



T.C.

DİCLE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

**GRANÜLOMATÖZ MASTİT ETİYOLOJİSİNDE CORYNEBACTERİUM
BİR ETKEN MİDİR?**

TIPTA UZMANLIK TEZİ

DR. GİZEM YAMAN

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. SADULLAH GİRGİN

DİYARBAKIR-2021

ÖNSÖZ

Uzmanlık eğitiminin en önemli aşamalarından biri olan, tez hazırlama sürecinde desteğini bir an olsun esirgemeyen, beş yıllık asistanlık eğitimim boyunca her zaman baba sıcaklığını hissettiren sevgili tez danışmanı hocam Prof. Dr. Sadullah GİRĞİN'e;

Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nda bilgi ve tecrübelerini benimle paylaşan, eğitim sürecinde bana destek olan hocalarıma;

Bu süreçte birlikte çalıştığım tüm asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma;

Çalışmamda yardımlarını esirgemeyen, Mikrobiyoloji Anabilim Dalı'ndan Prof. Dr. Nezahat AKPOLAT'a ve Dr. Nurullah UZUNER'e;

Beni bir an olsun yalnız bırakmayan sevgili dostlarım; Helin Nuşin ŞAHİN'e ve Ayşe ORAK'a;

Genel cerrahi seçmemde en büyük rolü oynayan, hem karakteri hem de mesleğimizi icrasıyla kendime örnek aldığım, İzzet Baysal Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'ndan sevgili hocam Prof. Dr. Neriman ŞENGÜL'e;

İnsanları, hayvanları ve doğayı büyük bir aşkla sevmeyi, hiç tanımadığım insanların acısını kendi acım bilmeyi, hayatın getirebileceği bütün zorluklar, haksızlıklar ve acımasızlıklar karşısında dimdik durmayı, yalnızca ama yalnızca AŞK'ın karşısında eğilmem gerektiğini öğreten babam Cevdet YAMAN başta olmak üzere, annem Yasemin YAMAN ve abim Lisan Ozan YAMAN'a;

Kardeş olmak için aynı anne-babaya ihtiyaç duyulmadığını öğrendiğim, aramızda binlerce kilometre olmasına rağmen her zaman benim yanıbaşımdaya olan, kardeşten ötem Özge TUNÇER'e;

Her şeyden ve herkesten çok; "bilim ve aklı" manevi mirası olarak aldığım, toplumumuzda kadın cerrah olarak yer edinmemi sağlayan, her zaman, her yerde ve her durumda ilkelerine bağlı kalacağım büyük MUSTAFA KEMAL ATATÜRK'e sonsuz teşekkür ederim.

Gizem YAMAN

2021-DİYARBAKIR

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ

Granülomatöz mastit (GM), memenin nadir görülen, benign, kronik inflamatuvar bir hastalıdır. Etiyolojisi tam aydınlatılamamış olup, klinik olarak meme kanserini taklit eden memenin nekrotizan granülomatöz lobuliti ile karakterizedir. Basit mastit toplumda daha sık görüldüğü ve yeterli deneyime sahip olmayan hekimler tarafından basit mastit tanısı konularak medikal tedaviye başlandığı için, GM tanısı konulmadan önce, hastaların uzun süreli hastalık dönemi mevcuttur.

Bu çalışmada; idiyopatik granülomatöz mastit tanısı almış hastaların doku örneklerinin mikroskopik incelenmesi ile, etiyojide rol aldığı düşünölen *Corynebacterium* suşlarının varlığının araştırılması amaçlandı.

MATERYAL VE METOD

Bu retrospektif çalışmada, Aralık 2018 - Eylül 2020 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Faköltesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Poliklinik'inde tanısal amaçlı yapılmış olan 201 meme tru-cut biyopsi materyallerinin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik olarak GM tanısı konulmuş, iletişim verilerine ulaşılan 41 hastanın kayıtları ayrıntılı olarak incelendi.

GM tanısı alan hastaların doku örneklerinden hazırlanan preparatlar Gram yöntemiyle boyanarak incelendi. Uygun besiyeri eklenerek yapılan mikroskopik incelemede, *Corynebacterium* suşlarının varlığı araştırıldı.

BULGULAR

Histopatoloji sonucu GM olan 41 kadın hastanın kayıtları incelendi. Yaş ortalaması 35.7, yaş aralığı 20-58 idi. Çalışma sonucunda; bir hastanın (%2.4) doku örneğinin mikrobiyolojik incelemesi sonucunda etken mikroorganizma olarak *Corynebacterium amycolatum* tanımlandı.

SONUÇ

GM etiolojisinde *Corynebacterium*'un etken olmadığını düşünmekteyiz. Etiyolojiyi aydınlatmak için geniş vaka serileri ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Mastit, Granülomatöz Mastit, *Corynebacterium*, Etiyoloji



ABSTRACT

INTRODUCTION

Granulomatous mastitis (GM) is a rare, benign, chronic inflammatory disease of the breast. Its etiology has not been fully clarified and it is characterized clinically by necrotizing granulomatous lobulitis of the breast mimicking breast cancer. There is a long-term disease period before GM is diagnosed because of the fact that simple mastitis is more common in the community, and medical treatment is initiated with simple mastitis diagnosis by physicians who do not have sufficient experience.

In this study, it was aimed to investigate the presence of *Corynebacterium* species, which are thought to play a role in the etiology, by microscopic examination of tissue samples of patients diagnosed with idiopathic granulomatous mastitis.

MATERIAL AND METHODS

In this retrospective study, the results of 201 breast tru-cut biopsy materials performed for diagnostic purposes in the Dicle University Medical Faculty Department of General Surgery between December 2018 and September 2020 were retrospectively analyzed. The records of 41 patients who were diagnosed histopathologically with GM and whose contact data were available, were analyzed in detail.

Preparations prepared from tissue samples of patients diagnosed with GM were examined by staining with the Gram method. The presence of *Corynebacterium* strains was investigated in the microscopic examination performed by adding appropriate media.

RESULTS

The records of 41 female patients whose histopathology result was GM were reviewed. The average age was 35.7, and the age range was 20-58. *Corynebacterium amycolatum* was identified as the causative microorganism as a result of the microbiological examination of the tissue sample of one patient (2.4%).

CONCLUSIONS

We think that *Corynebacterium* is not a factor in GM etiology. More studies with large case series are needed to elucidate the etiology.

Keywords: Mastitis, Granulomatous mastitis, *Corynebacterium*, Etiology



İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ.....	2
ÖZET.....	3
ABSTRACT.....	5
İÇİNDEKİLER.....	7
TABLolar LİSTESİ.....	9
ŞEKİLLER LİSTESİ.....	10
KISALTMALAR.....	11
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	12
2.GENEL BİLGİLER.....	14
2.1.Meme Anatomisi.....	14
2.1.1.Memenin Damarları.....	15
2.1.2.Memenin Lenfatik Drenajı.....	15
2.1.3.Memenin İnervasyonu.....	16
2.2.Memenin Fizyolojisi.....	17
2.3.Mastitler.....	18
2.3.1.Laktasyonel Mastit.....	21
2.3.2.Periduktal Mastit.....	22
2.3.3.Tüberküloz Mastit.....	22
2.3.4.Sarkoidozda Meme Tutulumu.....	23

2.3.5.Granüloamatöz Mastit.....	24
2.3.5.1.İdiyopatik Granüloamatöz Mastit.....	25
2.3.5.1.1.İdiyopatik Granüloamatöz Mastitin Patogenezi.....	26
2.3.5.1.2.İdiyopatik Granüloamatöz Mastitin Etiyolojisi.....	26
2.3.5.2.Granüloamatöz Mastitte Klinik.....	27
2.3.5.3.Granüloamatöz Mastitte Tanı.....	27
2.3.5.4.Granüloamatöz Mastitte Patoloji.....	29
2.3.5.5.Granüloamatöz Mastitte Tedavi.....	30
2.3.5.6.Kistik Nötrofilik Granüloamatöz Mastit.....	33
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	34
3.1.Örneklerin Mikrobiyoloji Laboratuvarında İncelenmesi.....	34
4.BULGULAR.....	36
5.TARTIŞMA.....	40
6.SONUÇ.....	45
KAYNAKÇA.....	46

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. Mastit Sınıflaması

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

Tablo 3. Memede granülomatöz inflamasyon yapan nedenler

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları

Tablo 5. Ultrasonografi bulguları

Tablo 6. *Corynebacterium amycolatum* için disk difüzyon testi sonucu

Tablo 7. Hastaların iyileşme gösterdiği son tedavi

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Memenin anterior ve sagittal görüntüsü

Şekil 2. Memenin arterleri

Şekil 3. Memenin lenfatik drenajı

Şekil 4. Granüloamatöz mastit olgusunun mikroskopik görüntüsü

Şekil 5. Granüloamatöz mastit tedavi algoritması



KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin Converting Enzim

ANA: Anti-Nükleer Antikor

Anti-dsDNA: Anti-double Stranded DNA

ARB: Asid-Resistant Bacilli

DM: Diyabetes Mellitus

DSÖ: Dünya Sağlık Örgütü

ENA: Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijen Antikoru

FSH: Follikül Stimulan Hormon

GM: Granümatöz Mastit

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

İGM: İdiyopatik Granümatöz Mastit

İİAB: İnce İğne Aspirayon Biyopsisi

KNGM: Kistik Nötrofilik Granümatöz Mastit

LH: Luteinizan Hormon

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PAAC: Posteroanterior Akciğer

PPD: Pürified Protein Derivative

RF: Romatoid Faktör

USG: Ultrasonografi

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Granülomatöz mastit (GM), ilk defa 1972 yılında Kessler ve Wolloch tarafından tanımlanan, memenin nadir görülen kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (1). Etiyolojisi tam aydınlatılamamış olup, klinik olarak meme kanserini taklit eden memenin nekrotizan granülomatöz lobuliti ile karakterizedir. Kessler ve Wolloch, GM tanısı alan çoğu hastanın, semptomların başlama esnasında laktasyon döneminde olması veya öncesinde doğum yapmış olması nedeniyle, lobüllerden ekstrasvaze olan sekresyonlara karşı oluşan lokal immün cevabın patogeneizde rol oynadığını düşünmüştür (2). Tüberküloz, histoplazmozis, corynebacterium gibi enfeksiyöz ajanların, Wegener granüloatozisi, sarkoidozis ve Diyabetes Mellitus (DM)'un etiyolojide rol oynadığı ileri sürülmektedir (3).

Hastalar genellikle tek taraflı, ağrılı ve sert meme kitlesi ile başvururlar. GM'te oluşan granülasyon formasyonuna bağlı olarak, memede ciltte kalınlaşma, sinüs, abse, nipple retraksiyonu ve aksiller lenfadenopati oluşabilir ve klinik olarak meme kanseri ile karıştırılır (4). Mamografi ve ultrasonografik olarak diğer memeye göre artmış asimetrik dansite mevcuttur, ancak, bu bulgu spesifik olmayıp, meme kanserinde veya diğer meme hastalıklarında da görülebilir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) sonucu, bütün hastalarda benignedir, ancak spesifik tanı sağlamaz. Bütün hastalarda temel histolojik özellik, meme lobülünde granülomatöz inflamasyon cevabıdır. Bundan dolayı, histolojik inceleme, GM' idiyopatik denilebilmesi için, son tanı yöntemidir (5).

GM için tedavi seçimi, henüz tam belirlenmiş değildir. Tedavi seçenekleri; yakın takip, antibiyoterapi, lokal veya geniş cerrahi eksizyon veya steroid ve metotreksat gibi immünsüpresif ajanlardır. Çoğu hastada, selülit, abse ve sinüs formasyonu geliştiği için 7-10 gün ampirik antibiyoterapi önerilmektedir. Cerrahi öncesi steroid kullanımı, kitlenin boyutunu küçülterek, eksizyon alanını daraltır. Dirençli hastalarda postoperatif dönemde de steroid tedavisinin devamı önerilmektedir. Ancak, glukoz intoleransı ve Cushing sendromu gibi yan etkileri mevcuttur. Alternatif bir tedavi olan immünsüpresif ajanlar, steroid kullanımını azaltır ve inflamatuvar sürecin kontrol altına alınmasına yardımcı olur (6).

GM etiyojisinde rol oynayan corynebacterium lipofilik türlerinin, inkübasyon sürelerinin uzun olması ve meme doku örneklerinden izolasyonunun zor olması nedeni ile mikrobiyolojik tanısı zordur. Antimikrobiyal ajanların çoğu hidrofilik olduğu için, corynebacterium nedeni GM tedavisi zor olup, bu hastalar genellikle birden fazla cerrahi prosedür geçirebilir ve aylar yıllar içinde tekrarlayan antibiyotik kullanım öyküsü mevcuttur (7).

Bu çalışmanın amacı, GM hastalarından izole edilen mikroorganizmaların türlerini tanımlamak, uygulanan antibiyoterapinin enfeksiyon kontrolü üzerine etkinliğini incelemek, hastalara cerrahi müdahale gerekip gerekmediğini araştırmaktır.

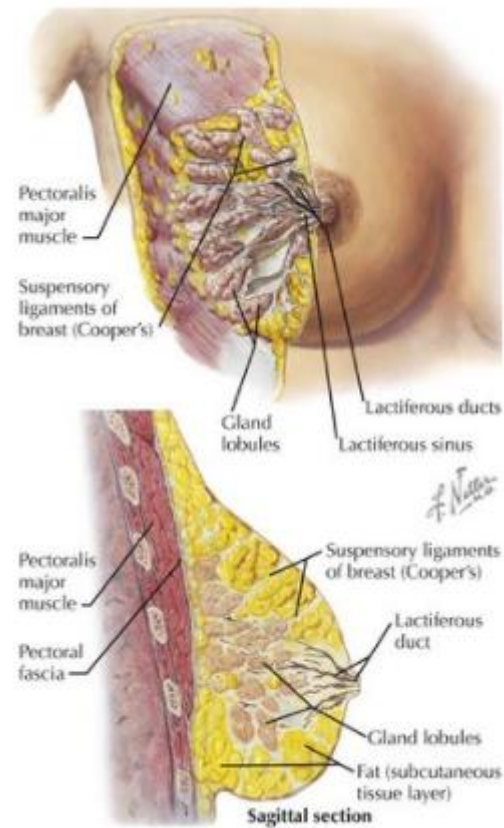


2. GENEL BİLGİLER

2.1. Meme Anatomisi

Meme, göğüs ön duvarında 2. ve 6. kotlar arasında, pektoral fasyanın önünde lokalize olan ve medialde sternum lateral sınırı ile lateralde ön aksiller çizgi arasında bulunan apokrin ter bezidir. Hem erkekte hem kadında bulunup, erkeklerde sessiz kalırken, kadınlarda postpartum dönemde süt salgılar.

Meme pektoral fasyanın anteriorunda yer alıp yağ dokusu barındıran submammaryan bir alan ile pektoral fasyadan ayrılmaktadır. Bu alan fasyanın altında kalan pektoralis majör, serratus anterior ve eksternal oblik kaslarını ile memenin rahat hareket etmesini sağlamaktadır. Memenin aksillaya uzanan kısmına “Spence’in kuyruğu” adı verilir. Meme başını çevreleyen pigmentli alana “areola” denir ve 4. kot hizasındadır. Her meme 15-20 lobtan oluşur (8).

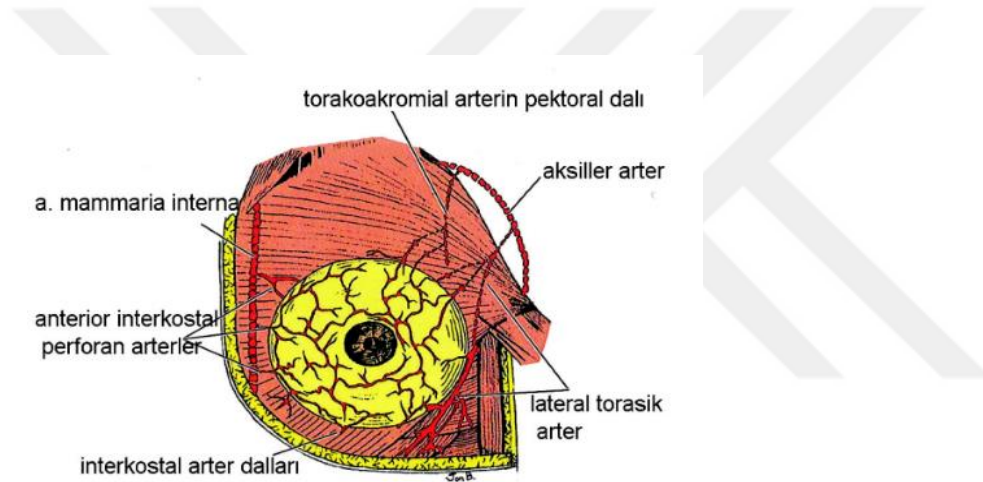


Şekil 1. Memenin anterior ve sagittal görüntüsü (9)

2.1.1 Memenin Damarları

Memenin üst dış kısmını arteria thoracica lateralis, santral ve medial kısmını arteria mammaria interna'nın perforantes dalları besler. Ayrıca arteria thoracica lateralis, 3. 4. ve 5. interkostal arterlerden de dal alır.

Memenin venöz drenajı derin ve yüzeysel drenaj şeklindedir. Yüzeysel drenaj, vena thoracica interna ve boyun alt bölümündeki yüzeysel venlere olur. Derin drenaj, perforan dalları ile vena thoracica interna'ya, vena axillaris'e ve bir kısmı da vena cava superior'a olur (10).



Şekil 2. Memenin arterleri (8)

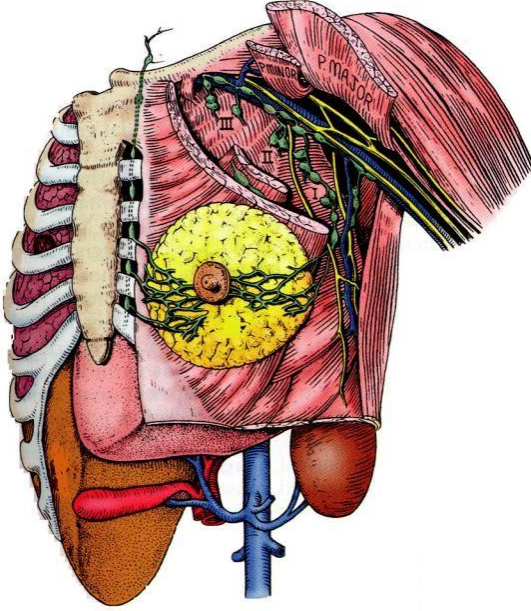
2.1.2. Memenin Lenfatik Drenajı

Memenin lenfatik akımı başlıca aksiller lenf nodlarıdır. Ayrıca nonaksiller lenf nodları olan mammaria interna arteri ve veni boyunca lokalize mammaria interna lenf nodlarına da bazı kimselerde akım mevcuttur. Bazı lenfatikler pektoralis majör kasının lateral kenarından aksiller lenf nodlarının pektoral grubuna, bazı lenfatikler de pektoralis majör kasının arkasından geçerek mammaria interna lenf nodlarına ulaşmaktadır. Mammaria interna lenf nodları, interkostal aralıklarda ve parietal plevra önünde lokalizedir. Lenfatik kanallar arasındaki bağlantılar nedeniyle karşı memeye geçiş olabilmektedir.

Aksiller bölgedeki 20-40 lenf nodu, pektoralis minör kasıyla komşuluğuna göre gruplandırılır. Aşağıdan yukarıya doğru alt grup lenf nodları Level I, pektoralis minör kasının laterali ve aşağısındaki orta grup lenf nodları Level II, pektoralis minör kasının arkasında ve üst grup lenf nodları Level III lenf nodları olarak sınıflandırılır.

Pektoralis majör ile pektoralis minör kasları arasında bulunan, santral ve subklaviküler lenf nodlarına drene olan lenf nodlarına Rotter ganglionları (interpektoral lenf nodları) denir.

Memede lenfatik ağlar, memenin subareolar bölgesinde, interlobüler bağ dokusunda ve laktiferöz kanalların duvarlarında bulunmaktadır. Lenfatik drenaj, subareolar lenfatik ağdan karşı memeye, mamma interna ve aksiller lenf nodlarına olmaktadır. Hem dermal hem parankim içi lenfatikler % 20-86 aynı taraf aksiller lenf nodlarına olmaktadır (8).



Şekil 3. Memenin lenfatik drenajı (8)

2.1.3. Memenin İnervasyonu

Memenin innervasyonu genelde 4, 5 ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile olmaktadır ve 4. interkostal sinir dalları meme başını innerve etmektedir. Ayrıca, 2, 3 ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları ile C3 ve C4'ten gelen supraklaviküler sinirler memeyi innerve edebilirler (11). Memenin duyusal sinir lifleri taktıl ve termal bilgiyi sinir sistemine iletir. Memenin kutanöz duyarlılığı, kadınlar arasında

farklılık göstermekle beraber areola üstünde alt kısmına göre daha fazladır. Sinir uçları, meme başında sonlandığı için, meme başı, çoğu kadında seksüel uyarılar açısından, memedeki en hassas bölgedir (12). Memeyi innerve eden efferent sinir lifleri, primer olarak postgangliyonik sempatik sinirlerdir ve cilt ve ciltaltı dokulardaki kan damarlarındaki düz kası innerve etmektedir. Sempatik sinir lifleri ise meme başı ereksiyonunu sağlayan meme başının sirküler düz kaslarını ve laktiferöz duktusları çevreleyen düz kası ve erektör pili kaslarını innerve etmektedir (13).

2.2. Memenin Fizyolojisi

Memenin gelişimi ve işlevsel hale gelmesi östrojen, progesteron, prolaktin, oksitosin, tiroid hormonu, kortizon ve büyüme hormonu gibi hormonların etkisi ile başlar. Östrojen, progesteron ve prolaktinin normal meme gelişimi ve işlevi için esansiyel olan belirgin trofik etkileri mevcuttur. Östrojen duktus gelişimini başlatırken, progesteron epitelin diferansiasyonundan ve lobuler gelişimden sorumludur. Prolaktin gebeliğin geç dönemlerinde ve postpartum döneminde laktogenezis için primer hormonal uyarıyı sağlar. Hormon reseptör sayısını artırırken epitelyal gelişimi de uyarır. Luteinizan hormon (LH) ve follikül stimülan hormon (FSH) gibi gonadotropik hormonlar, overlerden östrojen ve progesteron salınımını düzenlerler. LH ve FSH'nın anterior hipofizin bazofilik hücreleri tarafından salınımı ise hipotalamustan gonadotropin salgılatıcı hormon (GnRH) salınımı ile regüle edilir. Dolaşımdaki östrojen ve progesteronun pozitif ve negatif feedback etkileri ile LH, FSH ve GnRH salınımı düzenlenir. Bu hormonlar meme dokularının gelişimi, fonksiyonu ve onarımı için gereklidir. Yenidoğanlarda östrojen ve progesteronun düzeyi doğumdan hemen sonra düşer ve çocukluk boyunca sabit kalır. Puberte ile beraber hipotalamik-hipofizer aksın östrojenin negatif feedback etkisine duyarlılığı azalır, pozitif feedback etkisine duyarlılığı ise artar. Bu fizyolojik olaylar GnRH, FSH ve LH salgılanmasında artışa, bu hormonların düzeyindeki artış ise overlerden östrojen ve progesteron salgılanmasında artışa neden olur ve menstrüel siklus başlar. Menstrüel siklusun başlangıcında memenin boyut ve dansitesinde artış olur ve bunu epitelyal proliferasyon izler. Menstrüasyonun düzene girmesi ile meme dokusunda genişleme durur, epitelyal proliferasyon azalır.

Hamilelik sırasında dolaşımdaki over ve plasenta kaynaklı östrojen ve progesteronlar çok artar ve bu durum memenin şeklinde ve yapısında değişikliğe neden olur. Duktal ve lobüler epitel

prolifere oldukça meme genişler, areolar derinin rengi koyulaşır ve aksesuar areolar glandlar belirginleşir. Birinci ve ikinci trimestrde alveolar epitelde yağ damlaları birikir, alveolar ve duktal boşlukları kolostrum doldurur. Gebeliğin son dönemlerinde prolaktin, sütteki yağ ve protein sentezini stimüle eder.

Plasentanın çıkmasından sonra, dolaşımdaki östrojen ve progesteron düzeyleri düşer ve böylece prolaktinin laktojenik etkisi ortaya çıkabilir. Süt üretimi ve salgılanması meme başı-areola kompleksindeki sinir uçlarından kaynaklanan nöral refleks arkı tarafından kontrol edilir. Nöral reflekslerin düzenli stimülasyonu laktasyonun devam etmesi için gereklidir ve prolaktin sekresyonu ile süt salınımını sağlar. Oksitonin salınımı süt emme sırasındaki işitme, görme ve koku duyularının uyarılması ile olur. Oksitonin, miyoepitelyal hücrelerin kontraksiyonunu başlatır, bu da alveollerin kompresyonuna ve sütün laktiferöz sinüslere akmasına neden olur. Süt kesildikten sonra prolaktin ve oksitonin salınımı azalır. Memede bekleyen süt, duktuslarda ve alveollerde basıncın artmasına bu da epitelin atrofisine neden olur. Menopoz ile beraber overlerden östrojen ve progesteron sekresyonu azalır, memenin duktuslarının ve alveollerinin hacmi küçülür. Etraftaki fibröz bağ dokusunun yoğunluğu azalır ve meme dokusunun yerini yağ dokusu alır (8).

2.3. Mastitler

Mastit terimi genel olarak meme dokusunun bir bölümünün veya tamamının çeşitli nedenlerle oluşan inflamasyonunu tarifler. Meme, anatomik olarak vücudun dış yüzeyinde yerleşmesi, süt sekresyonu sırasında mikroorganizmalar için mükemmel bir besiyeri oluşturması ve emzirme sürecinde kronik bir travmaya maruz kalıyor olması nedenleri ile inflamatuvar olaylara açık bir organdır (14).

Memenin inflamatuvar lezyonları ile 18-50 yaşları arasında sık karşılaşılmakla birlikte doğum sonrası dönem dışında olağan değildirler. Mastitler çeşitli kaynaklarda çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Emzirme dönemiyle olan ilişkisine göre puerperal - nonpuerperal, başlangıç kaynağına göre intrensek (meme parankim anomalileri) - ekstrensek (deri, torasik kavite gibi komşu yapılardaki bir enfeksiyona sekonder) veya patolojik etken göz önüne alınarak enfeksiyöz - nonenfeksiyöz ve malign mastit şeklinde de sınıflandırılabilirler (8, 15). Mastitlerin sınıflandırmaları Tablo 1’de gösterilmiştir (14).

Tablo 1. Mastit Sınıflaması

1. Enfeksiyöz mastit	Basit Mastit (Laktasyonel-Nonlaktasyonel) Komplike Mastit • Apse • Akıntılı Sinüs • Enfekte Kist • Enfekte Galaktosel Spesifik Mastit • Tüberküloz Mastit • Fungal Mastit
2. Non Enfeksiyöz Mastit	Duktal Ektazi/ Periduktal Mastit Plazma Hücreli Mastit Granüloamatöz Mastit Diyabetik Mastopati Radyasyon Mastiti Sekonder Mastit • Vasküler Hastalıklar • Kollajen Yapı Bozuklukları • Post-travmatik Yağ Nekrozu • Yabancı Cisimlere Bağlı Mastit
3. Malign Mastit	İnflamatuvar Meme Kanseri Malign Apse

Meme dokusundaki inflamasyon, basit mastitten inflamatuvar meme kanserine dek uzanan geniş bir yelpazedeki birçok hastalığın klinik bulgusunu taklit edecek şekilde karşımıza çıkabilir. Detaylı sorgulanmış bir anamnez ve bazı klinik özellikler tanı koymaya oldukça yardımcıdır. Memede sık görülen inflamatuvar lezyonlar için ayırıcı tanıya yol gösterebilecek ipuçları Tablo 2’de gösterilmiştir (16). Tüm mastitlerde etiyolojik faktöre bağlı olarak bazı klinik özellikler farklılık göstermekle birlikte en sık fizik muayene bulguları; memede fokal veya jeneralize sertlik, ödem, hassasiyet ve ciltte renk değişikliği şeklindedir. Kitle formasyonu, sıcaklık artışı, fluktuasyon, ciltte portakal kabuğu görünümü ve akıntılı sinüsler her zaman saptanmayabilir (17).

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

Tanı	Tanı için ipuçları
Laktasyonel Mastit	• Sıklıkla emziren kadınlarda • Emzirme dönemleri dışında nadir • Akut başlangıçlı
Granülomatöz Mastit	• Ayırıcı tanı için histopatolojik inceleme ve kültür • Genellikle doğurganlık çağındaki genç kadınlarda, emzirme dönemleri dışında
Plazma Hücreli Mastit	• Genellikle gebelikle ilişkili
Yağ Nekrozu	• Ağrısız • Genellikle travma ile ilişkili
Meme Enfarktı	• Genellikle gebelik sırasında veya erken postpartum dönemde
Subareolar Meme Absesi	• Premenapozal genç kadınlarda, emzirme dönemi dışında • Subareolar lokalizasyonlu

	• Tekrarlama eğilimi
Dermatit	• Kırmızı renkli ve kaşıntılı
Paget Hastalığı	• Meme başında pullu bir görünüm vardır • Sıklıkla dermatit düşünülerek tedaviye başlanır, ancak bu tedaviye cevap vermez
İnflamatuvar Karsinom	• Memede hızlı gelişen büyüme, endürasyon ve portakal kabuğu görünümü

2.3.1 Laktasyonel Mastit

Laktasyonel mastit, tüm dünyada en sık görülen mastit şeklidir. % 2,6-33 oranında görülür. Emzirme sırasında herhangi bir zamanda görülebilir ancak, genellikle erken postpartum dönemde görülür. Sıklıkla memede lokalize ağrı, şişlik, kızarıklık gibi klasik inflamasyon bulgularıyla ortaya çıkmakla birlikte ateş, halsizlik ve sepsis bulguları ile daha ciddi bir tabloya da neden olabilir. Genellikle tek taraflıdır ve her iki memede eşit sıklıkta görülür (18). En sık etiyolojik neden, süt stazıdır. Meme başında emzirmeye bağlı oluşan çatlak veya yaralar mastit gelişimi için bir risk faktörüdür. Laktasyonel mastitin tedavisi için ilk yapılması gereken, varsa emzirme tekniğindeki yanlışlıkları düzeltmektir. Mastit sırasında dikkat edilmesi gereken diğer önemli bir nokta ise emzirmenin bırakılmaması, hatta daha sık aralıklarla emzirilmesi gerektiğidir. Çeşitli nedenlerden dolayı mastit sırasında emzirme işlevi yapılamıyorsa memedeki süt mutlaka yardımcı yöntemlerle boşaltılmalıdır (19). Laktasyonel mastitten en sık sorumlu olan bakteri *Staphylococcus aureus*'tur (20). Tedavi için Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından amoksisilin ve eritromisin önerilse de, son klinik kılavuzlar antibiyotik direnci nedeni ile, flukloksasilin ve dikloksasilin gibi penisilinaza dirençli penisilinleri, penisilin allerjisi varlığında ise sefalekssin ve klindamisin kullanımını önermektedirler. Laktasyonel mastit tedavisinde antibiyotik kullanımının süresi genellikle 10-14 gün olarak önerilmektedir. Olgulara apse eşlik ettiği düşünülüyorsa ultrasonografi (USG) ile konfirme edilmeli ve uygun drenaj işlemleri uygulanmalıdır (21).

2.3.2. Periduktal Mastit

Genel olarak nadir görülmekle birlikte, laktasyonel olmayan mastitlerin büyük bir çoğunluğundan sorumludur. Duktal ektaziye benzeyen, fakat daha sonra ayrı bir antite olduğu anlaşılan periduktal mastit, klinik olarak periareolar inflamasyon ve apse gelişimi ile karakterizedir. Ortalama görülme yaşı 32 (19-48)'dir (22, 23). Olgular genellikle doğurganlık çağında ancak laktasyonda olmayan kadınlardır (16). Sigara kullanımı ve bakteriyel enfeksiyonlar, etiyolojik faktörler arasında ilk iki sırada yer alır. (24, 25). Periareolar inflamasyona bağlı areola etrafında hissedilen ağrı, en sık karşılaşılan şikayettir ve hastaların hemen hemen hepsinde mevcuttur. Muayenede ele gelen kitle saptanabilir, meme başından pürülan akıntı sık karşılaşılan bir bulgudur. Meme başı retraksiyonu, apse, meme cildinde fistüller diğer görülebilecek bulgulardır (24).

Tanıda klinik bulgular dışında radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik yöntemler kullanılmaktadır. Malignite ayırıcı tanısında histopatolojik değerlendirme önemlidir. Periduktal mastit, histolojik olarak dilate olmayan subareolar duktusların etrafında aktif inflamasyon ile karakterizedir ve mikrobiyolojik incelemelerde de sıklıkla etken mikroorganizma üretilmektedir (26).

Tedavide inflamasyon ön planda ise antibiyotik ve anti-inflamatuar ilaçlar ilk tercihtir. Aps e eşlik ediyor ise drenaj gereklidir. Eğer klinik durumda değişme olmuyorsa altta yatan bir malignite olasılığı her zaman akılda bulundurulmalı, nüks hastalık durumunda ise eksizyon veya subareolar diseksiyon gibi daha agresif cerrahi seçenekler düşünülmelidir (23).

2.3.3. Tüberküloz Mastit

İlk olarak 1829 yılında Sir Astley Cooper tarafından tanımlanan meme tüberkülozu (meme dokusu, dalak ve çizgili kas dokuları gibi tüberküloz basilinin yaşaması ve çoğalmasına direnç gösterdiği için) akciğer dışı organ tüberkülozunun nadir görülen bir formudur (27, 28). Tüm meme hastalıkları içerisindeki insidansı %0,1 iken, gelişmekte olan ülkelerde cerrahi olarak tedavi edilen meme hastalıklarının yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (29). Afrika ve Hindistan başta olmak üzere tüberkülozun hala yaygın olduğu ülkelerde daha sık görülmektedir (30). Ülkemizde ise nadir görülmekle birlikte, zaman zaman yapılan çalışmalar olgu sunumları şeklinde yayınlanmaktadır (31). Meme tüberkülozu üreme çağındaki kadınlarda, 21-30 yaşları

arasında daha sıktır. Hastalık 6 aylıktan 84 yaşına kadar olan çok geniş bir yaş aralığında bildirilmiştir ancak ergenlik öncesi ve yaşlılarda nadiren görülür. Nadiren ileri yaş erkeklerde de görülebilir (32).

Tüberküloz mastiti, primer veya sekonder olabilir. Hastada meme dışında sıklıkla akciğer olmak üzere bir odak mevcut ise sekonder tüberküloz mastiti adını alır. Tüberküloz enfeksiyonu, primer odaktan memeye hematogen, lenfatik veya komşuluk yoluyla yayılarak memede sekonder enfeksiyona neden olur. Ancak olguların yaklaşık %50'sinde meme dışında başka odak tespit edilemez ve bu olgular primer meme tüberkülozu olarak kabul edilir. Primer meme tüberkülozu, derideki abrazyon veya meme başındaki açık duktuslardan enfeksiyonun doğrudan edinilmesi şeklinde olabilir (31).

Lezyon genellikle tek taraflıdır ve her iki meme eşit oranda tutulur. Muayenede sıklıkla santrale veya sağ üst kadrana yerleşmiş ağrılı veya ağrısız olabilen kitle saptanır. Lezyon irregüler, sert, fikse olabilir ve meme kanserini taklit edebilir (33). Meme görüntüleme yöntemleri tanı koymaktan çok lezyonun karakterini ve yayılım derecesini göstermede etkilidir. Patolojik doğrulama olmaksızın yalnız USG, mamografi ve MRG (manyetik rezonans görüntüleme) gibi görüntüleme yöntemleriyle malignite ve mastit birbirinden ayırt edilemez (34, 35). Meme tüberkülozu tanısı basilin mikrobiyolojik olarak gösterilmesi ve/veya histopatolojik olarak nekrozlu granülomatöz iltihabın saptanması ile koyulur. Ancak basilin izolasyonu zordur. Tanıda en önemli basamak, olgunun meme tüberkülozu olabileceğinin düşünülmesi ve klinik ile sitolojik bulguların birlikte değerlendirilmesidir (31).

Tüberküloz mastitin tedavisinde akciğer tüberkülozunda uygulanan medikal tedavi protokolleri uygulanır. Bu protokole göre 2 ay dörtlü (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol), daha sonra 4 ay ikili (izoniazid ve rifampisin) olmak üzere 6 ay boyunca standart anti-tüberküloz tedavi verilir. Tıbbi tedaviye yanıt tam değilse cerrahi tedavi (soğuk apse drenajı, rezidüel kitlenin çıkarılması) uygulanabilir. Basit mastektomi ancak komplike, malignite ekarte edilemeyen veya yaygın ağrılı, ülseratif kitle varlığında düşünülmelidir (36).

2.3.4. Sarkoidozda Meme Tutulumu

Sarkoidoz etyolojisi bilinmeyen, sıklıkla genç erişkinlerde görülen, hiler lenfadenopati, akciğer infiltrasyonu, göz ve deri lezyonları bulunan ve non-kazeifiye granülomlarla seyreden

multisistemik bir hastalıktır. Ayrıca sinir sistemi, kalp, böbrek, karaciğer, lökomotor sistem tutulumları tanımlanmıştır (37). Meme tutulumu ise oldukça nadirdir. İlk olarak 1921’de Stanberg tarafından sistemik sarkoidozu olan bir olguda, meme tutulumu tanımlanmıştır (38).

Memede granülatöz inflamasyon saptanan olgularda sarkoidoz ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmelidir. Çalışmalarda sarkoidoz ayırıcı tanısı için PAAC (posteroanterior akciğer) grafisinin değerlendirilmesinin yeterli olduğu belirtilmekle beraber, arada kalınan olgularda tüberkülin deri testi ve kanda ACE (anjiotensin converting enzim) düzeyleri bakılabilir. Sarkoidoz olgularında tüberkülin deri testine %30-70 cevapsızlık saptanırken, ACE düzeylerinde %30-80 yükselme saptanır (37).

Sistemik sarkoidoz olgularında tedavi protokolleri tartışmalıdır, zira sarkoidozda spontan remisyon sıktır. Ancak kronik ve sinsi seyreden olgularda hastalık hayatı tehdit eden akciğer fibrozisi ile sonuçlanabilir. Meme tutulumunda az sayıda olgu sunumu olmakla beraber bu vakalarda cerrahi eksizyon sıklıkla önerilmiştir (38).

2.3.5. Granülatöz Mastit

Granülatöz mastit etiyolojisi bilinmeyen, memenin benign, kronik, nadir görülen bir inflamatuvar hastalığıdır. İlk kez Kessler ve Woolloch tarafından 1972 yılında tanımlanmış olup, 1977 yılında Cohen tarafından 5 olgudan oluşan bir seriyle ayrıntılılaştırılmıştır (1, 2, 39). Granülatöz mastit, spesifik ve non spesifik olmak üzere ikiye ayrılır. Non spesifik granülatöz mastite, idiyomatik granülatöz mastit (İGM) veya granülatöz lobüler mastit de denilmektedir. Spesifik GM; tüberküloz, sarkoidoz, Wegener granülatozisi, dev hücreli artrit, poliarteritis nodosum, yabancı cisim reaksiyonu, sifiliz, parazitik veya mikotik enfeksiyonlarla beraber görülür. İGM tanısının konulabilmesi için spesifik GM nedenlerinin olmadığı gösterilmesi gerekir. Memenin histopatolojik olarak tanımlanmış inflamasyonları içerisinde kronik granülatöz inflamasyon, olguların %24’ünü oluşturur. Tablo-3’te memede granülatöz inflamasyon yapan nedenler sıralanmıştır (40).

Tablo 3. Memede granülatöz inflamasyon yapan nedenler

Enfeksiyon	Mycobacterium tuberculosis Corynebacterium Brusella Blastomycosis Cryptococcus Histoplasmosis Aktinomyces
Otoimmün Hastalıklar	Wegener Granülatozisi Dev Hücreli Artrit Yabancı Cisim Reaksiyonu
Duktal Ektazi	
Plazma Hücreli Mastit	
Subareolar Granülatoma	
Periduktal Mastit	
Diyabetes Mellitus	
Sarkoidoz	
Yağ Nekrozu	
İdiopatik	

GM, benign bir hastalıktır ancak, klinik ve radyolojik olarak kanser ile karışabilir. Uzun süre takip gerektirmesi ve yaklaşık %50 oranında nüks ihtimali nedeniyle diğer mastitlerden ayırıcı tanısının yapılması da oldukça önemlidir (8, 41).

2.3.5.1. İdiopatik Granülatöz Mastit

İdiopatik granülatöz mastit memenin benign, kronik inflamasyon ile seyreden bir hastalığıdır. İGM tanısını koyabilmek için histolojik olarak granülom oluşturan inflamasyonun olması, ancak bu inflamasyonun tüberküloz ve mantar gibi enfeksiyöz ajanlara veya sarkoidoz gibi sistemik granülatöz bir hastalığa bağlı olmadığının ispatlanması gerekir (8).

2.3.5.1.1. İdiopatik Granüloamatöz Mastitin Patogenezi

İdiopatik granüloamatöz mastit patogenezi kesin olarak bilinmemektedir ve farklı basamakların olabileceği düşünülmektedir. Birçok lobülü tutan ve reaktif lenfoplazmositik infiltrasyona yol açan nonspesifik lobülit bu basamaklardan biridir. Lobüllerdeki defekt sonrasında bazen santral süpüratif nekrozla seyreden bir granülom formasyonu oluşmaktadır. Bu odakların çoğalması sonucu apseler gelişmektedir (42). Mekanik faktörler sonucu tiroid bezinde granülomlar ile seyreden multifokal granüloamatöz tiroidit (palpasyon tiroiditi) göz önünde bulundurulduğunda, travmanın da patogeneizde bir basamak olabileceği düşünülmektedir (19).

Patogeneizde en akla yatkın teori olarak non puerperal sekresyonla başlayan bir süreç tanımlanmıştır. Bu sekresyonun ve inflamasyonun nedeninin östrojen-progesteron oranının bozulmasıyla meydana gelen bir hormonal dengesizlik ve hiperprolaktinoma olabileceği düşünülmektedir. İntraduktal biriken proteinden zengin sekresyon ile duktal ektazi oluşur. Duktusların perforasyonu ve sekresyonun stromal hücreler ile teması sonrasında devamlı inflamasyon oluşur. Sekresyonun birikmesi, duktal ektazi, galaktoporitis (intraduktal inflamasyon) ve kronik granüloamatöz mastit patofizyolojik süreçlerin basamaklarıdır. Lobüllerden ekstrasvaze olan sekresyona karşı otoimmünitenin bu olaya yol açtığı düşünülmektedir (43, 44)

2.3.5.1.2. İdiopatik Granüloamatöz Mastitin Etiyolojisi

İGM'nin etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Etiyolojide, hormonal dengesizlik, otoimmünite, bazı mikroorganizmalar, sigara, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi bir çok faktör suçlanmıştır (8).

İGM'nin genellikle 50 yaş altında görülmesi ve yakın zamanda bir doğum veya laktasyon öyküsü olması, patofizyolojide bu süreçlerdeki hormon değişiklikleri, sekresyon ve inflamasyon sürecinin etkili olduğunu düşündürmüştür (45). Oral kontraseptif kullanımının ise İGM gelişmesine etkisi olmadığı saptanmıştır (46). Sigara kullanımı etiyolojide suçlanmakta olup ancak, İGM ile arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır (47).

Steroid ve immünsupresif tedavilere iyi yanıt vermesi, cerrahi tedavi sonrası rekürrens görülen hastaların steroid tedavisine iyi yanıt vermesi, eritema nodozum veya artrit gibi meme dışı tutulumların eşlik ettiği hastaların bildirilmesi ve immünohistokimyasal çalışmalarda T-lenfosit baskınlığının gösterilmesi, İGM'nin otoimmün temellere dayandığını düşündürmektedir (8, 10, 43-45).

2.3.5.2. Granülomatöz Mastitte Klinik

Klinik olarak genellikle tek memede ağrılı veya ağrısız kitle, sertlik, renk değişikliği, kronik olgularda lezyon yüzeyindeki ciltte fistül, fistülden akıntı, apse, ülserasyon şeklinde bulgu verir ve kansere benzer olarak memede kitle formasyonu, deformasyon, meme başında retraksiyon, meme başı akıntısına yol açabilir (48).

Bazı olgularda superenfeksiyon olmadan, akut enfeksiyonu düşündüren lokal ısı artışı, hiperemi, hassasiyet olabilir. Nadir olarak aksillada lenfadenopati görülebilir (47).

2.3.5.3. Granülomatöz Mastitte Tanı

Basit mastit toplumda daha sık görüldüğü ve yeterli deneyime sahip olmayan hekimler tarafından basit mastit tanısı konularak medikal tedaviye başlandığı için, GM tanısı konulmadan önce, hastaların uzun süreli hastalık dönemi mevcuttur. Klinik olarak basit mastite benzer bir görünüm olsa da, bu hastalara erken dönemde ayırıcı tanı için tetkikler yapılması gerekir. Özellikle inflamatuvar meme kanseri ile ayırıcı tanısına dikkat edilerek, spesifik tanı araçları kullanılmalıdır (49).

Anamnez, fizik muayene ve tetkik uygulayarak, hastalığın lokalizasyonunu, yaygınlığını, ilave lezyonları saptamak, ek hastalıkları sorgulamak, hem tanı aşamasında hem de meme kanseri gibi hastalıkların ayırıcı tanısında oldukça önemlidir (46, 50).

USG, otuz beş yaşından küçük kadınlarda ilk basamak görüntüleme yöntemi olması, uygulama ve ulaşım kolaylığı nedeni ile tanı ve tedavi sonrası takip aşamalarında en çok kullanılan tetkiktir. GM'de USG bulguları iyi tanımlanmış olup bunlar; düzensiz sınırlı, heterojen hipoekoik kitle ve kitleyle devamlılık gösteren hipoekoik tübüler uzantılar şeklindedir. Eşlik

edebilen diğer bulgular, tek ya da çok sayıda tübüler ya da nodüler hipoekoik oluşumlar veya parankimal ekojenitede fokal azalma ve arkasında akustik gölgelenme içeren alanlardır (51). USG’de loküle koleksiyon, apse kavitesi, cilt ve cilt altı dokuda kalınlaşma, interstisyel ödem, ödematöz yağ lobüllerine sekonder nodüler patern basit mastitte daha belirgin iken, GM’de bu bulgular daha siliktir (52).

GM’de mamografi bulguları nonspesifiktir. Sıklıkla spiküler uzanımları olan, genellikle mikrokalsifikasyon içermeyen, parankimal distorsiyona neden olmamış fokal asimetrik opasite şeklinde görülür. Ancak, mamografi bulguları anlamsız olabileceği gibi çok sayıda küçük veya büyük kitleler, fokal asimetrik dansite veya malignite yönünden şüpheli lezyon şeklinde de olabilir (52, 53).

MRG incelemelerinde çevresel kontrastlanma gösteren lezyondan, irregüler heterojen hiperintens lezyonlara kadar değişen görünüm özellikleri olabilmekle birlikte, MRG ile neoplastik süreç ile etkin inflamatuvar süreç ayrımı yapmak zordur (52-54).

Kesin tanı patolojik inceleme ile konur. Kullanılan biyopsi yöntemleri şunlardır:

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB): Ucuz, pratik, komplikasyonları az, spesifisite ve sensitivitesi yüksek bir yöntemdir. Ancak alınan doku örneği genellikle hücresel düzeyde olduğu için GM’de inflamatuvar hücrelerin saptanması dışında tanıda etkin değildir (55).

Kor Biyopsi (Tru-Cut Biyopsi): Genellikle 14-18 gauge kesici iğnelerle yapılan, doku örneği elde edilen, açık cerrahi biyopsiye kıyasla daha az travmatik ve daha az skar dokusu bırakan bir yöntemdir. İİAB’ye göre histolojik tanı yetersizliği oranı daha düşüktür (55). GM’de en çok tercih edilen ve tanı koyduran doku örnekleme tekniğidir.

Vakum Destekli Biyopsiler: Şüpheli küçük meme lezyonlarının tanısında giderek artan sıklıkta kullanılan bir biyopsi yöntemidir. Diğer perkütan biyopsi yöntemlerine göre daha büyük doku örnekleri elde edilmekte ve lezyonlar bazen tamamen çıkarılabilmektedir. USG eşliğinde uygulanabilir. Pahalı olması ve GM’de hastalıklı alanın vakum ile aspire edilemeyecek kadar büyük olması kullanım alanını sınırlamaktadır (56).

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

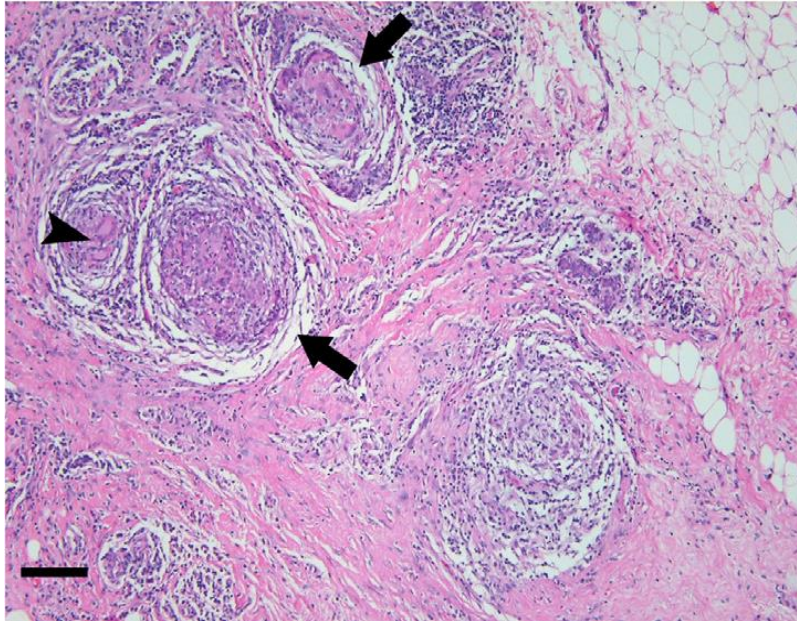
Eksizyonel Biyopsi: Biyopsi yöntemleri içinde en travmatik, en pahalı, takibi en zor olan yöntemdir. Benign patolojilerde eş zamanlı tedavi olanağı sağlar ancak, GM olgularının sıklıkla malignite ile karışması ve ayrıca uygun tedavi edilmediği zaman nüks etmesi nedeni ile tanı amacıyla ilk sırada tercih edilmemelidir (55).

2.3.5.4. Granülomatöz Mastitte Patoloji

Granülomatöz inflamasyon, kronik inflamatuvar reaksiyonun farklı bir paterni olup, aktive makrofajların fokal toplanması ile karakterizedir. Granülom; mikroskopik olarak epitelyal benzeri hücrelere transforme olan aktive makrofaj toplulukları ve çevresindeki mononükleer hücrelerin (lenfositler ve nadiren plazma hücreleri) oluşturduğu kronik inflamasyon odağıdır. Sıklıkla granülomun periferinde veya merkezinde epiteloid hücreler birleşerek dev hücreler oluşturur. Bu dev hücreler etiyolojik faktöre göre değişkenlik gösterir, nükleusları periferde yerleşmiş Langhans tipi veya yabancı cisim tipi dev hücre şeklinde olabilir (57).

Histopatolojik incelemede izlenen granülomatöz inflamasyon bulguları, meme lobüllerine sınırlı, genellikle süpürasyonun da eşlik ettiği nekrotizan granülomlardır. Bu granülomlar, histiyositler, Langhans tipi dev hücreler, nötrofiller ve sayıca değişken olabilen lenfosit ve plazma hücrelerinden meydana gelir (Şekil 4) (42). Mikroapse formasyonu görülebilir (58).

Şekil 4. Granülomatöz Mastit Olgusunun Mikroskopik Görüntüsü



☒ Oklar, meme lobülünde merkezlenmiş granülomatöz inflamasyonu göstermekte. ▲ Okbaşı, non-kazeifiye granülomatöz inflamasyon içindeki multinükleer dev hücreleri göstermekte. (hematoxylen-eozin, x100 büyütme) (42)

2.3.5.5. Granülomatöz Mastitte Tedavi

Granülomatöz mastit tedavisinde ortak karara varılabilmiş bir protokol bulunmamaktadır. Tedavi seçenekleri klinik takipten radikal cerrahi eksizyona kadar geniş bir yelpazede ele alınmakla beraber optimal tedavi için tanımlanmış az sayıda algoritma vardır (59).

Birçok olguda GM tanısı konulmadan önce enfeksiyon bulgularının varlığı nedeniyle ampirik antibiyoterapi başlanmakta, apse eşlik eden olgularda da cerrahi drenaj yapılmaktadır (44). Histopatolojik inceleme sonrası GM saptanan olgularda esas tedaviye başlanmadan önce GM yapan tüberküloz, fungal enfeksiyon, sarkoidoz gibi spesifik GM etkenleri mutlaka ekarte edilmelidir (60).

Bugün GM olgularında hastalığı kontrol altında tutmada en etkili yöntem olarak görülen sistemik steroid tedavisi ilk olarak 1980 yılında DeHertogh tarafından uygulanmıştır (61). Ancak steroid dozu ve süresi hakkında halihazırda bir standart bulunmamaktadır. Önceki çalışmalarda başlangıç dozu olarak günlük 60 mg prednisolon tedavisi 2-11 ay süreyle giderek

azalan dozlarda önerilirken, günümüzde yapılan çalışmalarda daha düşük doz ve daha kısa süreli tedavi protokollerinin de tedavide etkin olduğu gösterilmiştir (59).

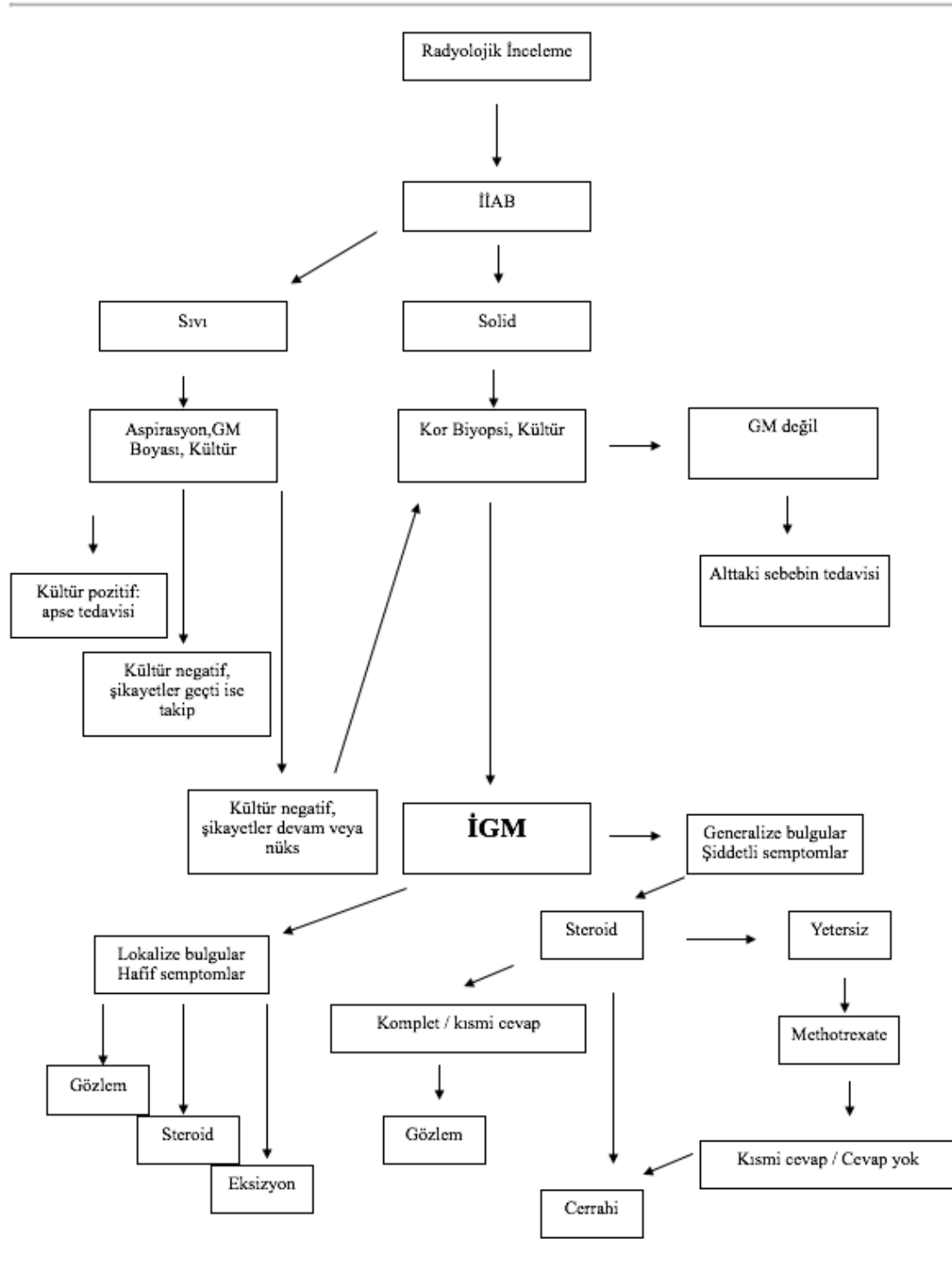
Kim ve arkadaşları, tedaviye dirençli olgularda metotreksat veya azatioprin gibi immünsupresif ajanların tedaviye eklenebileceğini bildirmişlerdir (62). Özellikle düşük doz metotreksat tedavisi (10-15mg/hafta) tedavi protokollerinde yer almaktadır (60).

GM ilk tanımlandığı dönemde hastalıklı meme dokusunun eksizyonu standart tedavi olarak uygulanmış, ancak cerrahi sonrası yara iyileşmesinde gecikme, insizyon hattında gelişen kronik akıntılı sinüsler ve erken dönemde görülen nüksler cerrahi tedavi üzerinde tekrar düşünme ihtiyacına sebep olmuştur. Son zamanlardaki yayınlara göre, GM tanısı konulan ve klinik bulguları çok ciddi olmayan hastalarda, başlangıç tedavisi olarak agresif cerrahi prosedürlerinden kaçınmak gereklidir (46). Ancak medikal olarak hastalığın kontrol altına alınamadığı veya başlangıçtan itibaren ağır klinik bulgularla (tekrarlayan apse, fistül) seyreden ya da malignite ekarte edilemeyen olgularda, cerrahi kaçınılmaz ve definitif tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (63).

GM tanısı almış olgularda seçilecek tedavi ne olursa olsun, apse varlığında drenaj ve sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığında antibiyoterapi mutlaka tedaviye eklenmelidir (8).

GM tedavisi ile ilgili Larsen ve arkadaşlarının çalışmasında önerdiği algoritma (Şekil 5) birçok çalışmada benimsenmiş ve küçük modifikasyonlarla yeniden aktarılmıştır (60). Oran ve arkadaşları bu algoritmaya ek olarak İGM tanısı almış borderline olgularda cerrahi veya steroid tedavisini hastanın tercihine bırakmış, metotreksat tedavisini ise algoritmaya almamışlardır (59).

Şekil 5. Granülomatöz Mastit Tedavi Algoritması (60)



Steroid tedavisi sonrası nüks %20-50, cerrahi tedavi sonrası ise %16-50 arasındadır (64). Steroid tedavisi sonrası nükslerde aynı tedavinin tekrarlanması remisyon oranlarını artırır (65). Steroide dirençli olgularda metotreksat tedavisi uygulandığında, %100'e varan remisyon

oranlarından bahsedilmektedir (62). Seçilmiş olgularda steroid tedavisi sonrası lezyonun sınırlanmasını takiben cerrahi eksizyon tedaviye eklenebilir. Ayrıca steroida dirençli olgularda izole edilemeyen atipik mikobakterilere yönelik anti-tüberküloz tedavi uygulanmasının, immünsupresif ilaçlar ve cerrahi öncesi denenmesi gerektiği konusunda olumlu sonuçlanan çalışmalar bulunmaktadır (66, 67).

2.3.5.6. Kistik Nötrofilik Granümatöz Mastit

Mikrobiyolojik ajanlardan özellikle *Corynebacterium* türleri GM etiyojisinde suçlanmıştır. Normal deri florası elemanı olduğu için, geçmişte meme spesmeninde üreyen *Corynebacterium* kontaminasyon olarak kabul ediliyordu. Ancak, steril bölgeden ve steril bir şekilde alınan doku örneklerinde merkezinde lipit/kistik alanı çevreleyen, granümatöz ve nötrofilik inflamasyonu içeren histolojik tip tanımlandı. Bu kistik boşlukların içinde gram pozitif basiller tespit edildi. *Corynebacterium* ile ilişkilendirilen bu GM “kistik nötrofilik granümatöz mastit (KNGM)” olarak adlandırılmaktadır. Genellikle, *Corynebacterium*’un lipofilik türleri GM etiyojisinden sorumludur. Uzun inkübasyon periyodu ve besiyerinde üretilmesi zor olduğu için mikrobiyolojik tanı zor olabilir (68). Kortikosteroid tedavisine cevapsızlık enfeksiyöz bir durumun veya *corynebacterium* türlerinin varlığına bağlı olabilir (69).

İlk kez 1988 yılında Collins ve arkadaşları tarafından nonlipofilik bir *corynebacterium* türü olan *Corynebacterium amycolatum*, GM spesmenlerinden izole edilmiştir. Ancak KNGM olgularında en sık izole edilen, lipofilik bir türü olan *Corynebacterium kroppenstedtii*’dir. *Corynebacterium amycolatum* gibi bazı türler birçok antimikrobiyal ajana dirençlidir. Bundan dolayı, KNGM’de antimikrobiyal tedavinin seçimi önemlidir. Dalal ve arkadaşları, *Corynebacterium amycolatum*’un neden olduğu endokardit olgusunu daptomisin ve rifampisin kombinasyonu ile başarılı bir şekilde tedavi etmiştir. Dalbavansin’in tüm *Corynebacterium* türlerini inhibe ettiği gösterilmiştir.

KNGM olgularında optimal bir tedavi rejimi oluşturulamamıştır. Hastalar ampirik antibiyoterapi, immünsupresif tedavi ve cerrahiye içeren geniş çaplı tedavi seçenekleri ile yönetilir (70).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu retrospektif çalışmada, Aralık 2018 - Eylül 2020 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Poliklinik’inde tanısal amaçlı yapılmış olan 201 meme tru-cut biyopsi materyallerinin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik olarak granülomatöz mastit tanısı konulmuş , iletişim verilerine ulaşılan 41 hastanın kayıtları ayrıntılı olarak incelendi. İletişim verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Hastalar yaş, yaşam yeri (kent/kırsal), prezente olunan semptomlar, etkilenen meme, şikayetlerin süresi, toplam gebelik sayısı, canlı doğum sayısı, toplam emzirme süresi, daha fazla emzirilen taraf ile hastalık ilişkisinin olup olmadığı, memeye travma öyküsü, ek hastalık öyküsü, oral kontraseptif kullanımı, sigara kullanımı, alkol kullanımı, tüberküloz aşısının yaptırılıp yaptırılmadığı, tüberküloz öyküsü, ailede tüberküloz öyküsü, daha önce benzer şikayetlerin olup olmaması, daha önce benzer şikayetler oldu ise uygulanan tedavi şekli, ultrasonografi bulguları, ultrasonografide lezyonun boyutu, doku kültür sonucu, antibiyogram sonucu, uygulanan tedavi şekli (medikal/cerrahi), nüks görülüp görülmemesi, nüks görüldü ise nüks zamanı açısından ayrıntılı olarak değerlendirildi.

Çalışma için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı’ndan 07/01/2021 tarihli 158 sayı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

3.1. Örneklerin Mikrobiyoloji Laboratuvarında İncelenmesi

Çalışma için hiçbir hastadan araştırma amaçlı yeni biyopsi yapılmadı. Alınmış olan tru-cut biyopsi doku örnekleri anaerop taşıma kabında mikrobiyoloji laboratuvarına gönderildi. Doku parçaları steril bir havan içine konup, önce steril bir bistüri ile parçalara ayrıldı. Ardından yaklaşık 1 ml sıvı besiyeri eklenerek örnek ezildi. Homojen hale getirilen örnekler, aerop ve anaerop kültür yönünden işleme alındı. Koyun Kanlı Agar (KKA)(RTA, Türkiye) besiyerine steril pipet ile 2-3’er damla (pürülan örnekten 1’er damla) damlatılıp seyreltme yöntemi ile subkültürleri yapıldı. Artan örnek ise tiyoglukolatlı sıvı besiyerinin dip kısmına bırakılarak ekildi. Plaklar 35°C’de 48 saat etüvde inkübe edildi. Örneklerden hazırlanan preparatlar Gram

yöntemiyle boyanarak incelendi. Mikroskopik incelemede, var olan mikroorganizmaların boyanma özellikleri, şekilleri ve kaç tür mikroorganizmanın bulunduğu, lökositlerin olup olmadığı ve yoğunluğu belirtildi. Besiyerinde baskın olarak ve/veya saf olarak üreyen koloniler etken olarak düşünüldü. Etken düşünülen koloniler öncelikle MALDI Biotyper 3.1 (Bruker Daltonics, A.B.D) kütle spektrometrisinin >2 skorlaması ile *Corynebacterium* (*C. amycolatum*, *C. striatum*) suş düzeyinde tanımlandı. Mikroskop görüntüsünde çok sayıda lökosit ve bakteri bulunan, baskın olarak saf kültür halinde üreyen *Corynebacterium* türleri için antibiyotik duyarlılık testi yapıldı.

Antibiyogram için disk difüzyon yöntemi kullanılmıştır. Antibiyogram sonuçları, suşun izole edildiği yıla ait European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing (EUCAST) önerileri doğrultusunda yorumlanmıştır.

4. BULGULAR

Aralık 2018 - Eylül 2020 tarihleri arasında tanısal amaçlı meme tru- cut biyopsi yapılan ve bunlardan histopatoloji sonucu granüloamatöz mastit olan 41 kadın hastanın kayıtları ayrıntılı olarak incelendi.

Yaş ortalaması 35.7, yaş aralığı 20-58 idi. Hastaların 12'si (%29.3) 40 yaş ve üstü, 29'u (%70.7) ise 40 yaşın altındaydı. Otuz hasta (%73.2) kentte, 11 hasta (%26.8) kırsalda yaşamaktaydı. Hastaların polikliniğe başvuru esnasında en sık görülen şikayet kızarıklık (%73.1), ardından sırasıyla şişlik (%60.9), ağrı (%48.7) ve akıntı (%41.4) diğer görülen şikayetlerdi. Şikayetlerin başlangıcından başvuruya kadar geçen süre ortalama 65.3 gün (7 gün-8 ay) idi. Onsekiz olguda (%43.9) sağ meme , 23 olguda (%56.1) sol meme tutulmuş olup, bilateral tutulum görülmedi.

Hastaların 34'ünün (%82.9) doğum yapmış olduğu saptandı. Yedi hastanın (%17.1) daha önce doğum öyküsü yoktu. Çocuk sayılarına bakıldığında, 8 hastanın 1, 7 hastanın 2, 11 hastanın 3, 6 hastanın 4, 2 hastanın 5 çocuğu vardı. Doğum yapan hastaların hepsinin emzirme öyküsü vardı ve hepsi de her iki memeden aynı miktarda emzirdiklerini ifade ettiler. Toplam emzirme süresi ortalama 40.4 ay (12-96 ay) idi. Hastaneye başvuru esnasında hiçbir hastada gebelik veya laktasyon durumu mevcut değildi.

İki hasta (%4.9) hastalıklı memeye geçmişte travma aldıklarını ifade etti. Dokuz hastada (%21.9) oral kontraseptif kullanımı, 16 hastada (%39) sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hiçbir hastada alkol kullanım öyküsü yoktu. Hastaların ek hastalıkları sorgulandığında, 5 hastada hipertansiyon, 4 hastada diyabetes mellitus, 1 hastada serebrovasküler hastalık olduğu öğrenildi. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları Tablo 4'te özetlenmiştir.

Yirmi iki hasta (%53.6) daha önce benzer şikayetler yaşadığını ifade etmiş, bu 22 hastanın 13'üne (%59.1) yalnızca antibiyotik, 6'sına (%27.3) antibiyotik ve kortikosteroid, 1'ine (%4.5) antibiyotik, kortikosteroid ve cerrahi eksizyon tedavisi uygulandığı ve tedavi sonrası iyileşme

dönemlerinin olduğu öğrenildi. İki hasta (%9.1) ise herhangi bir tedavi almamasına rağmen semptomlarının kendiliğinden gerilediğini belirtmiştir.

Tablo 4. Hastaların demografik özellikleri ve klinik bulguları

Özellikler	Hasta sayısı/ yüzdesi (n=41)
Yaş ortalaması (aralık)	35.7 (20-58)
40 yaş ve üstü	12 (%29.3)
40 yaş altı	29 (%70.7)
Yaşam yeri	
Kırsal	11 (%26.8)
Kent	30 (%73.2)
Şikayet	
Kızarıklık	%73.1
Şişlik	%60.9
Ağrı	%48.7
Akıntı	%41.4
Tutulan taraf	
Sağ meme	18 (%43.9)
Sol meme	23 (%56.1)
Bilateral	0
Canlı doğum sayısı	34 (82.9)
Emziren hasta	34 (82.9)
Emzirmeyen hasta	7 (17.1)
Toplam emzirme süresi (ay)	40.4
Hastalıklı memeye travma öyküsü	2 (%4.9)
OKS kullanımı	9 (%21.9)
Sigara kullanımı	16 (%39)
Ek hastalık	
Hipertansiyon	5
DM	4
SVH	1

DM: Diyabetes Mellitus; SVH: Serebrovasküler Hastalık

Bütün hastalara ulusal aşı programı gereğince tüberküloz aşısı (BCG) yapılmış olduğu, 1 hastanın (%2.4) geçirilmiş tüberküloz öyküsü, 3 hastada (%7.3) ise ailede tüberküloz öyküsü olduğu öğrenildi. Bütün hastalara PPD testi (Purified Protein Derivative) (Tüberkülin cilt testi) ve ardışık 3 gün balgamda ARB (Asid-Resistant Bacilli) çalışıldığı ve hepsinin sonucunun negatif olduğu öğrenildi.

Ultrasonografik olarak en sık bulgu apse/koleksiyon olup 20 hastada (%48.8) mevcuttu, 17 hastada (%41.4) multiple tübüler uzanımları olan irregüler hipoekoik lezyon, 15 hastada (%36.6) ödem ve ciltte kalınlaşma, 12 hastada (%29.3) cilde fistülizasyon, 6 hastada (%14.6) aynı taraf axillada benign görünümde lenfadenopati, 6 hastada (%14.6) duktal dilatasyon, 4 hastada (%9.7) ekojenitesi artmış heterojen yağlı doku mevcuttu. USG’de ölçülen lezyonların boyutu 5 mm ile 4.5 cm arasında değişmekteydi. USG bulguları Tablo 5’te gösterilmiştir.

Tablo 5. Ultrasonografi bulguları

Bulgu	Hasta sayısı (n=41)
Apse/koleksiyon	20 (%48.8)
İrregüler hipoekoik lezyon	17 (%41.4)
Ödem ve ciltte kalınlaşma	15 (%36.6)
Cilde fistülizasyon	12 (%29.3)
Aynı taraf aksillar LAP	6 (%14.6)
Duktal dilatasyon	6 (%14.6)
Ekojenitesi artmış heterojen yağlı doku	4 (%9.7)

Bütün hastaların tru-cut biyopsi örnekleri mikrobiyoloji laboratuvarında, uygun besiyeri eklenerek aerop ve anaerop kültür yönünden işleme alındı. Bir hastanın (%2.4) doku örneğinin mikrobiyolojik incelemesi sonucunda etken mikroorganizma olarak *Corynebacterium amycolatum* tanımlandı. *Corynebacterium amycolatum* için disk difüzyon testi (antibiyogram) sonucu Tablo 6’da gösterilmiştir.

Tablo 6. Corynebacterium amycolatum için disk difüzyon testi sonucu

Antibiyotik	Sonuç
Penicillin G	Dirençli
Ciprofloksasin	Dirençli
Moxifloksasin	Duyarlı
Gentamisin	Duyarlı
Vankomisin	Duyarlı
Tetrasiklin	Duyarlı
Linezolid	Duyarlı
Rifampin	Dirençli

Memede inflamasyon bulguları ile başvuran 38 hastaya (%92.7) öncelikle 14 gün oral olarak sefuroksim 500mg 2x1 tedavisi verildi. Apse ile başvuran 2 hastaya (%4.9) cerrahi drenaj uygulandı, 1 hasta (%2.4) herhangi bir tedavi almadı. Patoloji sonuçlarının idiyopatik granümatöz mastit şeklinde gelmesinin ardından 1 hastaya (%2.4) kitle eksizyonu uygulandı, 35 hastaya (%85.4) steroid tedavisine başlandı, doku örneklerinde Corynebacterium amycolatum üremesi olan 1 hastaya (%2.4) moksifloksasin 400 mg/gün 1x1 uygulandı, ve 4 hastaya (%9.8) ek tedavi uygulanmadı. 14 günlük antibiyotik tedavisi sonrası ek tedavi verilmeyen 4 hastadan 2'sinin (%4.9) takiplerinde nüks geliştiği görüldü. Hastalardan birinde ilk tedaviye cevaptan 5 ay sonra, diğerinde ise 4 ay sonra nüks gelişmişti. Nüks gelişen 2 hasta da steroid ile tedavi edildi. Hastaların iyileşme gösterdikleri son tedavi Tablo 7'da gösterilmiştir.

Tablo 7. Hastaların iyileşme gösterdikleri son tedavi

Tedavi	Hasta sayısı (n=41)
Steroid	37 (%90.3)
Antibiyoterapi	3 (%7.3)
Cerrahi (Kitle eksizyonu)	1 (%2.4)

5. TARTIŞMA

İdiyopatik granülomatöz mastit, etiyolojisi tam olarak anlaşılamamış, gerçek insidansı bilinmeyen ve klinik olarak meme kanserini taklit edebilen memenin benign inflamatuvar bir hastalığıdır. Tedavi süresi ve optimal tedavi prosedürü hakkında henüz net bir konsensus yoktur (44).

Bazı yazarlar, etiyolojide otoimmünite, enfeksiyon, travma, OKS kullanımı, etnik köken ve laktasyonu suçlamaktadır. İGM tanısı alan kadınların sıklıkla 50 yaşın altında olması ve son hamileliklerinden sonraki 5 yıl içinde tanı alması, etiyolojide doğum ve emzirme öyküsünü suçlanmasına sebep olmuştur. Al-Khaffaf ve ark.'nın yaptığı çalışmada, İGM tanısı alan 18 hastanın median yaşı 36 (19-68 aralığında) olup, yarısından fazlasında 5 yıl içinde doğum öyküsü olduğu belirtilmiştir (71). Shin ve ark.'ları çalışmalarında, İGM tanısı alan 34 hastanın median yaşı 37 (24-57 aralığında) olup, bu hastaların 32'sinin reproduktif yaşta olduğunu, bu hastaların da son doğumdan tanı anına kadar geçen sürenin ortalama 38 ay olduğunu belirtmişlerdir (72). Bani-Hani ve ark.'nın yaptığı çalışmada, İGM tanısı alan 24 hastada median yaş 34.3 (11-55 aralığında) olup, doğum öyküsü olan 22 hastanın 4'ünde tanı anında aktif gebelik olduğu belirtilmiştir (46).

Bizim çalışmamızda median yaş 35.7 (20-58 aralığında) idi ve 34 hastada (%82.9) doğum öyküsü mevcuttu, 7 hasta (%17.1) nullipardı. Doğum öyküsü olan bütün hastalarda laktasyon öyküsü mevcuttu. Tanı anında hiçbir hastada gebelik veya laktasyon mevcut değildi.

Yapılan çalışmalarda İGM tanısı almış hastaların çoğunda doğum ve laktasyon öyküsü olması, hastalığın 11-83 yaş gibi geniş bir aralıkta görüldüğü göz önünde bulundurulduğunda, etiyolojinin sadece gebelik ve laktasyon ile açıklanmasını mümkün kılmamaktadır (46).

Literatürde İGM tanısı alan bazı hastaların OKS kullandığı belirtilmiş olsa da, OKS kullanımı ile İGM arasında bir ilişki saptanmamıştır (44). Shin ve ark.'nın yaptığı çalışmada 34 hastadan 5'inin (%14.7) OKS kullandığı (72), Barreto ve ark.'larının yaptığı çalışmada 90 hastadan 15'inde (%17.2) (73), Girgin ve ark.'nın yaptığı çalışmada 49 hastanın 9'unda (%18.4) OKS

kullanım öyküsü belirtilmiştir (74). Bizim çalışmamızda, 9 hastada (%21.9) OKS kullanım öyküsü mevcuttu.

Hiperprolaktineminin memede sekresyonu artırarak İGM etiolojisinde rol aldığı düşünülmüştür. Barreto ve ark.'larının çalışmasında 90 hastadan 5'inde non-laktasyonel hiperprolaktinemi saptanmıştır (73). Bani-Hani ve ark. 24 hasta üzerinde yaptığı çalışmada prolaktin seviyesine bakılan 7 hastadan 1'inde hiperprolaktinemi saptandığını belirtmişlerdir (46). Bizim çalışmamızda hastaların hiçbirine prolaktin seviyesi çalışılmamıştır.

Yapılan çalışmalarda sigara kullanımı, İGM etiolojisinde suçlanmıştır. Girgin ve ark.'nın çalışmasında 49 hastanın 8'inde (%16.3) (74), Özel ve ark.'nın çalışmasında 8 hastadan 4'ünde (%50) (75), Jieqing Li'nin çalışmasında 75 hastadan 7'sinde (%9.33) (76), sigara kullanım öyküsü olduğu belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda 16 hastada (%39) sigara kullanım öyküsü mevcuttu.

Otoimmünite, lokal travma, sarkoidoz, diyabetes mellitus İGM etiolojisinde tetikleyici faktörler olarak suçlanmıştır. Girgin ve ark. 49 hastanın hiçbirinde lokal travma, DM, otoimmün hastalık öyküsü belirtmemişlerdir (74). Özşen ve ark.'nın 90 hasta üzerinde yaptığı çalışmada 1 hastada sarkoidoz tanısı olduğu belirtilmiştir (77). Çalışmamızda 4 hastada DM öyküsü, 2 hastada hastalıklı memeye geçmişte lokal travma öyküsü mevcuttu.

Tüberküloz mastit, sıklıkla Afrikan ve Hintli kadınları etkileyen nadir bir klinik tablodur. Sistemik tüberkülozun bir parçası olabileceği gibi izole mastit şeklinde de prezente olabilir. Agarwal ve ark.'nın çalışmasında, GM tanısı almış 10 hastadan 4'ünde etiolojiden tüberkülozun sorumlu tutulduğu belirtilmiştir (78). Shin ve ark.'nın çalışmasında 34 hastadan 9'unda (72), Özşen ve ark.'nın çalışmasında 90 hastadan 1'inde (77), Chandanwale ve ark.'nın çalışmasında 33 hastadan 27'sinde (79) tüberküloz saptandığı, Prasad ve ark.'nın 73 hastadan oluşan (80) ve Girgin ve ark.'nın 49 hastadan oluşan (74) çalışmalarında ise hiçbir hastada tüberküloz saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda 1 hastanın (%2.4) geçirilmiş tüberküloz öyküsü mevcuttu. Bütün hastalara histopatolojik tanı sonrası çalışılan PPD testi ve ardışık 3 gün balgamda ARB sonuçları negatifti.

Alfa-1 antitripsin eksikliği, GM için bir risk faktörüdür. Alfa-1 antitripsin eksikliği, Avrupa ve Kuzey Amerika kökenli Kafkaslarda sık olarak görülen otozomal dominant kalıtım gösteren bir hastalıktır. Memede pannikülit benzeri semptomlar ile ilişkilidir. Pannikülitin histopatolojik bulguları ağırlıklı olarak lobüler inflamasyonu gösterir. GM hastalarında bu rastlantının, kesin

olmayan histopatolojik tanıdan mı kaynaklandığı, yoksa GM hastalarında nadir bir bulgu olmasından mı kaynaklandığı belirsizdir.

Literatür tarandığında, GM ile ilgili geniş vaka serilerinin Orta Doğu, Akdeniz ülkeleri, Asya ve Amerika'dan bildirildiği görülmektedir. Asya, Hispanik ve Arap kökenli kadınlar arasında GM prevalansının yüksek olması, etnik köken hakkında tartışılmasına neden olmuştur (81). Al-Khaffaf ve ark.'nın 2008 yılında yayınladığı çalışmada, İGM tanılı 18 hastadan 10'unun (%56) Kafkas, 5'inin (%28) Asya, 2'sinin (%11) Afro-Karayip, 1'inin (%5.5) Orta Asya kökenli olduğu belirtilmiştir (71). Gautier ve ark.'nın 2013 yılında yaptığı çalışmada 11 hastadan 5'inin Kanada, 2'sinin Latin Amerika, 2'sinin Arap, 1'inin Rusya kökenli olduğu belirtilmiştir (44). Bizim çalışmamızda bütün hastalar Güneydoğu Bölgesi'nde yaşamaktaydı, 30 hasta (%73.2) kentte, 11 hasta (%26.8) ise kırsalda yaşamaktaydı.

İGM'in steroid ve immünopresif tedaviye iyi cevap vermesi nedeni ile İGM'nin otoimmün bir mekanizmaya dayandığı teorisi üzerinde çalışmalar yapılmıştır. Önerilen otoimmün patofizyoloji, duktal epital hasarı ile, lobüler bağ dokuya proteinden zengin sekresyon olması ve T-lenfosit ve makrofajların migrasyonu ile granümatöz reaksiyonun oluşmasına dayanmaktadır (44). Özel ve ark.'nın 2012'de yayınlanan çalışmasında, 8 hastadan 6'sında romatoid faktör (RF), 2'sinde anti-nükleer antikor (ANA) ve anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) pozitif olduğu belirtilmiştir (75). Kfoury ve ark.'nın 12 hasta üzerinde yaptıkları çalışmada 7 hastada dokuların immünohistokimyasal incelemelerinde T-lenfositlerin baskın olduğunu belirtmişler ve patogeneizde otoimmün süreci sorumlu tutmuşlardır (82). Otoimmünite teorisini onaylayan çalışmalara zıt olarak Altıntoprak ve ark.'nın çalışmasında 26 hastada ANA ve ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikor (ENA) çalışılmış ve otoimmünite hipotezini destekleyen sonuca varılamamıştır (48).

Memenin normal endojen bakteri florası cilt florası ile benzerlik gösterir. Koagülaz-negatif Streptokoklar, Propionibacterium türleri ve Corynebacterium türleri dominant mikroorganizmalardır (48). Corynebacterium türleri, normal deri florasının bir üyesi olduğu için, GM tanılı hastaların meme doku örneklerinin kültürlerinde izole edilmesi kontaminasyon olarak kabul edilmekteydi (70). Taylor ve ark. tarafından yürütülen çalışmada, granümatöz mastit ile Corynebacterium arasında çarpıcı bir ilişki bildirilmiştir. GM tanılı 34 hasta üzerinde yapılan çalışmada, merkezinde lipit/kistik alanı çevreleyen granümatöz ve nötrofilik inflamasyonu içeren histolojik tip tanımlandı. Bu kistik boşlukların içinde gram pozitif basiller tespit edildi. Bu 34 hastadan ortalama 3.44 doku örneği alınarak elde edilen toplam 116 doku

örneğin 52'sinde *Corynebacterium* türleri izole edildiği bildirilmiştir. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı bir fark saptanmıştır (83).

Corynebacterium ile ilişkilendirilen bu GM modeli ilk kez Renshaw tarafından “kistik nötrofilik granülomatöz mastit (KNGM)” olarak adlandırılmıştır (68). KNGM tanılı hastalar, genellikle reproduktif çağında olan genç kadınlar olup, sıklıklar Amerika Birleşik Devletleri dışında doğan Hispanik kökenli hastalardır (84).

Funke ve ark.'nın 1997 yılında yaptıkları çalışmada belirtilen *Corynebacterium* türlerinin bir hastalık ile ilişkilendirmek için gerekli kriterlere göre; steril şartlarda alınan doku örneğinde *Corynebacterium* görülmesi durumunda, *Corynebacterium*'a bağlı enfeksiyondan şüphelenilmelidir. Ayrıca güçlü bir polimorfonükleer lökosit reaksiyonu ve gram pozitif basil birlikteliği, *Corynebacterium*'un etken olabileceğini düşündürür (85).

Corynebacterium kroppenstedtii (*C. kroppenstedtii*), *C. amycolatum*, *C. tuberculostearicum* ve *C. accolens* KNGM hastalarında tanımlanan *Corynebacterium* türleridir. Lipofilik bir *Corynebacterium* türü olan *C. kroppenstedtii*, KNGM hastalarında en sık görülen türdür. Lipofilik *Corynebacterium* türleri besiyerinde üremesi güç olan, kültüre Tween 80 gibi lipidlerin eklenmesiyle büyümesi hızlanan suşlardır. Ayrıca 72 saatten daha uzun inkübasyon süreleri vardır (7, 83, 84).

Dobinson ve ark.'nın çalışmasında 10 hasta ile en sık *C. kroppenstedtii*, 4 hasta ile ikinci sıklıkla *C. tuberculostearicum* izole edilmiştir (7). Shoyele ve ark.'nın 7 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada bir hastanın doku örneğinde *C. amycolatum* izole edilmiştir (70). Troxell ve ark.'nın çalışmasında 35 GM tanılı hastadan 3'ünde *Corynebacterium* izole edilmiştir (84). Taylor ve ark.'nın çalışmasında KNGM tanılı 28 hastanın 13'ünde *C. kroppenstedtii*, 10'unda *C. tuberculostearicum*, 2'sinde *C. amycolatum* izole edilmiştir (83). Kivılcım ve ark., 51 hasta üzerinde yaptığı çalışmada, doku örneklerinde, *Corynebacterium* dahil herhangi bir normal deri florasına ait bakteri DNA'sına saptanmadığını belirtmişlerdir (86).

Paviour ve ark. çalışmasında; 24 hastada *Corynebacterium* izole edildiğini, bu hastalardan 13'ünde *C. kroppenstedtii*, 3'ünde *C. tuberculostearicum*, 3'ünde *C. amycolatum* suşlarının izole edildiğini belirtmişlerdir. Hastaların çoğuna birden fazla cerrahi prosedür ile birlikte antibiyoterapi uygulandığını belirtmişlerdir. Bu çalışmada, doku örneklerinde hem *C. kroppenstedtii* hem de *C. amycolatum* izole edilen 1 hasta, intravenöz penisilin ile 3 hafta tedavi edilmiş, tedaviye yanıt alınamadığı için yağda çözünürlüğü yüksek olan doksisisilin,

100mg oral olarak uygulanmıştır. Doksisiklin tedavisinin ardından bu hastada cerrahi müdahaleye ihtiyaç duyulmamıştır (87).

Butta ve ark., fistül formasyonu ile seyreden meme absesi tanılı bir olgu sunumunda, hastaya abse drenajı ve fistül eksizyonu uygulamışlar, doku örneğinde *C. amycolatum* izole edilmesi üzerine tedaviye 7 gün süre ile amoksisilin+klavulanik asit 1000mg (875/125mg) ve doksisiklin 200mg ile devam etmişler ve hastanın tedaviye tam yanıt vererek tamamen iyileştiğini belirtmişlerdir (88).

Corynebacterium suşlarının granülomatöz mastit etiyolojisinde yerinin incelenmesi amacıyla yaptığımız çalışmamızda, 41 hastadan alınan doku örnekleri, kaç tür mikroorganizmanın olduğu, var olan mikroorganizmaların boyanma özellikleri ve şekilleri yönünden mikroskopik olarak incelenmiş, yalnızca 1 hastadan (%2.4) *C. amycolatum* izole edilmiştir. Antibiyogram için disk difüzyon test sonucuna göre bu hastaya moksifloksasin 400mg/gün tedavisi verilmiş ve başarılı bir tedavi sağlanmıştır. Başlangıç sefuroksim tedavisinin sonrasında başka tedavi verilmeyen 4 hastadan 2'sinde nüks görülmüş ve steroid ile tedavi edilmiştir. Çalışmamızdaki hastaların iyileşme gösterdiği son tedaviye bakıldığında; hastaların %90.3'ünde steroid tedavisi ile kür sağlanmıştır.

Çalışmamızda, özellikle *Corynebacterium* suşları olmak üzere pek çok mikroorganizma için doku kültür örnekleri üzerinde araştırma yaptık. Çalışma sonucunda, sadece bir hastanın doku örneklerinde *C. amycolatum* izole edilmesi ve hastaların çoğunda steroid tedavisi ile kür sağlanması, bizi granülomatöz mastit etiyolojisinde *Corynebacterium*'un etken olabileceği tezinden uzaklaştırdı.

6. SONUÇ

İdiyopatik granüloamatöz mastit klinik olarak basit mastite benzediği için, hastaların tanıdan önce uzun süre hastalık dönemi ve yoğun antibiyotik kullanım öyküsü vardır. Uzun süreli semptomları olan hastalarda idiyopatik granüloamatöz mastit akılda tutulmalı ve doku örneklerinde histopatolojik inceleme mutlaka yapılmalıdır.

Patolojik olarak granüloamatöz mastit tanısı konulmasının ardından, memede granüloamatöz reaksiyona sebep olabilen diğeri hastalıklara yönelik tetkikler yapılmalıdır.

Çalışmamızda, geçmişte kontaminasyon olarak değeriendirilen, ancak yapılan çalışmalarla granüloamatöz mastit etiyolosinde etken olduğu düşünölen Corynebacterium, 41 hastadan sadece bir hastanın doku kültüründen izole edilmiştir. Moleküler yöntemlerle yapılan çalışmalarda da Corynebacterium varlığının gösterilememesi, bizi GM etiyolojisinde Corynebacterium'un etken olduğu tezinden uzaklaştırmıştır.

İdiyopatik granüloamatöz mastit etiyolojisi halen kesin olarak aydınlatılamamış olup, geniş vaka serileri ile daha fazla çalışmaya ihtiyaç duyulmaktadır.

KAYNAKLAR

1. Erhan, Y. *Et Al.* (2000) . "A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis." *BREAST* , vol.9, pp.52-56.
2. Shigeru Imoto, Tomoki Kitaya, Tetsuro Kodama, Takahiro Hasebe, Kiyoshi Mukai, Idiopathic Granulomatous Mastitis: Case Report and Review of the Literature, *Japanese Journal of Clinical Oncology*, Volume 27, Issue 4, August 1997, Pages 27–277.
3. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001 Aug; 97(2): 260-2.
4. Kiyak, G., Dumlu, E.G., Kilinc, I. *et al.* Management of idiopathic granulomatous mastitis: dilemmas in diagnosis and treatment. *BMC Surg* 14, 66 (2014).
5. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous mastitis: imaging findings with histopathologic correlation. *Clin Radiol.* 2002 Nov;57(11):1001-6.
6. Akbulut S, Arikanoglu Z, Senol A, Sogutcu N, Basbug M, Yeniaras E, Yagmur Y. Is methotrexate an acceptable treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis? *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Nov; 284(5): 1189-95.
7. Dobinson HC, Anderson TP, Chambers ST, Doogue MP, Seaward L, Werno AM. Antimicrobial Treatment Options for Granulomatous Mastitis Caused by *Corynebacterium* Species. *J Clin Microbiol.* 2015; 53(9): 2895-2899.
8. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, Müslümanoğlu M, Utkan Z, Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu (MHDF) Meme Hastalıkları Kitabı. Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2012: 3.
9. Trealese RB, Netter's Surgical Anatomy Review P.R.N, 2010: Chapter: Breast diseases, page:46
10. Sayek İ, Özmen MM, Temel Cerrahi El Kitabı, Güneş Kitabevleri, Ankara, 2009: 282-283.
11. Sarhadi NS, Shaw-Dunn J, Soutar DS. Nerve supply of the breast with special reference to the nipple and areola: Sir Astley Cooper revisited. *Clin Anat.* 1997; 10: 283-8.

12. Wakerley JB. Milk ejection and its control. In: Neill JD, editor. *Knobil and Neill's physiology*. San Diego: Elsevier; 2006. p. 3129-90.
13. Franke-Radowiecka A, Wasowicz K. Adrenergic and cholinergic innervation of the mammary gland in the pig. *Anat Histol Embryol* 2002; 31: 3-7.
14. Kamal RM, Hamed ST, Dorria S, Classification of inflammatory reast disorders and step by step diagnosis, *Breast J* 2009; 15: 367–380.
15. Brunicardi F.C, *Schwartz's Principles of Surgery*, The McGraw-Hill Companies, Ninth Edition, 2010: 814-816.
16. Rosa M, “Inflammatory” changes in breast: how to provide a better care to our patients, *Arch Gynecol Obstet* 2010, 281:901–905.
17. Haagensen CD, *Anatomy of the mammary glands, Diseases of the Breast*, Ed Saunders Company 1986, pp. 1-48.
18. Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, Steen A, Schalén C, The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment, *International Breastfeeding Journal* 2008, 3:6.
19. Amir LH, Lumley J, Women's experience of lactational mastitis ‘I have never felt worse’, Reprinted from *Australian Family Physician*, 2006, Vol. 35, No. 9: 745-747.
20. Arroyo R, Martí'n V, Maldonado A, Jime' nez E, Ferna' ndez L, Rodri' guez JM, Treatment of Infectious Mastitis during Lactation: Antibiotics versus Oral Administration of Lactobacilli Isolated from Breast Milk, *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(12):1551–1558.
21. Jahanfar S, Chirk-Jenn Ng, Teng CL, Antibiotics for mastitis in breastfeeding women, *The Cochrane Library* 2010, Issue 7.
22. Dixon JM, Breast Infection, *BMJ ABC of Breast Diseases*, 1994, Volume 309: 946-949.
23. Kim BS, Lee JH, Kim WJ, Kim DC, Shin S, Kwon HJ, Park JS, Park YM, Periductal mastitis mimicking breast cancer in a male breast, *Clinical Imaging* 37, 2013, 574–576.
24. Park CS, Jung JI, Kang BJ, Lee AW, Park WC, Hahn ST, Periductal mastitis in a male breast, *J Korean Radiol Soc* 2006,55:305-8.
25. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA, Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection, *Tobacco Induced Diseases* 2008, 4:12.
26. Guray MS, Benign breast diseases: Classification, diagnosis and manegement, *Oncologist* 2006, 11:435-449

27. Morgan M, Tuberculosis of the breast, Surg Gynecol Obstet 1931, 53: 593–605.
28. Kalaç N, Ozkan B, Bayiz H, Dursun AB, Demirag F, Breast tuberculosis, Breast 2002, 11: 346–349.
29. Akbaba B, Baran A, Yalçınsoy M, Güngör S, Akkaya E, Meme tüberkülozlu iki kız kardeş, Tüberküloz ve Toraks Dergisi 2007, 55(4): 395-399.
30. Göksoy E, Düren M, Durgun V, Uygun N, Tuberculosis of the breast, Eur J Surg 1995, 161: 471–473.
31. Okuş A, Karakaş C, Çapraz A, Çapraz M, Primer Meme Tüberkülozu, Türkiye Klinikleri J Med Sci 2012,32(3):809-12.
32. Banerjee SN, Ananthakrishnan N, Mehta RD, Prakash S. Tuberculous mastitis: a continuing problem, World J Surg 1987,11:105-109.
33. Shukla HS, Kumar S, Benign breast disorders in nonwestern populations: Part U- Benign breast disorders in India, World J Surg 1989,13:746-749.
34. O'Reilly M, Patel KR, Cummins R, Tuberculosis of the breast presenting as carcinoma, Mil Med 2000,165:800-802.
35. Schnarkowski P, Schmidt D, Kessler M, Reiser MF, Tuberculosis of the breast: US, mammographic, and CT findings, J Comput Assist Tomogr 1994;18(6):970-971.
36. Luh S, Hsu JD, Lai YS, Chen SW, Primary tuberculous infection of breast: experiences of surgical resection for aged patients and review of literature, J Zhejiang Univ Sci B 2007;8: 580–583.
37. Baran A, Özşeker F, Güneylüoğlu D, Bilgin S, Arslan S, Uyanusta Ç, Akkaya E, Sarkoidoz: Yedi Yıllık Deneyim, Toraks Dergisi, 2004,5(3):160-5.
38. Harris KP, Faliakou EC, Exon DJ, Nasiri N, Gui GPH, Isolated Sarcoidosis of The Breast, J R Soc Med 2000;93:196-197.
39. Utkan Z. (2018). Scoring Idiopathic Granulomatous Mastitis: An Effective System for Predicting Recurrence?. European Journal of Breast Health, 14 (2), 112-116.
40. Bakaris S, Yuksel M, Cıragil P, Guven MA, Ezberci F, Bulbuloglu E, Granulomatous mastitis including breast tuberculosis and idiopathic lobular granulomatous mastitis, Can J Surg,2006, Vol.49, No.6.
41. Coşkun T, Kara E, Kaya Y, Güler Y, Kandiloğlu A.R, Göktan C, Granülomatöz Mastit: Cerrahi Tedavi-Rekürrens İlişkisi, Meme Sağlığı Dergisi 2006 Cilt: 2 Sayı: 1: 26-30.

42. Tuli R., O'Hara B. J., Hines J. & Rosenberg A.L. (2007). Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature. *International Seminars in Surgical Oncology*, 4:21.
43. Pereira FA, Mudgil AV, Macias ES, Karsif K, Idiopathic Granulomatous lobular mastitis, *International Journal of Dermatology*, 51, 2012, 142-151.
44. Gautier N, Lanolde L, Tran-Tranh D, Khoury ME, David J, Labelle M, Patocskai E, Trop I, Chronic Granulomatous Mastitis: Imaging, Pathology and Management, *European Journal of Radiology* 82, 2013, 165-175.
45. Cserni G, Szajki K, Granulomatous Lobular Mastitis Following Drug-Inducing Galactorrhea and Blunt Trauma, *The Breast Journal*, Volume 5, Number 6, 1999, 398-403.
46. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ, Idiopathic granulomatous mastitis: Time to avoid unnecessary mastectomies, *Breast J* 2004;10:318-322.
47. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA, Idiopathic granulomatous mastitis: A heterogeneous disease with variable clinical presentation, *World J Surg.* 2007;31:1677–81.
48. Altıntoprak F, Baytekin HF, Altınay AE, Eren T, Meme kanserini taklit eden idiyopatik granülomatöz mastit, *Meme Sağlığı Dergisi* 2009; 5 (1); 40-43.
49. Kara E, Özer C, Apaydın FD. Apse formasyonu gösteren idiyopatik granülomatöz mastit. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2003, 9:116-117.
50. Diesing D, Axt-Fliehn R, Hornung D, Weiss JM, Diedrich K, Friedrich M, Granulomatous mastitis, *Arch Gynecol Obstet*, 2004;269(4):233- 236.
51. Engin G, Acunas G, Acunas B. Granulomatous mastitis: gray-scale and color Doppler sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 101–106.
52. Dursun M, Yilmaz S, Yahyayev A, Salmaslıoğlu A, Yavuz E, Iğci A, Acunas G, Tunacı M, Multimodality imaging features of idiopathic granulomatous mastitis: Outcome of 12 years of experience, *Breast Radiology* 2011, 114(4): 29-38.
53. Yilmaz E, Lebe B, Usal C, Balcı P, Mammographic and sonographic findings in the diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis, *Eur Radiol* 2001;11: 2236-2240.
54. Kocaoglu M, Somuncu I, Ors F, Bulakbasi N, Tayfun C, Ilkbahar S, Imaging findings in idiopathic granulomatous mastitis: a review with emphasis on magnetic resonance imaging, *J Comput Assist Tomogr* 2004, 28: 635–641.

55. Rezanko T, Meme T m rlerinde Tanısal Algoritma ve    l  Test, Meme Sağlığı Dergisi 2008 Cilt: 4 Sayı: 3: 143-149.
56. Uematsu T, How to choose needles and probes for ultrasonographically guided percutaneous breast biopsy: a systematic approach, Breast Cancer (2012) 19:238–
57. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins ve Kotran, Hastalığın Patolojik Temeli, G neş Tıp Kitabevi, 7. Edisyon, 2009, p.82-83.
58. Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, Mills SE, Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology, LWW; 5th Edition, 2009, p.341.
59. Oran EŞ, G rdal S , Yankol Y,  znur M, Calay Z, Tunacı M, Soybir GR, Management of Idiopathic Granulomatous Mastitis Diagnosed by Core Biopsy: A Retrospective Multicenter Study, The Breast Journal, Volume 19 Number 4, 2013,
60. Larsen LJH, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G, Granulomatous Lobular Mastitis: Imaging, Diagnosis, and Treatment, AJR Women's Imaging, 2009, 574-
61. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG. Prednisone management of granulomatous mastitis. N Engl J Med 1980; 303: 799–800.
62. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. ANZ J Surg 2003; 73: 247–249.
63. Asoėlu O,  zmen V, Karanlık H, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. Breast J 2005; 11: 108–114.
64. Kok KY, Telisinghe PU, Granulomatous Mastitis: Presentation, Treatment and outcome in 43 patients. Surgeon, 2010, 8:197-201.
65. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN, Chronic Granulomatous Mastitis: Diagnostic and Therapeutic Considerations, World J Surg, 2003, 27:515-518.
66. Akcakaya A, Eryilmaz R, Sahin M, Ozkan OV. Tuberculosis of the breast. Breast J 2005; 11(1): 85-86.
67. Ak ay MN, Saėlam L, Polat P, Erdoğan F, Albayrak Y, Povoski SP. Mammary tuberculosis: importance of recognition and differentiation from that of a breast malignancy: report of three cases and review of the literature. World J Surg Oncol 2007; 5: 67-68.
68. Renshaw AA, Derhagopian RP, Gould EW. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: an underappreciated pattern strongly associated with gram-positive bacilli. Am J Clin Pathol 2011;136:424–7.

69. Davis J., Cocco D., Matz S., Hsu C. H., Brown M. J., Lee J., Bouton M. E., Caruso D. M. & Komenaka I. K. (2019). Re-evaluating if observation continues to be the best management of idiopathic granulomatous mastitis. *Surgery*, 166 (6), 1176-1180.
70. Shoyele O, Vidhun R, Dodge J, Cheng Z, Margules R, Nee P, Sieber S. Cystic neutrophilic granulomatous mastitis: A clinicopathologic study of a distinct entity with supporting evidence of a role for *Corynebacterium*-targeted therapy. *Ann Diagn Pathol*. 2018 Dec;37:51-56.
71. Al-Khaffaf, B., Knox, F., & Bundred, N. J. (2008). Idiopathic granulomatous mastitis: a 25-year experience. *Journal of the American College of Surgeons*, 206(2), 269–273.
72. Shin, Y. D., Park, S. S., Song, Y. J., Son, S. M., & Choi, Y. J. (2017). Is surgical excision necessary for the treatment of Granulomatous lobular mastitis?. *BMC women's health*, 17(1), 49.
73. Barreto, D. S., Sedgwick, E. L., Nagi, C. S., & Benveniste, A. P. (2018). Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast cancer research and treatment*, 171(3), 527–534.
74. Girgin, S , Uslukaya, Ö , Yılmaz, E , Fırat, U , Gümüş, H , Kapan, M , Gümüş, M . (2015). Granulomatous mastitis: A retrospective review of 49 patients . *Dicle Tıp Dergisi* , 42 (1) , 22-27 .
75. Ozel, L., Unal, A., Unal, E., Kara, M., Erdoğan, E., Krand, O., Güneş, P., Karagül, H., Demiral, S., & Titiz, M. I. (2012). Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surgery today*, 42(8), 729–733.
76. Li J. Diagnosis and Treatment of 75 Patients with Idiopathic Lobular Granulomatous Mastitis. *J Invest Surg*. 2019; 32(5): 414-420.
77. Özşen M, Tolunay Ş, Gökgöz MŞ. Granulomatous Lobular Mastitis: Clinicopathologic Presentation of 90 Cases. Recurrence in Uterine Tumors with Ovarian Sex-Cord Tumor Resemblance: A Case Report and Systematic Review. *Turk Patoloji Derg*. 2018; 34(3): 215-219.
78. Agarwal C, Singh K, Pujani M, Raychaudhuri S, Sharma N, Chauhan V. Are all Granulomatous Mastitis Cases Tuberculous?: A Study on the Role of Cytology in Evaluation of Granulomatous Mastitis. Are all Granulomatous Mastitis Cases Tuberculous?: A Study on the Role of Cytology in Evaluation of Granulomatous Mastitis. *Turk Patoloji Derg*. 2019; 35(2): 128-133.

79. Chandanwale S, Naragude P, Shetty A, et al. Cytomorphological Spectrum of Granulomatous Mastitis: A Study of 33 Cases. *Eur J Breast Health*. 2020;16(2):146-151. Published 2020 Apr 1.
80. Prasad S, Jaiprakash P, Dave A, Pai D. Idiopathic granulomatous mastitis: an institutional experience. *Turk J Surg*. 2017; 33(2): 100-103. Published 2017 Jun 1.
81. Wolfrum A, Kümmel S, Theuerkauf I, Pelz E, Reinisch M. Granulomatous Mastitis: A Therapeutic and Diagnostic Challenge. *Breast Care (Basel)*. 2018; 13(6): 413-418.
82. Kfoury H, Al Bhlal L. Granulomatous lobular mastitis: A clinicopathological study of 112 cases. *Ann Saudi Med*. 1997;17(1):43-46.
83. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology*. 2003; 35(2): 109-119.
84. Troxell ML, Gordon NT, Doggett JS, et al. Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis: Association With Gram-Positive Bacilli and Corynebacterium. *Am J Clin Pathol*. 2016; 145(5): 635-645.
85. Funke G, von Graevenitz A, Clarridge JE 3rd, Bernard KA. Clinical microbiology of coryneform bacteria. *Clin Microbiol Rev*. 1997; 10(1): 125-159.
86. Kızılcım T, Altıntoprak F, Memiş B, et al. Role of Bacteriological Agents in Idiopathic Granulomatous Mastitis: Real or Not?. *Eur J Breast Health*. 2018;15(1):32-36. Published 2018 Nov 5.
87. Paviour S, Musaad S, Roberts S, et al. Corynebacterium species isolated from patients with mastitis. *Clin Infect Dis*. 2002; 35(11): 1434-1440.
88. Butta H, Pasha F, Dawar R, et al. Corynebacterium Amycolatum Causing Breast Abscess: An Infecting Diphtheroid with A Difference. *Annals of Pathology and Laboratory Medicine*. 2017; 4. C 128-130.