benzer olduğu belirtilmiştir(99).

Çalışmamızın sonuçları değerlendirildiğinde nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış granülomatöz mastitli hastalarda sistemik steroid ve intralezyoner steroid tedavisinin etkinliği istatistiksel olarak karşılaştırılmış ve tedavi sonuçları benzer olarak bulunmuştur. Buradan intralezyoner steroid tedavisinin, sistemik steroid tedavisi kadar efektif ve etkin olduğu sonucuna varmaktayız. Ayrıca intralezyoner steroid tedavisinin sistemik steroid tedavisine göre bazı avantajları olduğunu düşünmekteyiz. Bundardan ilki ve en önemlisi; steroidin sistemik olarak uygulandığında ortaya çıkabilen yan etkilerin lokal bir tedavi yöntemi olan intralezyoner tedavide ortaya çıkmamasıdır. İkincisi sistemik steroid tedavisinin düzenli olarak uygulanması ve bu uygulamanın kontrolü doğal olarak hastaya bağlı olarak değişmektedir. Hastalar bazen ilaç dozunu atlayabilmekte, ilacı yanlış eksik veya fazla kullanabilmektedir. İntralezyoner tedavide dozu cerrah belirlediğinden ve tek seferde uyguladığından hem istenilen dozda standart etki elde edilmekte, hem de doz atlanılması yanlış ilaç kullanımı vb. gibi durumların önüne geçilmektedir. Üçüncüsü hastalar her gün ilaç kullanmamakta, iki haftada bir standart uygulama ile daha konforlu bir yaşam sürmektedir. Dördüncüsü sistemik steroid tedavisi sonlandığında doz azaltılarak kesilmesi gerekmektedir ve bu süreçte yine tedavi süreci

hasta bazlı kesintiye uğrayabilmektedir. İntralezyoner steroid tedavisinde dozun azaltılarak kesilmesine gerek yoktur. Tedavi sonuçlarının benzer başarı oranlarına sahip olduğu düşünüldüğünde, tüm bu faktörler nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış olguda intralezyoner steroid tedavisinin etkin, güvenilir, uygun ve tercih edilebilir bir tedavi yöntemi olduğunu göstermektedir. Biz de rutin pratiğimizde nüks veya tedaviye yeterli yanıt granülomatöz mastitlerde intralezyoner steroid tedavisinin alternatif bir tedavi yöntemi olarak uygulanabileceğini önermekteyiz.

6. SONUÇ

Nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış granülomatöz mastitli hastalarda, sistemik steroid ve intralezyoner steroid tedavisinin benzer başarı oranlarına sahip olduğu, intralezyoner steroid tedavisinde; steroidin sistemik yan etkilerinin ortaya çıkmaması, doz ayarlamasının standart, etkin ve doktor kontrolünde kolaylıkla yapılabilmesi, ilacın kesilmesi esnasında doz azaltımına ihtiyaç duyulmaması, uygulama ve takip kolaylığı nedeniyle bu tedavinin iyi bir alternatif olduğunu düşünmekteyiz.

Nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış granülomatöz mastitli hastalarda sigara kullanımının tedavi başarısını olumsuz yönde etkilediğini, bu nedenle tedavi sırasında hastaların sigara kullanımını bırakması gerektiğini düşünmekteyiz.

Nüks veya tedaviye yeterli yanıt alınamamış granülomatöz mastitli hastalarla ilgili literatürdeki çalışmaların artmasıyla daha kesin sonuçlar elde edilebileceğini düşünmekteyiz.

7. KAYNAKLAR

1. Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, Chetty U. Granulomatous lobular mastitis. J Clin Pathol. 40(5):535 1987;7.

2. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic Granulomatous Mastitis: A 25-Year Experience. J Am Coll Surg. Şubat 2008;206(2):269-73.

3. Maffini F, Baldini F, Bassi F, Luini A, Viale G. Systemic therapy as a first choice treatment for idiopathic granulomatous mastitis. J Cutan Pathol. Haziran 2009;36(6):689-91.

4. 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. Aralık 2007;4(1):21.

5. Neel A, Hello M, Cottereau A, Graveleau J, De Faucal P, Costedoat-Chalumeau N, vd. Long-term outcome in idiopathic granulomatous mastitis: a western multicentre study. QJM. 01 Mayıs 2013;106(5):433-41.

6. Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, Benveniste AP. Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. Breast Cancer Res Treat. Ekim 2018;171(3):527-34.

7. Larsen LJH, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous Lobular Mastitis: Imaging, Diagnosis, and Treatment. Am J Roentgenol. Ağustos 2009;193(2):574-81.

8. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous Mastitis: A Lesion Clinically Simulating Carcinoma. Am J Clin Pathol. 01 Aralık 1972;58(6):642-6.

9. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol. Ağustos 2001;97(2):260-2.

10. Yabanoğlu H, Çolakoğlu T, Belli S, Aytac HO, Bolat FA, Pourbagher A, vd. A Comparative Study of Conservative versus Surgical Treatment Protocols for 77 Patients with Idiopathic Granulomatous Mastitis. Breast J. Temmuz 2015;21(4):363-9.

11. Altintoprak F. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. World J Clin Cases. 2014;2(12):852.

12. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Time to Avoid Unnecessary Mastectomies. Breast J. Temmuz 2004;10(4):318-22.

13. Altintoprak F, Karakece E, Kivilcim T, Dikicier E, Cakmak G, Celebi F, vd. Idiopathic Granulomatous Mastitis: An Autoimmune Disease? Sci World J. 2013;2013:1-5.

14. Oran EŞ, Gürdal SÖ, Yankol Y, Öznur M, Calay Z, Tunacı M, vd. Management of Idiopathic Granulomatous Mastitis Diagnosed by Core Biopsy: A Retrospective Multicenter Study. Breast J. Temmuz 2013;19(4):411-8.

15. Mizrakli T, Velidedeoglu M, Yemisen M, Mete B, Kilic F, Yilmaz H, vd. Corticosteroid treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis to avoid unnecessary surgery. Surg Today. Nisan 2015;45(4):457-65.

16. Joseph KA, Luu X, Mor A. Granulomatous Mastitis: A New York Public Hospital Experience. Ann Surg Oncol. Aralık 2014;21(13):4159-63.

17. Kiyak G, Dumlu EG, Kilinc I, Tokaç M, Akbaba S, Gurer A, vd. Management of idiopathic granulomatous mastitis: dilemmas in diagnosis and treatment. BMC Surg. Aralık 2014;14(1):66.

18. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Heterogeneous Disease with Variable Clinical Presentation. World J Surg. 13 Temmuz 2007;31(8):1677-81.

19. Lai ECH, Chan WC, Ma TKF, Tang APY, Poon CSP, Leong HT. The Role of Conservative Treatment in Idiopathic Granulomatous Mastitis. Breast J. Kasım 2005;11(6):454-6.

20. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, Khoury ME, David J, Labelle M, vd. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. Eur J Radiol. Nisan 2013;82(4):e165-75.

21. Breasted JH. The Edwin Smith Surgical Papyrus, University of Chicago Press. 1930;

22. Halsted WS. The results of operations for the cure of cancer of the breast performed at the John Hopkins Hospital from June, 1889, to January, 1984. Ann Surg. 1984;20(5):497-555.

23. Brunicardi F, Andersen D. Schwartz's Principles of Surgery. 11th edition. New York: McGraw-Hill; 2018.

24. Gusterson BA, Stein T. Human breast development. J Mammary Gland Biol Neoplasia. Nisan 2000;23(5):567-73.

25. Cunha GR, Hom YK. Role of mesenchymal-epithelial interactions in mammary gland development. J Mammary Gland Biol Neoplasia. Ocak 1996;1(1):21-35.

26. Robinson GW. Identification of signaling pathways in early mammary gland development by mouse genetics. Breast Cancer Res. Haziran 2004;6(3):105.

7. Chen H, Sukumar S. Role of Homeobox Genes in Normal Mammary Gland Development and Breast Tumorigenesis. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2003;17.

28. Lewis MT. Homeobox genes in mammary gland development and neoplasia. Breast Cancer Res. Haziran 2000;2(3):158.

9. Chiquet-Ehrismann R, Mackie EJ, Pearson CA, Sakakura T. Tenascin: an extracellular matrix protein involved in tissue interactions during fetal development and oncogenesis. Cell. Ekim 1986;47(1):131-9.

30. Lewis MT, Veltmaat JM. Next Stop, the Twilight Zone: Hedgehog Network Regulation of Mammary Gland Development. J Mammary Gland Biol Neoplasia. Nisan 2004;9(2):165-81.

31. Robinson GW, Karpf ABC, Kratochwil K. Regulation of Mammary Gland Development by Tissue Interaction. J Mammary Gland Biol Neoplasia. Ocak 1999;

32. Wilde CJ. <i>The Mammary Gland: Development, Regulation and Function,M. C. Neville, C. W. Daniel. Q J Exp Physiol. 07 Mart 1989;74(2):228-228.

33. Osin PP, Anbazhagan R, Bartkova J, Nathan B, Gusterson BA. Breast development gives insights into breast disease. Histopathology. Eylül 1998;33(3):275-83.

34. Carlson BM. Human Embryology and Developmental Biology. Sixth edition. St. Louis, Missouri: Elsevier; 2019. 480 s.

35. Sadler TW, Langman J. Langman's Medical Embryology. 14th edition. Baltimore: Lippincott Williams & Wilkins; 1963. 409 s.

36. Schoenwolf GC, Bleyl SB, Brauer PR, Francis-West PH. Larsen's Human Embryology. 5th edition. Philadelphia, PA: Churchill Livingstone; 2015. 554 s.

37. Mescher AL. Junqueira's Basic Histology: Text and Atlas. C. 15th edition. McGraw-Hill Education; 2020.

38. Drake RL. Gray's Anatomy for Students. 4th edition. Philadelphia, MO: Elsevier; 2019.

9. Kirby I. Bland, Edward M. Copeland, V. Suzanne Klimberg, William J Gradishar. The Breast Comprehensive Management of Benign and Malignant Diseases. 5th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2018.

40. Netter FH. Atlas of Human Anatomy. 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier Health Sciences; 2019.

41. Paulsen F, Waschke J. Sobotta, Atlas of Anatomy. 16th edition. Munich, Germany: Elsevier; 2018.

42. Jatoi I, Kaufmann M, Petit JY. Atlas of Breast Surgery. Berlin: Springer; 2006. 133 s.

43. Harris JR, editör. Diseases of the Breast. Fifth edition. Philadelphia: Wolters Kluwer; 2014. 1196 s.

44. Skandalakis LJ, editör. Surgical Anatomy and Technique: A Pocket Manual [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2021 [a.yer 17 Mayıs 2022]. Erişim adresi: https://link.springer.com/10.1007/978-3-030-51313-9

45. Sabel MS. Surgical Foundations: Essentials of Breast Surgery. Philadelphia, PA: Mosby/Elsevier; 2009. 349 s. (Surgical foundations series).

46. Patey DH. A review of 146 cases of carcinoma of the breast operated on between 1930 and 1943. Br J Cancer. Haziran 1967;21(2):260-9.

47. Rosse C. Hollinshead's Textbook of Anatomy. Lippincott Williams Wilkins. 1985;938.

48. Bland KI, Klimberg VS, editörler. Breast Surgery. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins; 2011. 555 s. (Master techniques in general surgery).

49. Petrek JA, Michele Blackwood M. Axillary dissection: Current practice and technique. Curr Probl Surg. Nisan 1995;32(4):257-323.

50. Ung O, Tan M, Chua B, Barraclough B. Complete Axillary Dissection: a Technique that still has revelance in contemporary management of Breast Cancer. ANZ J Surg. Haziran 2006;76(6):518-21.

51. Hultborn KA, Larsson LG, Ragnhult I. The Lymph Drainage from the Breast to the Axillary and Parasternal Lymph Nodes, Studied with the Aid of Colloidal Au198. Acta Radiol. Ocak 1955;43(1):52-64.

52. Byrd DR, Dunnwald LK, Mankoff DA, Anderson BO, Moe RE, Yeung RS, vd. Internal Mammary Lymph Node Drainage Patterns in Patients With Breast Cancer Documented by Breast Lymphoscintigraphy. Ann Surg Oncol. 2001;8(3):7.

53. Morton DL, Wen DR, Wong JH, Economou JS, Cagle LA, Storm FK, vd. Technical Details of Intraoperative Lymphatic Mapping for Early Stage Melanoma. Arch Surg. 01 Nisan 1992;127(4):392-9.

54. Surgical Anatomy. Vols. 1 and 2. Fifth edition. By B. J. Anson, M.A., Ph.D. (Med. Sc.), Chicago, and C. B. McVay, Ph.D., M.D., F.A.C.S., South Dakota. 10⅕ × 7⅕ in. Pp. 1282 + xl. Illlustrated. 1971. London: W. B. Saunders Company Ltd. £19.15. Br J Surg. 07 Aralık 2005;59(1):82-3.

55. Gray JH. The relation of lymphatic vessels to the spread of cancer. Br J Surg. 06 Aralık 2005;26(103):462-95.

56. Cody HS. Rotter's node metastases. Therapeutic and prognostic considerations in early breast carcinoma. Ann Surg . 1984;5.

57. Kalimuthu R, Yegiyants SS, Brenzek C. Anatomy of the Breast, Axilla, and Chest Wall. Içinde: Riker AI, editör. Breast Disease [Internet]. New York, NY: Springer New York; 2015 [a.yer 27 Mayıs 2022]. s. 1-22. Erişim adresi: http://link.springer.com/10.1007/978-1-4939-1145-5_1

58. Moore KL, Dalley IAF, Agur AMR. Clinically Oriented Anatomy. Wolters Kluwer. 2018;8th edition:2788.

59. Lemaine V, Simmons PS. The adolescent female: Breast and reproductive embryology and anatomy. Clin Anat. Ocak 2013;26(1):22-8.

60. Fletcher A, Magrath I, Riddell R, Talbot I. Granulomatous mastitis: a report of seven cases. J Clin Pathol. 01 Eylül 1982;35(9):941-5.

61. Pandey TS, Mackinnon JC, Bressler L, Millar A, Marcus EE, Ganschow PS. Idiopathic Granulomatous Mastitis-A Prospective Study of 49 Women and Treatment Outcomes with Steroid Therapy. Breast J. Mayıs 2014;20(3):258-66.

62. Tauch A, Fernández-Natal I, Soriano F. A microbiological and clinical review on Corynebacterium kroppenstedtii. Int J Infect Dis. Temmuz 2016;48:33-9.

63. Troxell ML, Gordon NT, Doggett JS, Ballard M, Vetto JT, Pommier RF, vd. Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis: Association With Gram-Positive Bacilli and *Corynebacterium*. Am J Clin Pathol. Mayıs 2016;145(5):635-45.

64. Dobinson HC, Anderson TP, Chambers ST, Doogue MP, Seaward L, Werno AM. Antimicrobial Treatment Options for Granulomatous Mastitis Caused by Corynebacterium Species. Richter SS, editör. J Clin Microbiol. Eylül 2015;53(9):2895-9.

65. Johnstone KJ, Robson J, Cherian SG, Wan Sai Cheong J, Kerr K, Bligh JF. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis associated with Corynebacterium including Corynebacterium kroppenstedtii. Pathology (Phila). Haziran 2017;49(4):405-12.

57. Wong SCY, Poon RWS, Chen JHK, Tse H, Lo JYC, Ng TK, vd. Corynebacterium kroppenstedtii Is an Emerging Cause of Mastitis Especially in Patients With Psychiatric Illness on Antipsychotic Medication. Open Forum Infect Dis. 01 Nisan 2017;4(2):ofx096.

67. Akcan A, Akyıldız H, Deneme MA, Akgun H, Arıtas Y. Granulomatous Lobular Mastitis: A Complex Diagnostic and Therapeutic Problem. World J Surg. Ağustos 2006;30(8):1403-9.

68. Koksal H. The Clinical Utility of Autoantibodies in Patients with Idiopathic Granulomatous Mastitis. J Invest Surg. 01 Şubat 2022;35(2):325-9.

69. Bouton ME, Jayaram L, O'Neill PJ, Hsu CH, Komenaka IK. Management of idiopathic granulomatous mastitis with observation. Am J Surg. Ağustos 2015;210(2):258-62.

70. Davis J, Cocco D, Matz S, Hsu CH, Brown MJ, Lee J, vd. Re-evaluating if observation continues to be the best management of idiopathic granulomatous mastitis. Surgery. Aralık 2019;166(6):1176-80.

71. Zhou F, Liu L, Liu L, Yu L, Wang F, Xiang Y, vd. Comparison of Conservative versus Surgical Treatment Protocols in Treating Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Meta-Analysis. Breast Care. 2020;15(4):415-20.

72. Ammari FF, Yaghan RJ. Periductal mastitis. Clinical characteristics and outcome. Saudi Med J. Temmuz 2002;4.

73. Bundred NJ, Dixon JMJ, Lumsden AB, Radford D, Hood J, Miles RS, vd. Are the lesions of duct ectasia sterile? Br J Surg. 08 Aralık 2005;72(10):844-5.

74. Schäfer P, Fürrer C, Mermillod B. An Association of Cigarette Smoking with Recurrent Subareolar Breast Abscess. Int J Epidemiol. 1988;17(4):810-3.

75. Yukawa M, Watatani M, Isono S, Fujiwara Y, Tsujie M, Kitani K, vd. Management of Granulomatous Mastitis: A Series of 13 Patients Who Were Evaluated for Treatment Without Corticosteroids. Int Surg. 01 Mayıs 2015;100(5):774-82.

76. Kehribar DY, Duran TI, Polat AK, Ozgen M. Effectiveness of Methotrexate in Idiopathic Granulomatous Mastitis Treatment. Am J Med Sci. Kasım 2020;360(5):560-5.

77. Postolova A, Troxell ML, Wapnir IL, Genovese MC. Methotrexate in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. J Rheumatol. 01 Haziran 2020;47(6):924-7.

78. Sheybani F, Sarvghad M, Naderi H, Gharib M. Treatment for and Clinical Characteristics of Granulomatous Mastitis. Obstet Gynecol. Nisan 2015;125(4):801-7.

79. Akbulut S, Arikanoglu Z, Senol A, Sogutcu N, Basbug M, Yeniaras E, vd. Is methotrexate an acceptable treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis? Arch Gynecol Obstet. Kasım 2011;284(5):1189-95.

80. 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. 21 Mayıs 2010;31(1):57-60.

81. Altintoprak F, Kivilcim T, Yalkin O, Uzunoglu Y, Kahyaoglu Z, Dilek ON. Topical Steroids Are Effective in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. World J Surg. Kasım 2015;39(11):2718-23.

82. Kim BS, Koo BY, Eom TI. Usefulness of Ultrasound-guided Intralesional Steroid Injection in Management of Idiopathic Granulomatous Mastitis. 2016;3(2):6.

83. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the Management of Idiopathic Granulomatous Mastitis: Review of 108 Published Cases and Report of Four Cases: Medical Approach to IGM. Breast J. Kasım 2011;17(6):661-8.

84. 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.

85. Karanlik H, Ozgur I, Simsek S, Fathalizadeh A, Tukenmez M, Sahin D, vd. Can Steroids plus Surgery Become a First-Line Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis? Breast Care. 2014;9(5):338-42.

86. Taghizadeh R, Shelley OP, Chew BK, Weiler-Mithoff EM. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Surgery, Treatment, and Reconstruction. Breast J. Eylül 2007;13(5):509-13.

87. Kaur AC, Paksoy N. Idiopathic Granulomatous Mastitis. Acta Cytol. Haziran 1999;4.

88. Seo HRN, Na KY, Yim HE, Kim TH, Kang DK, Oh KK, vd. Differential Diagnosis in Idiopathic Granulomatous Mastitis and Tuberculous Mastitis. J Breast Cancer. 2012;15(1):111.

89. Kok KYY, Telisinghe PU. Granulomatous mastitis: Presentation, treatment and outcome in 43 patients. The Surgeon. Ağustos 2010;8(4):197-201.

90. Erozgen F, Ersoy YE, Akaydin M, Memmi N, Celik AS, Celebi F, vd. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. Breast Cancer Res Treat. Eylül 2010;123(2):447-52.

91. Aksoy Ş, Aren A, Karagöz B, Aydin İ, ÇeliK G, Özakay K, vd. Granülomatöz Mastit ve Cerrahi Tedavisi. İstanbul Tıp Derg. 2010;11(4):164-7.

92. Toktas O, Konca C, Trabulus DC, Soyder A, Koksal H, Karanlik H, vd. A Novel First-Line Treatment Alternative for Noncomplicated Idiopathic Granulomatous Mastitis: Combined İntralesional Steroid İnjection with Topical Steroid Administration. Breast Care. 2021;16(2):181-7.

93. Tekgöz E, Çolak S, Çinar M, Yilmaz S. Treatment of idiopathic granulomatous mastitis and factors related with disease recurrence. Turk J Med Sci. :7.

94. Prasad S, Jaiprakash P, Dave A, Pai D. Idiopathic granulomatous mastitis: an institutional experience. Turk J Surg. 06 Haziran 2017;33(2):100-3.

95. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN. Chronic Granulomatous Mastitis: Diagnostic and Therapeutic Considerations. World J Surg. 01 Mayıs 2003;27(5):515-8.

96. Dursun M, Yilmaz S, Yahyayev A, Salmaslioglu A, Yavuz E, Igci A, vd. Multimodality imaging features of idiopathic granulomatous mastitis: outcome of 12 years of experience. Radiol Med (Torino). Haziran 2012;117(4):529-38.

97. Yildirim E. Comparison of the Efficiency of Systemic Therapy and Intralesional Steroid Administration in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. Ann Ital Chir. (2021;92:234-241.).

98. Alper F, Karadeniz E, Güven F, Yılmaz Çankaya B, Özden K, Akçay MN. The evaluation of the efficacy of local steroid administration in idiopathic granulomatous mastitis: The preliminary results. Breast J. Şubat 2020;26(2):309-11.

99. Battaglia M, Guaraldi F, Gori D, Castiello E, Arvat E, Sudanese A. Efficacy of triamcinolone acetate and methylprednisolone acetonide for intrabursal injection after ultrasound-guided percutaneous treatment in painful shoulder calcific tendonitis: a randomized controlled trial. Acta Radiol. Ağustos 2017;58(8):964-70.