

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
İÇ HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT İLE LL-37
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Umut AYDIN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA**

**ELAZIĞ
2020**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Ahmet KAZEZ

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Ulvi DEMİREL

İç Hastalıkları Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA _____ Danışman

Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

_____

_____

_____

_____

_____

TEŞEKKÜR

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bana bilimsel bir çalışma ortamı sunan, benden yardım ve desteklerini esirgemeyen tez danışmanım Prof. Dr. Süleyman Serdar KOCA'ya, ayrıca çalışmama katkılarından dolayı Dr. Öğr. Üy. Ahmet KARATAŞ ve Uzm. Dr. Burak ÖZ'e teşekkür ederim.

Eğitimime verdikleri katkıdan dolayı tüm İç Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine, iş yoğunluğunu ve sıkıntısını paylaştığımız asistan arkadaşlarıma, birlikte çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarımıza şükranlarımı sunarım.

Hayatımın her döneminde desteklerini esirgemeyen eşime, anneme, babama ve kardeşlerime teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

İdiyopatik granüloamatöz mastit (IGM), kazeifiye olmayan granülomlar ile karakterize olup memenin enfeksiyöz olmayan inflamatuvar hastalığıdır. Nedeni tam olarak bilinmeyen, genç üreme çağındaki kadınlarda sıklıkla görülen kronik granüloamatöz inflamatuvar bir hastalıktır. Tedavide immunsüpresif ajanlar ve cerrahi müdahaleler kullanılmaktadır. LL-37 doğal bağışıklıkta etkili olup, immünmodülatör özelliklere sahip katelisidin türevi antimikrobiyal peptittir. Ek olarak, interlökin (IL)-36, galektin 3, toll like reseptör (TLR)3 otoimmünitede etkili olup proinflamatuvar özelliklere sahiptir. Bu çalışma ile IGM’de LL-37, IL-36, galektin 3 ve TLR3 düzeylerindeki olası değişiklikleri araştırmak amaçlandı.

Biyopsi ile doğrulanmış 36 kadın hasta ile 37 sağlıklı kontrol çalışmaya dahil edildi. Deneklerin serum örneklerinde LL-37, IL-36, galektin 3 ve TLR3 seviyeleri Elisa yöntemi kullanılarak çalışıldı. Dokuda LL-37 ve galektin 3 seviyeleri çalışıldı. Doku örnekleri elimizde olan 16 IGM hastası ile kozmetik nedenlerle mamoplasti yapılan 10 hastanın meme doku örnekleri doku incelemeleri için çalışmaya dahil edildi. Boyamada immünite aktivitesi, yaygınlık (0.1: <% 25, 0.4: % 26-50, 0.6: % 51-75, 0.9: % 76-100) ve şiddete (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) dayandırıldı ve histoskor (yaygınlık × şiddet) oluşturuldu. Veriler uygun istatistiksel analiz kullanılarak değerlendirildi ve $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol grupları karşılaştırıldığında ortalama yaş açısından anlamlı fark yoktu. Serum örneklerinde, LL-37, IL-36, galektin 3 ve TLR3 düzeyleri IGM grubunda, kontrol grubuna göre, istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü (her biri için; $p < 0.001$). Biyopsi örneklerinde; IGM grubunda LL-37 düzeyi, kontrol grubuna göre, anlamlı olarak düşük bulundu ($p < 0.001$). Bununla birlikte, doku galektin 3 düzeyleri açısından iki grup arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

Çalışmamızda, etiyolojisi açıkça anlaşılamayan IGM hastalarının serum örneklerinde LL-37, IL 36, galektin 3 ve TLR3 düzeylerinin düştüğü bulunuldu. Ek olarak, IGM’li hastalarda doku LL-37 seviyesinin düştüğü gösterildi. Bu bulgular, bir katelisidin olan LL-37’in IGM patogenezini etkilediğini desteklemektedir.

Anahtar kelimeler: İdiyopatik granüloamatöz mastit, LL-37, interlökin-36, galektin 3

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN IDIOPATHIC GRANULOMATOUS MASTITIS AND LL-37

Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a non-infectious inflammatory disorder of the breast characterized by non-caseous granulomas. It is a chronic granulomatous inflammatory disease frequently seen in young fertile women, the cause of which has not been clearly understood. Immunosuppressive agents and surgical interventions are used in the treatment. LL-37 is a cathelicidin-derived antimicrobial peptide with immunomodulatory properties that are effective in innate immunity. In addition, IL-36, galectin 3, TLR3 are effective in autoimmunity with proinflammatory properties. With this study, it was aimed to investigate possible changes in the levels of LL-37, IL-36, galectin 3 and TLR3 in IGM.

36 female patients with biopsy-confirmed IGM and 37 healthy controls were included in the study. The serum samples of the subjects LL-37, IL 36, galectin 3 and TLR3 levels were studied using the Elisa method. LL-37 and galectin 3 levels in the tissue were analysed. 16 IGM patients whose paraffin blocks were eligible for re-study and 10 patients who underwent mammoplasty due to cosmetic reasons for the control group were included in the study for tissue examinations. Immunoreactivity in stainings were based on the prevalence (0.1: <25%, 0.4: 26-50%, 0.6: 51-75%, 0.9: 76-100%) and severity (0: no, +0.5: very little, +1: little, +2: medium, +3: severe) and histoscore was created (histoscores = prevalence $\times$ severity). The data were evaluated using appropriate statistical analysis and $p < 0.05$ was considered statistically significant.

When the patient and control groups included in the study were compared, there was no significant difference in mean age. In serum samples, LL-37, IL-36, galectin 3 and TLR3 levels were statistically significantly lower in the IGM group compared to the control group ($p < 0.001$ for each). In biopsy samples, LL-37 level was found to be significantly lower in IGM group compared to the control group ($p < 0.001$). However, no statistically significant difference was detected in tissue galectin 3 levels between the both groups.

In our study, the decreased levels of LL-37, IL-36, galectin 3 and TLR3 were found in serum samples from patients with IGM disease whose etiology was not clearly understood. In addition, it was showed that in patients with IGM, LL-37 levels were decreased at the tissue level. These results suggest that LL-37 a cathelicidin may affect the pathogenesis of IGM.

Key words: Idiopathic granulomatous mastitis, LL-37, interleukine-36, galectin 3



İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	ix
ŞEKİL LİSTESİ	x
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	1
1.1.1. Tanım	1
1.1.2. Sınıflandırma	2
1.1.2.1. Enfeksiyöz Mastit	2
1.1.2.1.1. Basit Enfeksiyon	2
1.1.2.1.1.1. Laktasyonel Mastit	2
1.1.2.1.1.2. Non Laktasyonel Mastit	3
1.1.2.1.1.2. Komplike Enfeksiyon	3
1.1.2.1.2.1. Meme Apsesi	3
1.1.2.1.2.2. Meme Kanalı Fistülü	4
1.1.2.1.2.3. Enfekte Meme Kisti	4
1.1.2.1.2.4. Enfekte Galaktosel	5
1.1.2.1.3. Spesifik Enfeksiyon	5
1.1.2.1.3.1. Tüberküloz Mastit	5
1.1.2.1.3.2. Fungal Mastit	5
1.1.2.1.3.3. Paraziter Mastit	6
1.1.2.2. Non-Enfeksiyöz Mastit	6
1.1.2.2.1. Periduktal Mastit	6
1.1.2.2.2. Duktal Ektazi	7
1.1.2.2.3. Plazma Hücreli Mastit	7
1.1.2.2.4. İdiyopatik Granümatöz Mastit	7

1.1.2.2.5. Diyabetik Mastopati	10
1.1.2.2.6. Radyoterapi Sonrası Mastit	10
1.1.2.2.7. Sekonder Mastit	11
1.1.2.2.7.1. Vasküler Hastalıklar	11
1.1.2.2.7.2. Yabancı Cisim Reaksiyonu	12
1.1.2.2.7.3. Posttravmatik Yağ Nekrozu	12
1.1.2.2.7.4. Kollojen Hastalıklar	13
1.1.2.3. Malign Mastit	13
1.1.2.3.1. İnflamatuvar Karsinom	13
1.1.2.3.2. Malign Apse	14
1.1.3. LL 37	14
1.1.4. Galektin 3	16
1.1.5. TLR 3	18
1.1.6. IL 36	20
2. GEREÇ ve YÖNTEM	21
3. BULGULAR	23
4. TARTIŞMA	28
5. KAYNAKLAR	34
6. ÖZGEÇMİŞ	45

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Mastitlerin Sınıflandırılması	2
Tablo 2. Çeşitli hastalıklarda galektin 3 ekspresyonu ve klinik biyobelirteçler olarak potansiyel kullanımı	18
Tablo 3. IGM hastalarının klinik ve laboratuvar verileri	24
Tablo 4. Çalışma gruplarında serum LL-37, IL-36, Galectin 3, TLR3 düzeyleri	25
Tablo 5. Tedavi başlangıcı ve tedavi süresinde gözlenen değişimler	25
Tablo 6. Biyopsi örneklerinde LL-37 ve Galectin 3 düzeyleri	27

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Hemotoksilen-eozin boyası uygulanmış meme doku örnekleri	23
Şekil 2. İmmünohistokimyasal boya örneklerinde LL-37 pozitifliği	26
Şekil 3. İmmünohistokimyasal boya örneklerinde galektin 3 pozitifliği	27



KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ALT	: Alanin aminotransferaz
AMP	: Antimikrobiyal peptitler
ANA	: Anti nükleer antikor
Ast	: Aspartat aminotransferaz
BAL	: Bronko alveolar lavaj
BX	: Biyopsi
c-ANCA	: Sitoplazmik anti nötrofilik sitoplazmik antikor
CLR	: C tipi lektin reseptör
CRD	: Karbonhidrat tanıma alanı
CRP	: C-reaktif protein
DHA	: Dev hücreli arterit
ENA	: Ekstrakte edilebilir nükleer antijen antikorları
ENF	: Enfeksiyon
EPGA	: Eozinofilik granülomatöz polianjit
Hgb	: Hemoglobin
IBD	: İnflamatuvar Bağırsak Hastalığı
IGM	: İdiyopatik granülomatöz mastit
IL	: İnterlökin
IL-1RAcP	: IL-1 reseptör aksesuar proteini
IL-36	: IL-36 reseptörü
İİAB	: İnce iğne aspirasyon biyopsisi
MDE	: Meme duktal ektazisi
mDH	: Miyeloid dendritik hücre
MRSA	: Metisiline dirençli <i>Staphylococcus aureus</i>
MTDH	: Monosit türevli dendritik hücre
Mtx	: Metotreksat
MyD88	: Adaptör protein miyeloid farklılaştırılmış protein 88
NET	: Nötrofil hücre dışı tuzakları
NF-κB	: Nükleer faktör-kappa B
NLR	: NOD benzeri reseptörler

NSAİ	: Non-steroidal anti-inflamatuar
p-ANCA	: Perinükleer anti nötrofilik sitoplazmik antikor
PHM	: Plasma hücreli mastit
PMR	: Polimiyaljia romatika
PR3	: Proteinaz 3
PRR	: Örnek tanıma reseptörleri sistemi
PTH	: Parathormon
RA	: Romatoid artrit
RF	: Romatoid faktör
RLR	: RIG -I benzeri reseptörler
SLE	: Sistemik lupus eritematoz
SSRI	: Seçici serotonin geri alım inhibitörü
TDLÜ	: Terminal duktal lobüler ünite
TIR	: Toll-IL-1 Reseptör
TİT	: Tam idrar tetkiki
TLR	: Tool Like Reseptör
TNF	: Tümör nekroz faktör
USG	: Ultrasonografi
WBC	: Beyaz kan hücresi

1. GİRİŞ

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Tanım

Mastit enfeksiyöz veya non enfeksiyöz nedenlere bağlı olarak oluşan memenin inflamasyonudur. Kadınlarda sık karşılaşılan bir durumdur. En sık emzirme döneminde süt stazı ve enfeksiyon eklenmesiyle oluşan puerperal mastit görülmektedir. Mastitler enfeksiyöz, non-enfeksiyöz ve malign olarak sınıflandırılabilir. Burada üzerinde duracağımız idiyopatik granümatöz mastit (IGM), non-enfeksiyöz mastit başlığı altında incelenecektir. İdiyopatik granümatöz mastit memenin nadir görülen benign bir hastalığıdır. Patolojik görüntülerde non-kazeifiye granülomlar mevcuttur. Bilateral olabilir ve tekrarlama eğilimindedir. Tanıyı kesinleştirmek için granümatöz mastit yapan diğer nedenler ekarte edilmelidir. Tedavide immunsupresifler kullanılmakta olup tedaviye yanıtız olgularda mastektomi gerekebilir (1).

Tek taraflı başlayan olgularda mastektomi sonrası diğer meme dokusunda tekrarlayan granümatöz mastit olguları mevcuttur. Memede eritemli, ağrılı ve/veya akıntılı lezyonu olan hastalar sık olduğundan dolayı öncelikle enfektif nedenler ekarte edilmelidir. Apse formasyonu olan vakalarda aspirasyon biyopsi (BX)'si yapılabilir. Aspirasyon tedavi ve tanı amacıyla uygulanmaktadır. Hastalar bu evrede antibiyoterapi alırlar ve patoloji sonucu beklenir. Patoloji sonucunda granümatöz inflamasyon izlenen hastalarda tru-cut biyopsi ile doğrulama yapılmalıdır. Granümatöz inflamasyon yapan ve memede akıntılı lezyon yapan hastalıklar ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir. Ön tanıda öncelikle, tüberküloz, lepra, kedi tırmığı hastalığı, histoplazma, kriptokok, şistozoma gibi granümatöz mastit yapan enfektif nedenler, meme kanseri, sarkoidoz, vaskülitler ve yabancı cisim reaksiyonu açısından tetkik edilmelidir. Granümatöz reaksiyon yapan hastalıklar ekarte edildikten sonra hasta idiyopatik granümatöz mastit tanısı almaktadır (2-4).

1.1.2. Sınıflandırma

Mastitler laktasyonel, non-laktasyonel ve meme apsesi olarak sınıflandırılabilir. Bununla beraber mastitler enfeksiyöz, non-enfeksiyöz ve malign mastitler olarak sınıflandırılabilir (Tablo 1) (3).

Tablo 1. Mastitlerin Sınıflandırılması (3)

Enfeksiyöz	Non-Enfeksiyöz	Malign
Basit Enfeksiyon Laktasyonel Non Laktasyonel	Periduktal Mastit Duktal Ektazi	İnflamatuvar Karsinom Malign Apse
Komplike Enfeksiyon Meme Apsesi Meme Kanalı Fistülü Enfekte Meme Kisti Enfekte Galaktosel	Plazma Hücreli Mastit Granüloamatöz Mastit Diyabetik Mastopati	
Spesifik Enfeksiyon Tüberküloz Fungal Enfeksiyon Paraziter	Radyoterapi Sonrası Sekonder Mastitler Vasküler hastalıklar Yabancı cisim reaksiyonu Post travmatik yağ nekrozu Kollajen hastalıklar	

1.1.2.1. Enfeksiyöz Mastit

1.1.2.1.1. Basit Enfeksiyon

1.1.2.1.1.1. Laktasyonel Mastit

Temel sebep süt stazıdır. Ağrı, şişlik, eritem ve ısı artışı görülür. Staz sonucunda IL-8 gibi sitokinlerin etkisi ile inflamasyon gelişir. Bakterilerin ekleneceği giriş yolu ve ortam oluşur ise enfeksiyon tablosu gelişebilir. Emziren annelerde % 2 -30 arasında değişen oranlarda görülmektedir. Doğum sonrası ilk üç ayda sık görülür. Önceki gebeliklerde görülmesi, yeniden gelişme riskini arttırmaktadır. Tedavinin ilk aşamalarında emzirme yöntemlerinin öğretilmesi ve süt akışkanlığı sağlanarak tedavi edilir. Emzirmenin bebek açısından zararlı olduğu kanısına varılmamıştır ve süt boşaltımı açısından ideal yöntem olarak görülmektedir. İlerleyen aşamalarda antibiyoterapi uygulanabilir ancak, rutin kültür önerilmez ve daha çok meme başında çatlak olan semptomları gerilemeyen ciddi mastit olgularında tercih edilir. Antibiyoterapide Amoksisilin+Klavulonat ya da

Ampisilin+Sulbaktam kullanılır. Sefalekssin, dikloksasilin veya kloksasilin ya da penisilin alerjisi varsa makrolid antibiyotik (eritromisin, klaritromisin) tercih edilebilir. 10-14 günlük tedavi uygundur. Metisiline dirençli *staphylococcus aureus* (MRSA)'un etken olduğu vakalarda ilk basamak olarak klindamisin veya trimethoprim+sulfametoksazol kullanımı önerilmektedir (5).

Delgado ve ark. (6) 20 mastitli emziren kadında, sütün mikrobiyolojik içeriğini incelemiş ve mastitli hastaların sütlerinde stafilokokların arttığını, laktobasillerin azaldığını tespit etmişler. Arroyo ve ark. (5) yapmış olduğu bir çalışmada antibiyotiğe alternatif olarak oral *lactobacillus fermentum* ve *lactobacillus salivarius* kullanılarak tedavi edilen 352 vaka 3 grupta incelenmiş ve probiotik grubunda, 14 gün sonra klinik bulguların kaybolduğu izlenmiştir.

Yirmi bir günlük tedavi sonunda probiyotik alanların sütlerinde daha az bakteri görülerek bu grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük ağrı skoru ve hastalık yinelenmesi saptanmıştır. Laktobasillerin antibiyotiklere alternatif olarak kullanılabileceği belirlenmiştir. Özellikle antibiyotik direnci olan vakalarda probiyotikler faydalı bir tercih olabilir.

1.1.2.1.1.2. Non Laktasyonel Mastit

Çoğunlukla idiyopatiktir. Steroid, travma, romatizmal hastalıklar ya da karsinoma sekonder olarak gelişebilir. Komedo duktal karsinoma in situ enfeksiyonla ortaya çıkabilir. Bu nedenle, 35 yaşı geçmiş periferik yerleşimli başka sebep saptanamayan ve risk faktörlerine sahip hastalarda kanser taraması önerilir.

1.1.2.1.2. Komplike Enfeksiyon

1.1.2.1.2.1. Meme Apsesi

Primer meme apseleri mastitin bir komplikasyonu olarak ortaya çıkmaktadır. Emziren kadınlarda süt stazı meme uç kanallarından gelen bakteriler için kültür ortamı oluşturur. Laktasyonel meme apsesi meme iltihabının ilerlemesi ile oluşur. Cerrahi gerektiren apse olguları non-laktasyonel mastit olgularında laktasyonel mastite oranla daha sık görülmektedir. Olgunun apse boyutu ve yaygınlığına göre tedavi stratejisi ve sonlanımı değişmektedir. Antibiyoterapi, drenaj ya da memede

deformasyona giden cerrahi işlemler ile sonlanabilir. Bazı durumlarda bebeğin anneden ayrılması gerekmektedir (7).

Mastitli hastalar lokal yada yaygın şişlik olan meme ile başvururlar. Meme parankiminde ciltte kızarıklık ve ödem eşlik eder. Meme apsesi geliştiğinde fokal dalgalanmalar ve palpabl kitle görülebilir. Meme apseleri genel olarak puerperal ve puerperal olmayan olarak sınıflandırılabilir, puerperal olmayan apseler periferik veya merkezi subareolar olarak alt sınıflara ayrılır (8).

Sıklıkla *staphylococcus aureus* neden olur. Daha az sık görülen patojenler arasında *Streptococcus pyogenes*, *Escherichia coli*, *Bacteroides türleri*, *Corynebacterium türleri*, *Koagülaz negatif stafilokoklar* (örn. *S. lugdunensis*), *Pseudomonas aeruginosa*, *Proteus mirabilis* ve anaeroblar bulunur (9).

Tekrarlayan apse olgularında ise miks patojen flora insidansı artmıştır. Ayırıcı tanı olarak meme kanseri, galaktosel ve süt kanalı tıkanıklığı göz önünde bulundurulmalıdır. Tedavide drenaj ve antibiyoterapi yapılmalıdır.

1.1.2.1.2.2. Meme Kanalı Fistülü

Periareolar bölgede majör subareolar kanal ile cilt arasındaki bir yoldur. Periareolar bölgedeki bir apsenin drenajı, insizyonu ya da spontan olarak apsenin drene olması sonucu gelişebilir. Sık gelişen apse odakları sonrasında fistül gelişme ihtimali artar. Tek bir noktadan cilt açıklığı olabileceği gibi bir ya da daha çok kaynaktan birden fazla cilt açıklığı olabilir (10).

1.1.2.1.2.3. Enfekte Meme Kisti

Meme kisti terminal duktal lobülün tıkanması sonucu terminal duktal lobüler ünite (TDLÜ)'de gelişen içi sıvı dolu oval kitlelerdir. Ağrılı veya ağrısız bir kitle olarak ortaya çıkabilir. Kitle lezyonlar küçük, büyük veya küçük kistlerin kümeleşmesi şeklinde olabilir. Bu kistler iyi huyludur. Bu nedenle çıkarılması ya da aspirasyonuna gerek yoktur. Ancak, ciltte eritem gelişmesi durumunda enfekte kistik oluşumdan şüphelenilmelidir. Enfekte kistik oluşumda ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) kistin tamamen boşalmasını sağlamak amacıyla, ultrasonografi (USG) eşliğinde yapılmalıdır. Kist içeriği bulanık görünümde ise hemen her zaman atipik hücreler içerebileceğinden dolayı sitoloji gönderilmemelidir. Sadece kültür gönderilmelidir. Sadece kanlı içeriği olan kist aspirasyonlarında sitoloji ve kültür

gönderilmelidir. Kist içeriğinde nodül olan vakalarda malignite riski olduğundan dolayı BX yapılmalıdır (11).

1.1.2.1.2.4. Enfekte Galaktosel

Galaktoseller süt retansiyon kistleridir. Süt kanalının tıkanıklığı sonucu oluşmaktadır. Fizik muayenede yumuşak kistik lezyonlar olarak palpe edilebilir. Mamografide belirsiz bir kitle lezyonu olarak görülebileceği gibi yağ sıvı seviyesi olan kistik yapıda görülebilir. Aspirasyon ile tanı konulabilir. Malignite riski yoktur (12).

1.1.2.1.3. Spesifik Enfeksiyon

1.1.2.1.3.1. Tüberküloz Mastit

Sıklıkla sınırları belirsiz tek taraflı kitle olarak görülmektedir. Cilt değişiklikleri, lenfadenopati (LAP), meme başı çekilmesi ve apse/fistül eşlik edebilmektedir. Tanıda asidorezistan basil boyama (ARB), tüberküloz kültürü, tüberkülin cilt testi (PPD: purified protein derivative), interferon gama salınım testi (*Quantiferon*) ve histopatoloji kullanılmaktadır. Histopatolojik tanı konulabilir ama kazeifikasyon nekrozu tüm vakalarda görülemeyebilir. ARB, kültür ve histopatoloji ile tanı konulamayıp atlanabilir. Bu nedenlerle başka tanı ile tedavi başlanan olgularda tedavi yanıtsız ise tüberküloz tekrar akla gelmelidir. Tüberküloz mastit tedavisinde antitüberküloz ilaçlar kullanılmaktadır. 8 hafta içinde yanıt alınması beklenmektedir (13, 14).

1.1.2.1.3.2. Fungal Mastit

Histoplazmoz sistemik bir mikoz olup, tropikal bölgelerde sıklıkla görülmektedir. Histoplasma capsulatum etkenidir. Histoplazmaya sekonder granülomatöz mastit çok nadir görülmektedir. Klinik olarak ciltte kalınlaşma, kızarıklık ve kitle lezyonu görülmektedir. Radyolojik olarak meme kanserinden ayrılması çok zordur. Histopatolojik olarak maya içeren makrofajların görülmesi ile tanı konulabilir. Kültür, pulmoner ve abdominal görüntüleme yapılmalıdır. Drenaj, eksizyon ve antifungaller ile tedavi edilebilir (15-17).

Memenin kriptokoksik enfeksiyonu nadir görülen ve tedavi edilebilir bir hastalıktır. Histoplazmoz gibi immün yetmezliklilerde yaygın enfeksiyona neden olabilir. Meme kanseri ayırıcı tanıları arasında yer almaktadır. Memenin mikotik psödötümörü, fungal granülatöz meme hastalığı olarak da adlandırılmaktadır. Primer lezyonun akciğerden lenfo-hematojen yolla yayıldığı veya enfekte dokulardan lokal invazyon yoluyla olduğu düşünülmektedir. Primer meme enfeksiyonunun eksizyonu veya drenajı halinde disseminasyon gösterebilir. Tanı için kültürde üretmek, histopatolojik kanıt veya lateks aglutinasyon testi pozitifliği gerekmektedir. Sistemik antifungal tedavi ve cerrahi eksizyon ile tedavi edilmektedir (18, 19).

1.1.2.1.3.3. Paraziter Mastit

Şistozoma nadir mastit nedenleri arasında gösterilmektedir. Sıklıkla memede granülatöz lezyona yol açar. Memede ünilateral segmental mikrokalsifikasyon ve hafif yapısal distorsiyon ile seyretmektedir. Sıklıkla insidental olarak tanı konulur ama kitle lezyonu olarak tespit edilip fibroadenom ile karışabilir ya da sadece ağrı ile prezente olabilir. Histopatolojik olarak fibröz yağlı bir stromada kalsifiye şistozoma yumurtaları ve çevre dokuda granülatöz inflamasyon görülmektedir (20).

1.1.2.2. Non-Enfeksiyöz Mastit

1.1.2.2.1. Periduktal Mastit

Periduktal mastit meme subareolar kanalların nedeni tam olarak bilinmeyen obstrüksiyonu sonucu oluşmaktadır. Sıklıkla genç kadınlarda görülebilmekle birlikte erkeklerde de gelişebilir. Yapılan bir çalışmada periduktal mastit tanısı alan 139 hastanın % 89'unun sigara kullanıcısı olduğu görülmüştür (Aynı yaştaki bireylere göre kontrol grubu ile karşılaştırıldığında bu oran % 39'dur). Sigaranın subareolar kanallara direkt toksik etkisi ya da lokal hipoksi oluşturarak kanalda nekroza neden olduğu yönünde hipotezler mevcuttur (21-23).

Periduktal mastitler non-enfeksiyöz nedenle gelişir ancak, komplikasyon olarak nekroz olan duktal alanda sekonder enfeksiyon gelişebilir. Enfeksiyona bağlı periduktal apse gelişebilir, apse periareolar alana fistüle olabilir ve duktus rüptüre olabilir.

1.1.2.2.2. Duktal Ektazi

Meme duktal ektazi (MDE)'si, duktuslarda intralüminal histiyosit tıkaçları oluşmasına bağlı olarak periduktal inflamasyon gelişmesi sonucu ana kanallarda dilatasyon olması ile açıklanır. MDE sıklığı, kullanılan tanı yöntemine göre klinik, histopatolojik veya otopsi bazlı serilerde % 1.1 ile % 75 arasında değişebilir (24).

Meme duktal ektazisi sıklıkla perimenepozal kadınlarda görülür ancak, genç kadınlar ve çocuklarda da görülebilir (25).

Meme duktal ektazisi sıklıkla büyük ve orta boylu duktusları tutar. İnvaziv karsinomu klinik ve radyolojik olarak taklit edebilir. Kanlı meme akıntısı ve subareolar kitle ile prezente olabilir (26, 27).

Meme duktal ektazisi tedavisi genellikle konservatiftir. MDE'nin karsinom ile ayırıcı tanısının yapılmasına gerek olmadığı durumlarda BX yapılmasına gerek yoktur. Ancak, şiddetli olgularda cerrahi tedavi gerekebilir. Daha önce yapılan bir çalışmada prolaktin anormal salgılanması ile MDE arasındaki ilişki tanımlanmıştır (28, 29).

1.1.2.2.3. Plazma Hücreli Mastit

Plazma hücreli mastit (PHM) nadir görülen bir mastit türüdür. İnflamatuar meme hastalığıdır. Meme kanseri ile karışabilir bu nedenle ayırıcı tanıya gidilmelidir. Sıklıkla perimenepozal kadınlarda görülür. Bu özelliği ile idiyopatik granülomatöz mastitten ayrılır. Meme kanallarını çevreleyen plazma hücre infiltrasyonu vardır. Tanısı histopatolojik olarak konulur. Kesin tedavi yöntemi cerrahidir. Seçilen vakalarda steroidler ile tedavi başlanabilir (30, 31).

1.1.2.2.4. İdiyopatik Granülomatöz Mastit

İdiyopatik granülomatöz mastit memenin nedeni henüz tam olarak bilinmeyen nadir görülen kronik, granülomatöz ve inflamatuvar hastalığıdır. Sıklıkla genç fertil kadınlarda görülmesine karşın, multipar kadınlar veya erkeklerde de görülebilmektedir (32).

İdiyopatik granülomatöz mastit nadir olgularda erkeklerde de görülmüştür ve bazı vaka serilerinde bildirmiştir. Elibol ve arkadaşlarının bildirmiş oldukları bir vakada 58 yaşındaki bir erkek hastada sağ memede retroareolar yerleşimli bir

kitleden BX ile örnekleme yapılmış ve granüloamatöz mastit tanısı konulmuş. Mevcut diğer nedenler ekarte edildikten sonra hastaya IGM tanısı ile immunsupresif tedavi başlanmış hasta yanıt görmüş ve nüks izlenmemiştir (33).

İdiyopatik granüloamatöz mastit idiyopatik olarak tanımlanmış olsa da diğer hastalıklarla ilişkilendirilmeye çalışılmaktadır. Bir çalışmada daha önce sjögren tanısı olan bir hastada IGM tespit edilmiştir. Sjögren sendromu ekzokrin bezleri etkilediğinden dolayı meme bezlerinin de etkileyebileceği düşünülerek IGM ile arasında bağlantı kurulmaya çalışılmıştır. Bu nedenle tedavide immünsüpresifler desteklenmiştir. Ayrıca, Sjögren ile IGM arasında bağlantı kurulabilen bilinen üç vaka olduğundan bahsedilmiştir (34).

Ultrasonografi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile lezyonlar tespit edilebilir ancak, patognomik bulgular henüz tanımlanmamıştır. Görüntüleme yöntemleri tanıda destekleyici olarak, komplikasyon tespitinde ve takipte kullanılabilir. IGM olgularının artmış meme kanseri riski yoktur ancak tanı anında meme kanseri ile karışabilir, ekarte edilmelidir (35).

İdiyopatik granüloamatöz mastitli olgularda USG ile derinin kalınlaşması, tübüler uzantıları olan düzensiz hipo-ekojenik bir kitle, pürüzsüz kenarlı hipo-ekojenik kitle, hipo-hiperekoik-heterojen kitle, birleşmeye meyilli kitleler, heterojen parankim, parankimal ödem, akustik gölgelenme, apse, sinüs kanal oluşumu veya LAP gibi bulgular tespit edilebilir (36).

Manyetik Rezonans Görüntüleme’de inflamasyon nedeni ile cilt değişiklikleri görülebilir. T1, T2 ve STIR kesitlerinde yoğunluk değişikliği ayrıca yoğun kontrast alımı ve difüzyon değişiklikleri görülür. Bazı vakalarda apse, fistül, yoğun içerikli dilate kanallar ve LAP tespit edilir (36).

İdiyopatik granüloamatöz mastit tanısı histopatolojik olarak konulmalıdır. BX benign ve malign ayırımını yapmak için gerekli olmak ile birlikte patolojide granüloamatöz inflamasyonun tespiti için elzemdir. İİAB terapotik ve tanısal olarak kullanılmaktadır ancak, tanı koymada yeterli değildir. Kalın iğne BX tanısal olarak kullanılmaktadır. Eksizyonel BX meme asimetrisi, iyileşmemiş ülser gelişimi ve fistül gelişim riski nedeni ile tercih edilmez (36).

İdiyopatik granüloamatöz mastitte etyolojiye yönelik 3 ana hipotez ortaya atılmıştır. Bunlar; otoimmün etyoloji, hormonal bozukluk, enfeksiyöz patolojilerdir.

Günümüzde en belirgin hipotez otoimmün patolojilerdir. Birçok çalışmada artrit, eritema nodozum ile birlikte tariflenmiş ve immünsüpresifden fayda gördüğü belirtilmiştir. Bu durum otoimmün hipoteze destek sağlamaktadır. Hormonal hipotezde ise prolaktin seviyeleri ile bağlantı kurulmaya çalışılmıştır. Yüksek prolaktin seviyeleri IGM'ye yol açabileceği gibi hastalığın şiddetini ve prognozunu etkileyebileceği söylenmiştir. IGM'nin oral kontraseptif kullanan, doğum yapmış ve emziren kadınlarda görüldüğü belirtilmiştir. Ancak, hastalarda prolaktin ile IGM arasındaki ilişkinin açıklanabilmesi için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır. Seçici serotonin geri alım inhibitörleri (SSRI) kullanan hastalarda IGM vakaları bildirilmiştir. SSRI kullanımı dopamin sekresyonunu bozmaktadır buna bağlı olarak prolaktin seviyesi artmakta ve bu durumda IGM ile ilişkili gösterilmektedir (37, 38).

İdiyopatik granülomatöz mastit ile enfeksiyöz patojenler arasında direkt ilişki belirtilmemiştir. Ancak, granülomatöz mastit yapan enfeksiyöz nedenler bildirilmiştir. Bir çalışmada corynebacterium tipi gram pozitif basiller ile nötrofilik granülomatöz mastit arasında ilişki saptanmış. Bu vakalarda ilk bakıda gram pozitif basiller tespit edilmemiştir ancak, daha sonra yapılan incelemelerde kistik boşluklar içinde gram pozitif basiller tespit edilmiştir. Bu vakalar tetrasiklin ile tedaviden fayda görmüşlerdir (39).

Asaoglu ve ark. (40) granülomatöz mastit'in tanı yöntemi, etyolojisinin saptanması ve tedavi stratejilerinin belirlenmesi amacı ile 18 hastalık serileri ile çalışma yapmışlar. Hastalığın otoimmün patogenezi olduğuna dair yapılan çalışmalar mevcuttur, Asoglu ve ark. (40) bu temelde otoimmün etyoloji ile ilişkilendirilen anti-nükleer antikor (ANA) ve romatoid faktör (RF) ölçümleri yapmışlardır. 18 hastada da ANA ve RF pozitifliği saptanmamıştır. Altıntoprak ve ark. (41) hastalığın otimmün temellerini açıklamak amacıyla 26 hastalık serilerinde ANA immünfloresan ile araştırılmıştır. Çalışmalarında, 1: 40 seyreltilmiş preparatlarda 4 hastada pozitiflik, 1: 100 seyreltilmiş preparatlarda 3 farklı hastada pozitiflik ve 1: 320 dilüsyonda sadece 1 hastada pozitiflik saptanmıştır. Ancak, nihai olarak otoimmün temelin varlığını kanıtlamamışlardır. Özel ve ark. (42) granülomatöz mastitin otoimmün temelini araştırmak amacıyla 8 hastalık serilerinde RF, ANA ve anti ds-DNA tetkiklerini yapmışlar. Daha önce yapılan çalışmalarda ANA ve RF negatif bulunmasına rağmen 6 hastada RF pozitif, 2 hastada ANA ve anti ds-DNA pozitifliği

saptanmıştır. Bu sonuçlara dayanarak granüloamatöz mastit'in otoimmün temelli olabileceği ve tedavi rejimlerine steroid eklenebileceği savunulmuştur.

İdiyopatik granüloamatöz mastit histolojik olarak, duktuslardan ziyade, meme lobüllerini etkileyen kazeifikasyon göstermeyen granülom ile karakterizedir (38).

Çetin ve ark. (43) tarafından yapılan bir çalışmada IGM'li hastalarda prospektif olarak üç grup oluşturulup birinci gruba sadece topikal steroid, ikinci gruba sistemik steroid, üçüncü gruba ise sistemik ve topikal tedavi birlikte verilmiş ve tedavi cevapları karşılaştırılmıştı. Gruplar arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı fark görülmediği belirtilmiştir. Tedavi süresi en uzun olan grup topikal tedavi grubu olmasına karşın, en kısa olan grup sistemik tedavi alan grupmuş. Sistemik yan etkilerin topikal tedavi alan grupta daha düşük olduğu vurgulanmış. Bu nedenle topikal steroid tedavisinin yakın zamanda birinci basamak tedaviler arasında olacağı vurgulanmıştır (43).

1.1.2.2.5. Diyabetik Mastopati

Diyabetik mastopati lenfositik mastit ve stromal fibroz sonucu memede fibroz dokunun tümör benzeri proliferasyonuna bağlı olarak gelişmektedir. Sıklıkla Tip 1 diyabetli hastalarda görülmekle, birlikte Tip 2 diyabette de görülebilir. Sıklıkla, unilateral olmakla beraber, bilateral gelişen olgular da bildirilmiştir (44).

Mamografik görüntü normal olabilir. Meme USG'sinde posterior akustik gölgelenmesi olan irregüler hipoekoik kitle olarak görülür (45). MRG ise maligniteden ayırıcı tanısını yapmak amacıyla kullanılabilir (46). Kesin tanı BX ile konulmaktadır. Kalın iğne BX tercih edilmelidir. Tanı kesinleşirse takip önerilmektedir.

1.1.2.2.6. Radyoterapi Sonrası Mastit

Memede yağ nekrozu sıklıkla travmaya bağlı olmaktadır. Memeye radyoterapi yapılan vakalarda da görülmektedir. Bu önemli lezyonlar bezen maligniteyi taklit edebilmektedir. Clarke ve ark. (47) yapmış oldukları bir çalışmada daha önce meme kanseri nedeni ile radyoterapi alan ve postradyoterapi mastit gelişen hastalar incelenmiş. Bu vakalarda cilt altında kitle, BX izi, cilt fiksasyonu, cilt retraksiyonu ve ciltte eritem gibi malignite olgularında görülen bulgulara rastlanmış. Bu nedenle hastalar yanlış olarak tekrar cerrahilere maruz kalabilmektedirler.

Radyoterapi küçük damarlara zarar verip lümende oklüzyona neden olmaktadır. Bunun sonucunda iskemik hasar gelişmektedir. İskemik hasar memede yağ nekrozuna neden olur, yağ nekrozu oluşan alanlarda steril inflamasyon gelişir. Yağ nekrozu doku ve kan kaynaklı lipaz etkisi ile oluşur. İnflame alan ise fibroz ile iyileşmektedir (47).

1.1.2.2.7. Sekonder Mastit

1.1.2.2.7.1. Vasküler Hastalıklar

Sistemik vasküler hastalıklar sistemik ya da lokal semptom ve bulgular ile ortaya çıkabilirler. Sık olmamakla birlikte, vaskülitler kitle lezyonlarına yol açabilirler. Malignite ve diğer kitle lezyonlarının ayırıcı tanısına girmektedirler (48).

Granülomatöz polianjit nekrotizan granülomatöz inflamasyon ile karakterize küçük damarları tutan bir vaskülitir. Sıklıkla 3-7. dekadlar arasında görülmektedir. Öncelikli tutulum alanları respiratuar sistem ve böbreklerdir. Meme tutulumu çok nadir görülmektedir. Unilateral kitle lezyonu şeklinde başvurabilirler. Sıklıkla vaskülitin diğer bulguları eşlik etmektedir. Meme tutulumu nadiren sistemik vaskülitin ilk prezentasyon bulgusu olabilir. Kitle lezyonu ile meme kanserini taklit edebileceği gibi şiddetli tekrarlayan nekrotizan meme lezyonu veya meme apsesi olarak da prezente olabilir. Dikkat çekici şekilde başlangıçta anti-nötrofilik stoplazmik antikor (ANCA) negatif olabilir ve takipte, 5-7 yıl içerisinde pozitifleşebilir (49, 50).

Eozinofilik granülomatöz polianjit nadir görülen, küçük damarların nekrotizan vaskülitidir. Sıklıkla astım, alerjik rinit ve nazal polipozis ile birlikte görülebilmektedir. Pek çok doku organ ve sistemi tutabilir. Bilateral veya unilateral cilt kalınlığının eşlik ettiği diffüz lezyonlar, sınırları net seçilemeyen tümoral oluşumlar şeklinde prezente olabilirler. Histopatolojik değerlendirme başlıca tanı yöntemidir. BX sonucunda damar duvarı ve çevre dokuları tutan eozinofilden zengin nekrotizan vaskülit ve ekstrasvasküler granülom yapıları görülmektedir. Granülomatöz mastit ayırıcı tanısı içinde değerlendirilmelidir (51, 52).

Memenin dev hücreli arterit (DHA)'i nadir meme hastalıklarından olup postmenapozal yaşlı kadınlar etkilenmektedir. DHA sistemik bir hastalık olmasına rağmen, bazen primer olarak meme tutulumu olabilir. Mamarian arterit primer

özelliğidir. Karakteristik klinik bulgusu unilateral veya bilateral ağrılı nodül ve kilo kaybı, anoreksi, ateş ve artralji gibi konstitüsyonel bulgulardır. Meme şişliği ve eritem görülebilmektedir. Genellikle olgularda multipl hassas kitle lezyonları görülmektedir. Mamografide yaşa göre daha dens görünen meme parankiminde vasküler kalsifikasyonlar dikkati çekmektedir. Meme USG'sinde hafif hipoekoik meme parankimi görülmekle birlikte, yaklaşık % 80 vakada var olan kitle lezyonu görülmeyebilmektedir. Tanıda histopatolojik olarak damar duvarı lamina elastikasında fragmentasyon, intimal proliferasyon, vasküler lümenin daralması ve dev hücre formasyonu görülmektedir. Bildirilen pek çok vakada prognozunun iyi olduğu belirtilmiştir. Bazı vakalarda polimiyaljia romatika (PMR) ve sistemik DHA birlikte görülebilmektedir. Olguların % 60'ında sistemik steroid ile; % 30'unda herhangi bir tedavi almadan ya da cerrahi rezeksiyon, % 10'unda non-steroidal anti-inflamatuar (NSAİ)'lar ile remisyon sağlanmaktadır. Granülomatöz mastit ayırıcı tanısında değerlendirilmelidir (53).

1.1.2.2.7.2. Yabancı Cisim Reaksiyonu

Özellikle silikon implantlardan bahsedilmektedir. Silikon implantlardan biyolojik inert maddeler olarak bahsedilmektedir. Ancak, zaman içerisinde radyasyon, ısı, travma, basınç ve kimyasal reaksiyonlar ile silikon implant içeriğinin çevre dokulara sızabileceği düşünülmüştür. Bu sebeple granülomatöz inflamasyon, LAP ve karsinom sebepleri arasında araştırılmaktadır. İçeriğin sızması sonucunda lenfositler fakir, dev hücrelerden zengin granülomatöz inflamasyon ortaya çıkmaktadır. BX anaplastik büyük hücreli lenfoma ile ayırımını yapmak açısından önemlidir. Kortikosteroid ve NSAİ ilaçlar ile tedavi edilir (54-56).

1.1.2.2.7.3. Posttravmatik Yağ Nekrozu

Yağ nekrozu, başlangıçta 1920'de memede tarif edilen iyi huylu, süpüratif olmayan bir inflammatuar süreçtir. Yağ nekrozunu teşhis etmek önemlidir, çünkü sıklıkla memenin karsinomunu taklit eder. Etiyolojik faktörler arasında travma (% 21-70), radyoterapi, antikoagülasyon (warfarin), kist aspirasyonu, meme BX, lumpektomi, redüksiyon mamoplastisi, implant çıkarılması, doku transferi ile meme rekonstrüksiyonu ve meme enfeksiyonu bulunmaktadır. Yağ nekrozu, yağın kan ve doku lipazı tarafından aseptik sabunlaşması ile oluşan, steril ve inflammatuar bir

süreçtir. Histolojik olarak, plazma hücrelerinin interstisyel infiltrasyonu ile çevrili yağ dolu makrofajlar ve yabancı cisim dev hücreleri mevcuttur. Memeye travmadan sonra, boşlukta kanama meydana gelir veya parankim içine ekstremitat oluşur. Kan, memenin fibröz düzlemleri boyunca yayılır. Doku iskemisi ve basınç nekrozuna sekonder yağ hücrelerinde ölüm gerçekleşir. Bu yıkım sonrası nekrotik lipid materyalleri ile dolu vakuollerin oluşumuna neden olur. Fibroblastlar ve lipid yüklü histiyositler kistik alanlarda birikir. İyileşme, kist benzeri bölgelerin çevresinde başlayan fibroz ile ortaya çıkar. Fibroz derecesine bağlı olarak, bu alanlar tamamen fibröz doku ile değiştirilir veya bir boşluk olarak kalır. Fibroz alanında geç bir bulgu olarak kalsifikasyonlar meydana gelir. Tanı ve takipte, USG, MRG ve mamografi kullanılmaktadır. Çoğu durumda klinik olarak gizlidir; bununla birlikte, tek veya çoklu düz, yuvarlak, sert nodüller veya düzensiz kitleler halinde bulunabilir. Hastaların travma anından itibaren memede yumru ile başvurmaları için ortalama süre 68.5 haftadır (3-208 aralığı). Tanıda tru-cut BX, İİAB'den daha duyarlıdır. Bulgular malignite ile karışabileceğinden dolayı ayrımı önemlidir (57).

1.1.2.2.7.4. Kollojen Hastalıklar

Bazı sistemik hastalıklar memeyide kapsamaktadır. Bunların içinde nadir olarak kollojen hastalıklar memeyi tutmaktadır. Dermatomyozit, kronik iltihaplanmanın yanında çizgili kas ve cildin dejenerasyonu ile karakterize edilen, nedeni bilinmeyen bir otoimmün kollajen vasküler hastalıktır. En sık 5. ve 6. dekatlarda orta yaşlı kadınları etkiler. Tanı, klinik semptomlar (proksimal kas gruplarının, özellikle ekstremitelerin zayıflığı), yüksek serum kas enzimi seviyeleri (kreatin fosfokinaz ve aldolaz) ve kas BX'deki bulgular temelinde yapılır. Dermatomyozit mamografide geniş, distrofik subkutan kalsifikasyonlar olarak ortaya çıkabilir (58).

1.1.2.3. Malign Mastit

1.1.2.3.1. İnflamatuvar Karsinom

İnflamatuvar karsinom nadir görülen invaziv kanserlerdendir. İnflamatuvar meme kanseri sıklıkla ağrı, hassasiyet, memede sertleşme, meme boyutlarında artma ya da hasta tarafından yapılan meme kontrolleri sonucunda tespit edilen kitle ile

ortaya çıkmaktadır. Tanı anında hastaların hemen hepsinde LAP bulunurken yaklaşık üçte birinde uzak metastaz vardır. Diğer meme kanserlerine oranla daha sık ve hızlı hematojen yayılım potansiyeli bulunduğundan dolayı visseral metastaz oranı daha yüksektir. Cilt rengi pembeden mora kadar değişen farklı renklerde olabilir. Dermal lenfatiklerde tümör hücre embolileri mevcuttur. Ciltteki değişimler bu embolilere bağlanmaktadır. Non-inflamatuvar hücre embolisi olmasına rağmen cilt değişimlerinin enfeksiyöz nedenlere bağlı değişikliklere benzemesinden dolayı tanısı gecikebilir. Ciltte ısı artışı vardır. Ayrıca, tipik olarak "portakal kabuğu" olarak tabir edilen görüntü mevcuttur. Meme başında geri çekilme olabilir. Bu hastalarda ilk olarak enfeksiyöz kaynaklı mastit ayırıcı tanısı ile antibiyotik tedavisi başlanabilir. Ancak, iyileşmeyen durumlarda inflamatuvar karsinom akla gelmelidir ve görüntüleme yapılmalıdır. Bu tetkikler sonucunda ise BX gerekliliğine karar verilmelidir. Tanı, görüntüleme ve BX ile konulmaktadır (59- 61).

1.1.2.3.2. Malign Apse

Meme apseleri, cerrahi hizmetlerine başvuran hem emziren hem de emzirmeyen kadınlar için yaygın bir şikayettir. Klasik yaklaşım cerrahi insizyon ile apse drenajı, antibiyoterapi ve apse duvarından maligniteyi ekarte etmek için BX yapılmasıdır. Ancak BX'nin atlanması durumunda malignitenin neden olduğu bazı malignite vakalarının atlanmasına neden olmaktadır. Scott ve arkadaşlarının yapmış oldukları çalışmada 10 yıllık süre boyunca meme apsesi ön tanısı ile cerrahi müdahale yapılan hastaları retrospektik olarak incelemişler, 229 hastanın 206'sında (% 90) meme apse duvarında BX yapılmış olarak belgelenmiş. 206 hastanın 9'una malignite tanısı konulmuş. 9 hastanın 8'inde adenakarsinom olarak raporlanmış 1 hastada anjiyomiyolipom tanısı konulmuş (62). Görüldüğü üzere meme malignitelerinin neden olduğu meme apsesi vakaları görülmüş olup ayırıcı tanıda değerlendirilmelidir.

1.1.3. LL 37

Doğuştan gelen bağışıklık sistemi (doğal=innate immünite) mikro-organizmalara karşı savunmanın yanı sıra otoimmünitede de önemli rollere sahiptir. Antimikrobiyal peptit (AMP)'ler, ökaryotik organizmaların bakteriyel ve fungal istilasına karşı önemli bir savunma mekanizmasıdır. Yüzlerce AMP'ler epitel

hücreleri ve lenfositler tarafından sentezlenir. Birkaç farklı AMP sınıfı mevcut olmakla birlikte, LL-37 insan katelisin ailesinin tek üyesidir. Bu peptitin bağışıklık sistemini modüle edici birçok özelliği bulunmaktadır. Bu nedenle otoimmünitede rolü olabileceği düşünülmüştür (63).

Bir pro-peptit olan hCAP18'in C-terminal ucundan nötrofillerdeki kallikrein ailesinin serin proteazlar ve nötrofillerdeki proteinaz 3 (PR3)'ün etkisi ile LL-37 ayrılır. hCAP18'in N-terminal bölümünden ayrılan kısım ise katelin-domain olarak bilinir. LL-37 37 amino asit içeren katyonik bir peptittir (64, 65). LL-37 membran etkileşimleri sırasında α -helisel bir yapı alır. Bu durum membran penetrasyonuna, transmembran gözeneklerin oluşumuna ve bakteriyel lizise neden olur (66, 67). LL-37'nin bu özellikleri nedeni ile antibiyotik olarak kullanılması görüşü üzerinde durulmuş ve çalışmalar yapılmıştır. Ancak, immünregülatuar özellikleri nedeni ile otoimmün hastalıklardaki rolü de araştırılmıştır. Psöriyazis, sistemik lupus eritematoz (SLE) ve romatoid artrit (RA) ile ilgili çalışmalar yapılmış ve bu hastalıklarla LL-37 arasında ilişki kurulmuştur. Chamorro ve ark. (68) tarafından yapılmış bir çalışmada LL-37'nin keratinositlerde apoptozu baskıladığı gösterilmiştir. Keratinosit apoptozunun sıkı düzenlenmesi kritik bir süreçtir ve deregülasyonu psöriyazisin bir parçasıdır. Ayrıca, Lande ve ark. LL-37'nin öz DNA'yı bağlayarak, Tool Like Reseptör (TLR) 9 aracılığı ile plazmasitoid dentritik hücreleri (PDC) uyardığını göstermiştir. Normalde PDC'ler mikrobiyal DNA'yı algılar öz DNA'yı algılamazlar. LL-37 öz DNA algılanmasına neden olarak otoimmün yanıtı neden olur (69).

Sistemik lupus eritematoz, pDC'lerin kronik aktivasyonu ve hiperreaktif B hücreleri tarafından nükleer öz antijenlere karşı otoantikorların üretilmesi ile karakterize bir otoimmün hastalıktır. Nötrofiller ayrıca hastalık patogeneğinde rol oynar; ancak, ilgili mekanizmalar bilinmemektedir. Lande ve ark. (70) SLE hastalarının serumunda nötrofil türevi AMP'ler ve self-DNA'dan oluşan immünojenik kompleksleri ortaya koymuşlardır. Bu komplekslerin, nötrofil hücre dışı tuzakları (NET'ler) olarak bilinen web benzeri yapılar şeklinde aktive edilmiş nötrofiller tarafından üretildiği ve TLR 9 yoluyla etkili bir şekilde doğal pDC

aktivasyonunu tetiklediği savunulmuştur. Bu veriler, LL-37'nin SLE patogeneğinde rolü olduğunu ve otoimmünite oluşturduğunu düşündürmüştür (70).

Paulsen ve ark. (71) RA tanılı hastaların ve sağlıklı insanların sinovyal membranlarındaki AMP'lerin üretimini araştırmışlardır. RA tanılı hastalarda LL-37 ekspresyonunun arttığı gözlenmiştir (71, 72).

1.1.4. Galektin 3

Galektin 3, tüm organizmalarda hücre-hücre ve hücre-matriks bağlantılarını modüle eden β -galaktozid balayıcı lektin ailesindendir (73-75). Memeli galektinlerinde yüksek oranda korunmuş bir veya iki karbonhidrat tanıma alanı (CRD) bulunur (76). Galektinler CRD sayılarına ve fonksiyonlarına göre üç subgruba ayrılmıştır (77). Proto-tip galektinler bir CRD içerirler ve non-kovalent homodimerler oluştururlar. Tandem repeat galektinler peptit bağıyla bağlanmış iki CRD içerirler. Chimera tip galektinler bir CRD ve bir amino terminal polipeptit kuyruk alanı bulunan monomerlerdir. Galektin 3 chimera tip galektindir ve monomerleri birleşip oligomer yapıya dönüşebilir (73, 77).

Galektin 3'ün hücre çoğalması, apoptotik düzenleme, fibroz ve konak savunması gibi biyolojik açıdan önemli aktiviteleri bulunmaktadır. Galektin 3 ağırlıklı olarak sitoplazmada bulunur, hücre yüzeyinde eksprese edilir ve takiben kan, idrar gibi vücut sıvılarına salınır. Ayrıca, çeşitli patolojik koşullarda inflamatuvar ve hasarlı hücreler tarafından da salınır. Birçok çalışmada kalp hastalığı, böbrek hastalığı, viral enfeksiyon, otoimmün hastalık, nörodejeneratif bozukluklar ve tümör oluşumu gibi hastalıklarda tanısallık veya prognostik biyomarker olarak önemli rolü olduğu gösterilmiştir (77).

Galektinler inflamatuvar cevapların ve bağışıklık sisteminin önemli düzenleyicileridirler. Makrofaj gibi birçok inflamatuvar hücrede eksprese edilir (78). Bulundukları ortama bağlı olarak inflamatuvar veya anti-inflamatuvar yanıt verebilirler. RA'da, yapılan çalışmalarda galektin 3'ün inflame sinoviyum tarafından eksprese edildiği görülmüştür. Yapılan çalışmalarda erken RA'da galektin 3 seviyelerinin progresif olarak arttığı gösterilmiştir (79).

Oligodendrositler, aksonları saran miyelin kılıfı üreterek trofik destek ve elektriksel yalıtım sağlarlar. Miyelin dejenerasyonu miyelin kılıf hasarına ve elektrksel iletimde bozulmaya neden olur. Travmatik beyin hasarı, iskemik beyin hasarı ve ensefalit gibi miyelin hasarı olan durumlarda mikrogliyal aktivasyon gözlenir ve galektin 3 ekspresyonu artmış olarak görülür (80). Hayvan modellerinde yaygın olarak kullanılan deneysel otoimmün ensefalomiyelit multiple sklerozun bir modeli olarak göz önünde bulundurulur. Fare modellerinde galektin 3 eksikliğinin ciddi deneysel otoimmün ensefalomiyelit raporlanma oranında azalmaya yol açtığı gözlenmiştir. Galektin 3'ün otoimmün demiyelinizan hastalıklar için önemli patolojik rolü olduğu ve terapötik hedef olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır (81). Tablo 2'de farklı hasta gruplarında galektin 3 seviyelerinin biyomarker olarak nasıl kullanılabileceği belirtilmiştir. Ölçümler hastalık karakterine göre serebrospinal sıvı, kan ve dokuda yapılabilir.

Tablo 2. Çeşitli hastalıklarda galektin 3 ekspresyonu ve klinik biyobelirteçler olarak potansiyel kullanımı (77).

	Hastalıklar	Biomarker Kullanımı	Biyobelirteç Olarak Potansiyel Kullanımı
Kalp hastalıkları	Akut KY	Plazma seviyesi	Natriüretik peptit ile kombinasyon
	Akut KY	Plazma seviyesi	Gelecek vaat eden prognostik belirteç
	Kronik KY	Plazma seviyesi	LVEF korunmuş KY hastalarında faydalıdır
	Kronik KY	Miyokardiyal ve plazma seviyesi	Histoloji ile ilişkili değil
	Akut miyokard infarktüsü	Serum seviyesi	Ventriküler yeniden modelleme ile kesin bir ilişki yok
Nörolojik hastalıklar	Miyelin dejenerasyonu	Doku	Dejenere miyelinin fagositozunun aktivasyonu
	İntraserebral kanama	Plazma seviyesi	Prognostik belirleyici
	Subaraknoid hemoraji	Plazma seviyesi	Prognostik belirleyici
	Küresel beyin iskemisi	Beyin omurilik sıvısı	Prognostik belirteç ve inflamatuvar aracı
Böbrek hastalığı	KBY	Plazma seviyesi	KBY'nin ilerlemesi ile ilişkili
	SLE nefriti	Serum ve biyopsi örnekleri	SLE hastaları ile ilişkili, özellikle SLE nefritinde
Karaciğer hastalığı	karaciğer fibrozu	Serum Gal-3 ilişkili bağlayıcı protein	Karaciğer fibrozunun değerlendirilmesi
Bağ Dokusu Hastalıkları	Romatoid artrit	Serum seviyesi	Erken romatoid artritte artmakta
	SLE	Serum anti-Gal-3 antikor	SLE cilt lezyonlarında anahtar rol
	Sistemik skleroz	Serum seviyesi	Mortalite prediktörü
Neoplaziler	Kolorektal kanser	Serum ve doku	Tümör progresyonu ile ilişkili
	Meme kanseri	Hücre	Tedavi açısından önemli faktör
	Küçük hücreli dışı akciğer kanseri	Tümör ekspresyonu	Metastaz ve yayılım uyarımı
	Akciğer ve prostat kanseri	Tümör ekspresyonu	Tümör bağışıklığının terapötik hedefi
	Boyun kanseri	Tümör ekspresyonu	Multifonksiyonel tümörlerde tedavi hedefi
	Tiroid kanseri	Tümör ekspresyonu	Diagnostik belirteç

LEF; sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, KY; kalp yetmezliği, KBY; kronik böbrek yetmezliği, SLE; sistemik lupus eritematoz, Gal; galektin

1.1.5. TLR 3

Doğuştan gelen bağışıklık sisteminin temel işlevi; mikropları tanımak, acil patojen kontrolünü destekleyen ve uyarlanabilir bağışıklığı başlatan inflamatuvar

yanıtları indüklemektir. Doğuştan gelen bağışıklık sistemi, mikrobiyal patojenleri tanımlamak ve uygun inflamatuvar yanıtları vermek için sinyal oluşturmak üzere hem hücre dışı hem de hücre içi etkenleri incelemek amacıyla farklı bir örnek tanıma reseptörleri sistemi (PRR) kullanır. PRR'ler dört türe ayrılmaktadır; TLR'ler, C tipi lektin reseptör (CLR)'leri, RIG - I benzeri reseptörler (RLR)'ler ve NOD benzeri reseptörler (NLR)'ler. Ek olarak, hücre içi DNA sensörleri yeni PRR tipleri olarak önerilmektedir. Her PRR, pro-inflamatuvar sitokinlerin ve tip I interferon (IFN)'ların üretimini indükler. IL-1, IL-6, IL-12 ve tümör nekroz faktör (TNF) α gibi pro-inflamatuvar sitokinlerin salınımı arttırılır. T ve B hücrelerinde aktivasyon PRR'ler tarafından sağlanır. Her ne kadar, patojenik nükleik asidin algılanması konakçı savunması için avantajlı olsa da, konakçı tür kendi nükleik asitlerini algılama sonucunda pro-inflamatuvar sitokinler ile tip I IFN'leri üretme riski taşır. Nükleik asit sensörleri, kendi nükleik asit algılamasını önlemek için sıkı mekanizmalara sahiptir. Bununla birlikte, son çalışmalar, konakçıların kendi nükleik asitlerini anormal şekilde tanınmasının otoimmün ve oto-inflamatuvar hastalıklara katkıda bulunduğunu belirtmiştir (82).

Toll-like reseptörler, PRR'nin ilk tanımlanmış sınıfıdır ve süngerler, sinekler ve memeliler gibi organizmalarda bulunur. TLR ailesi, ligand bağlanması için lösün açısından zengin tekrarlarla ortak bir yapıya sahip olan transmembran reseptörleri ve Toll-IL-1 Reseptör (TIR) alanı olarak adlandırılan bir sitosolik sinyal alanı içerir (83). Patojenler dahil tüm türlerde genetik bilgiyi aktarmak için kritik bileşenler olan nükleik asitler, doğal bağışıklık sistemi tarafından algılanan temel yapılardır.

Tool Like Reseptörlerin deride eksprese edildiği bilinmektedir. Ciltteki TLR2lerin antijenik uyarılması, psöriyazis, sifiliz, atopik dermatit ve kutanöz T hücreli lenfoma gibi çeşitli inflamatuvar dermatolojik hastalıklarda rol oynamıştır. Yapılan bir çalışmada TLR 5 ve 6'nın sarkoid vakaların hem granülomlarında hem de epidermisinde en yoğun şekilde boyandığı bulunmuştur. TLR 2, 3, 4, 7 ve 8'in normal cilde kıyasla daha yoğun boyandığı görülmüştür. Yapılan bu çalışmada kutanöz sarkoidozda tanımlanan TLR ekspresyonu, bakteriyel bir antijenin hastalığın etiyolojik bir ajanı olabileceği savunulmuştur (84).

1.1.6. IL 36

İnterlökin-36, inflammatuar bir sitokindir ve IL-1 süper ailesinin bir üyesidir. IL-36, üç agonist, IL-36 α , IL-36 β , and IL-36 γ (daha önce IL-1F6, IL-1F8 ve IL-1F9 olarak bilinen) ve IL-36 reseptör antagonistinden (IL-36 Ra'ndan oluşur eski adıyla IL-1F5). IL-36 protein ailesini kodlayan genler, insan kromozomu 2 üzerinde bulunur. IL-36Ra, IL-36RN geni tarafından kodlanır. IL-36Ra ve IL-1Ra, % 52 homolog amino asit sekansına sahiptir ve her ikisi de reseptör antagonistleri olarak işlev görür. IL-36 proteinleri, T hücreleri, keratinositler ve deri, akciğer ve bağırsak hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilir. IL-36 agonistleri, reseptörlere (IL-36 reseptörü [IL-36R] ve IL-1 reseptör aksesuar proteini [IL-1RAcP]) bağlanır ve daha sonra adaptör protein miyeloid farklılaştırılmış protein 88 (MyD88), mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) ve nükleer faktör-kappa B (NF- κ B) sinyal yollarını aktive eder. Son olarak, bu yollar hedef genlerin düzenlenmesini başlatır. IL-36, bağışıklık hücresi aktivasyonu, antijen sunumu ve pro-inflammatuar faktör üretiminde rol oynar. Son yıllarda IL-36, inflammatuar hastalıklardaki düzensizliği nedeniyle büyük ilgi görmüştür. Yuan ve ark. (85) yapmış oldukları bir çalışmada IL-36'nın biyolojisi ve psöriyazis, SLE, RA ve inflammatuar bağırsak hastalığı (IBD) gibi inflammatuar hastalıklarda IL-36'nın önemi hakkında bilgileri özetlemişler.

2. GEREÇ ve YÖNTEM

Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Romatoloji kliniğine başvurmuş IGM tanılı hastalar çalışmaya alındı. Kliniğimizde veya dış merkezde BX ile meme dokusunda granülomatöz inflamasyon tespit edilmiş hastalarda, IGM tanısına granülomatöz inflamasyon yapan diğer sebepler ekarte edilerek ulaşıldı. Kontrol grubu, herhangi bir hastalığı olmayan 37 gönüllüden oluşturuldu.

Patoloji raporlarında IGM tanısı almış olan hastalar tespit edildi ve bu hastalar hastaneye davet edilerek 5 ml kan örneği alınarak serum örnekleri toplandı. Kontrol grubu olarak hastaneye başvurmuş ancak otoimmün veya oto-inflamatuar bir hastalık tespit edilmemiş hastalardan 5 ml kan alındı. Serum örnekleri analiz gününe kadar -20 derecede saklandı. Çalışma sonunda uygun ticari kitler kullanılarak LL-37, IL-36, TLR-3 ve galektin 3 serum düzeyleri analiz edildi.

Fırat Üniversitesi Patoloji AD arşivinden 2017 - 2019 yıllarına ait 10 adet benign meme dokusu ile 16 adet IGM olgusuna ait meme doku örnekleri seçilip yeniden değerlendirildi. Bazı IGM olgusunda meme BX'i dış merkezlerde yapılmıştı. 16 IGM olgusunun meme doku örnekleri elimizde olduğu için sadece 16'sının meme doku örnekleri analize alındı. Kontrol grubu olarak 2017 - 2019 yılları arasında kozmetik nedenler ile mamoplasti yapılmış hastaların patoloji preparatları kullanıldı. Mamoplasti yapılmış bireylerden, meme dokusunda inflamasyon, enfeksiyon ve malignensi bulgusu olmayan 10 hasta çalışmaya dahil edildi.

Olgulara ait parafin bloklardan 4 mikron kalınlığında kesitler alındı. LL-37 (Santa Cruz, sc-166770, 100 µl, 1:200) ve galektin 3 (Santa Cruz 100 µl, 1:200) immünohistokimyasal boyamaları, ilgili ticari firmanın talimatları doğrultusunda, otomatik boyama cihazında (Ventana Medical System. SN:712299, REF:750-700, Arizona, ABD) yapıldı. Elde edilen preparatlar Leica DM500 ışık mikroskobu ile değerlendirilip, Leica DFC295 cihazı ile fotoğraflandırıldı.

İmmünohistokimyasal boyamalarda immünreaktivitenin yaygınlığı (0.1: <% 25, 0.4: % 26-50, 0.6: % 51-75, 0.9: % 76-100) ve şiddeti (0: yok, +0.5: çok az, +1: az, +2: orta, +3: şiddetli) dikkate alınarak histoskor oluşturuldu (histoskor = yaygınlık x şiddet).

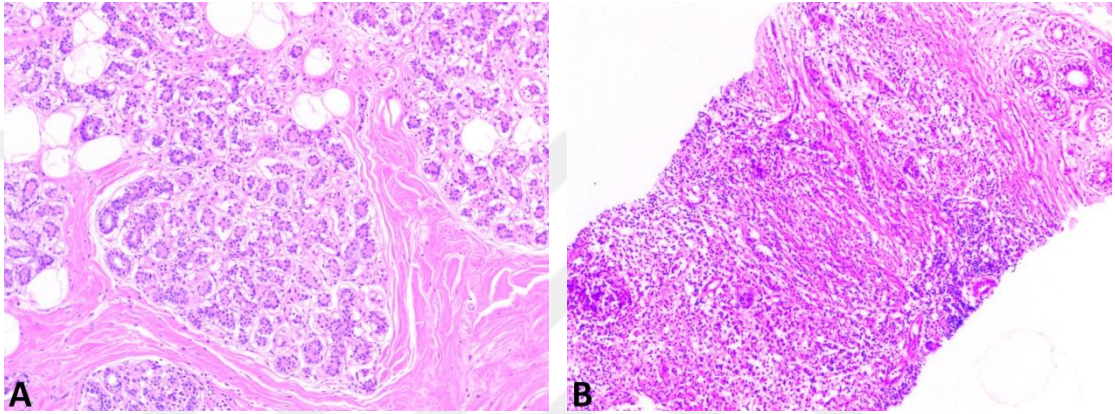
Hasta grubunun dosyaları geriye dönük olarak incelendi. Yaş, Wbc (Beyaz kan hücresi), Hgb (Hemoglobin), Ast (Aspartat aminotransferaz), Alt (Alanin

aminotransferaz), üre, kreatin, ürik asit, total protein, albümin, sedimentasyon, C-reaktif protein (CRP), prolaktin, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE), quantiferon, ANA, perinükleer anti nötrofilik sitoplazmik antikor (p-ANCA), sitoplazmik anti nötrofilik sitoplazmik antikor (c-ANCA), RF, HbsAg, Anti-HCV, Anti HIV, Tsh (Tiroid stimulan hormon), T4, PTH (Parathormon), D vitamini, TİT (Tam idrar tetkiki), demir, demir bağlama kapasitesi, ferritin, vitamin b12 ve memeden alınan kültür örneklerinin sonuçları tespit edilip çalışmaya dahil edildi. Ayrıca, hastaların IGM harici ek hastalıkları olup olmadığına ve bunlara bağlı olarak ilaç kullanımına bakıldı. IGM nedeni ile hangi tedavilerin uygulandığı ve hastaların mastite yönelik antibiyotik kullanımı eğer kullanmış ise hangi antibiyotiği kullandığı tespit edildi. Hastaların başvuru anındaki meme USG tetkikleri kitle lezyonunun boyutu, nitelik, LAP, kist içeriği ve apse içeriği açısından incelendi. CRP, USG ve eritrosit sedimentasyon hızı sonuçları hastaların tedaviye başlangıcı (0. ay), altıncı ay ve 12. ay olarak belirtildi.

Çalışma tamamlandıktan sonra elde edilen verilerin istatistiksel analizleri, IBM-SPSS-22.0 istatistik programında yapıldı. Dağılım normalliği Kolmogorov-Simirnov testi ile analiz edildi. Gruplar arasındaki olası farklılıkların anlamlılığı; normal dağılımlı parametrik verilerde Student T testi, non-parametrik verilerde Mann-Whitney U ve kategorik verilerde ki-kare testleri ile değerlendirildi. P değerinin <0.05 olması istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.

3. BULGULAR

İdiyopatik granümatöz mastit tanısı almış 36 olgu ve 37 sağlıklı gönüllü çalışmaya dahil edildi. Bu iki grup arasında kan örnekleri açısından farklılıklar araştırıldı. Ek olarak, 16 IGM hastasının BX'i hastanemizde yapılmıştı, patoloji örneklerine ulaşıldı (Şekil 1). Patolojik karşılaştırmalar için daha önce kozmetik nedenler ile mamoplasti yapılmış 10 hastanın meme doku örnekleri kontrol olarak kullanıldı.



Şekil 1. Hemotoksilen-eozin boyası uygulanmış meme doku örnekleri (H&E, X200)

A: sağlıklı meme dokusu, B: meme dokusunda yoğun lenfoplazmositer iltihabi hücre infiltrasyonuna ek olarak granülom yapıları ve langhans tipi dev hücreler görülüyor

Hastaların toraks görüntülemeleri tanı aşamasında yapılmış olup sarkoidoz ya da tüberküloz düşündürecek bulgu içermemekteydi. 36 IGM tanılı hastanın 24'ünde yara yeri veya aspirasyon kültürü tetkik edilmişti. 6 hastanın incelemesinde bakteri üremesi tespit edilmişti. Hastaların 32'si (% 88.9) ilk başvuruda antibiyotik kullanmışlardı.

Lezyonlar hasta grubunun 10'unda (% 27.8) unilateral iken; 26'sında (% 72.2) bilateral tespit edildi. Lenfadenopati on üç (% 36) hastada tespit edilirken, yirmi üç (% 63.9) hastada tanı anında lenfadenopati yoktu.

Anti-nükleer antikor 36 hastanın 16'sında bakılmıştı. Sekiz hastada (% 50) negatif sonuç alınmışken; sekiz hastada (% 50) pozitif sonuç elde edilmişti. Pozitif olan hastaların tamamında ANA titresi 1/100 dilüsyonda 1+ idi. Bu düşük titreleri nedeniyle, ANA pozitifliği anlamı kabul edilmedi.

Tanı anında 36 hastanın 19'unda (% 52,8) memede apse mevcuttu. Ek olarak, IGM grubunda, USG'de 10 hastada (% 27.8) kistik lezyonlar tespit edildi.

İdiyopatik granüloamatöz mastit hastalarının yaş ortalamaları $35,92 \pm 5,19$ yılı. Otuz altı hastanın tamamı kadın hastalardan oluşmaktaydı. Hastalık başlangıcında CRP ortalaması 18.29 ± 24.13 (mg/dl), eritrosit sedimentasyon hızı ortalaması 29.56 ± 15.03 (mm/saat), Wbc ortalaması 9.42 ± 2.74 ($10^3/\mu\text{l}$), Hgb ortalaması 12.52 ± 1.12 (gr/dl), total protein ortalaması 7.35 ± 0.59 (mg/dl), serum albumin ortalaması 4.42 ± 0.33 (mg/dl), Ast ortalaması 18.06 ± 5.34 (ıu/l), Alt ortalaması 19.61 ± 10.47 (ıu/l), prolaktin ortalaması 16.53 ± 17.91 (ng/ml), Ace düzeyi ortalaması 30.97 ± 15.82 (U/L), vitamin D ortalaması 8.98 ± 7.86 (ng/ml) ve kreatinin ortalaması ise 0.59 ± 0.07 (mg/dl) olarak tespit edildi. Sonuçlar Tablo 3'de belirtildi.

Tablo 3. IGM hastalarının klinik ve laboratuvar verileri

Hasta Sayısı (n)	36
Yaş (Yıl)	35.92 ± 5.19
Cinsiyet (K/E)	36/0
CRP (mg/dl)	18.29 ± 24.13
ESH (mm/saat)	29.56 ± 15.03
Wbc ($10^3/\mu\text{l}$)	9.42 ± 2.74
Hbg (g/dl)	12.52 ± 1.12
Serum Total Protein (g/dl)	7.35 ± 0.59
Serum Albumin (g/dl)	4.42 ± 0.33
Ast (ıu/l)	18.06 ± 5.34
Alt (ıu/l)	19.61 ± 10.47
Prolaktin (ng/ml)	16.53 ± 17.91
ACE (u/l)	30.97 ± 15.82
Vitamin D (ng/ml)	8.98 ± 7.86
Kreatinin (mg/dl)	0.59 ± 0.07

K; Kadın, E; Erkek, CRP; C Reaktif Protein, ESH; Eritrosit Sedimentasyon Hızı, Wbc; Beyaz Kan Hücresi(Lökosit), Hgb; Hemogloblin, Ast; Aspartat Aminotransferaz, Alt; Alanin Aminotranferaz, ACE; Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim

İdiyopatik granüloamatöz mastit grubu 36 hastadan, kontrol grubu 37 gönüllüden, BX kontrol grubu ise 10 hastadan oluşmaktadır. Yaş ortalamaları IGM grubunda daha önce belirtildiği gibi 35.92 ± 5.19 yıl, kontrol grubunun ise 34.03 ± 3.81 yıl olup, IGM grubu ile kontrol grubu yaş açısından karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı fark yoktu ($p=0.08$). BX kontrol grubunun yaş ortalaması 34.20 ± 2.04 yıl

olup, IGM grubu ile BX kontrol grubu ortalama yaş açısında karşılaştırıldığında fark istatistiksel olarak anlamı değildi ($p=0.12$).

Serum LL-37 düzeyi IGM grubunda 5.20 ± 5.48 (ng/ml), kontrol grubunda ise 40.05 ± 31.97 (ng/ml) idi ($p<0.001$). IL-36 IGM grubunda 294.74 ± 125.94 (pg/ml), kontrol grubunda 864.71 ± 442.39 (pg/ml) idi ($p<0.001$). Galektin 3 serum düzeyi IGM grubunda 3.61 ± 3.16 (ng/ml), kontrol grubunda ise 15.53 ± 10.14 (ng/ml) idi. TLR3 serum düzeyi IGM grubunda 931.49 ± 443.86 (pg/ml), kontrol grubunda ise 4019.36 ± 2599.51 (pg/ml) idi. Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, LL-37, IL-36, galektin 3 ve TLR3 serum düzeyleri IGM grubunda istatistiksel olarak anlamlı düşüktü (herbiri için; $p<0.001$). Bulgular Tablo 4’de belirtilmiştir.

Tablo 4. Çalışma gruplarında serum LL-37, IL-36, galektin 3, TLR3 düzeyleri

	IGM (N=36)	KONTROL (N=37)	P
YAŞ (yıl)	35.92 ± 5.19	34.03 ± 3.81	0.08
LL-37 (ng/ml)	5.20 ± 5.48	40.05 ± 31.97	<0.001
IL-36 (pg/ml)	294.74 ± 125.94	864.71 ± 442.39	<0.001
Galektin 3 (ng/ml)	3.61 ± 3.16	15.53 ± 10.14	<0.001
TLR3 (pg/ml)	931.49 ± 443.86	4019.36 ± 2599.51	<0.001

IGM; İdiyopatik Granülomatöz Mastit, IL; İnterlökin, TLR; Tool like reseptör

İdiyopatik granülomatöz mastit grubunda tanıdan sonra tedaviye başlandı ve tedavi başlangıcı (0. ay), tedavinin 6. ayı ve 12. ayı verileri karşılaştırıldı (Tablo 5). CRP düzeyi, eritrosit sedimentasyon hızı ve kitle boyutlarının istatistiksel anlamlı oranlarda düzeldiği görüldü.

Tablo 5. Tedavi başlangıcı ve tedavi süresinde gözlenen değişimler

	0.AY	6.AY	12.AY	P1	P2
CRP (mg/dl)	18.54 ± 23.32	8 ± 11.59	3.76 ± 1.90	0.03	0.002
ESH (mm/saat)	29.19 ± 14.22	19.22 ± 12.79	18.44 ± 9.90	0.003	0.002
Lezyon Boyutu (cm)	3.07 ± 1.81	1.84 ± 1.78	1.00 ± 1.78	0.001	<0.001

Not: 35 hastanın usg sonucu mevcut, 27 hastanın CRP ve ESH sonucu mevcuttu.

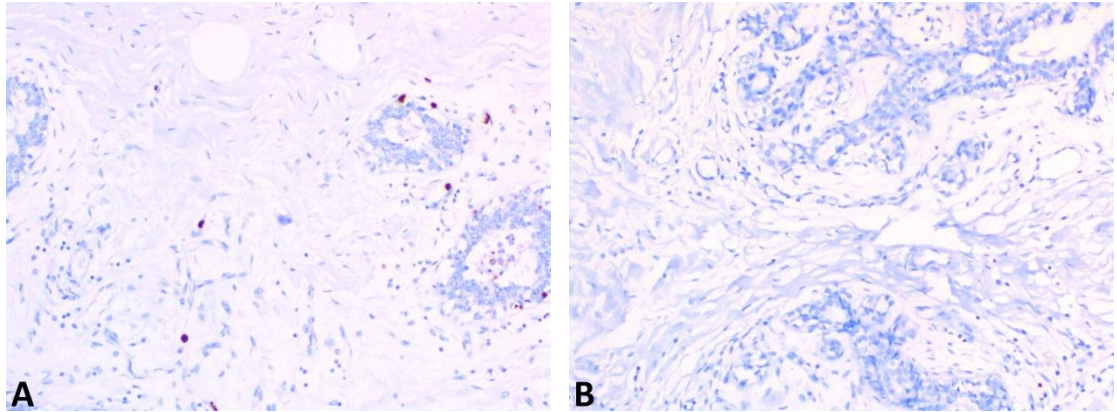
CRP; C-reaktif protein, ESH; eritrosit sedimantasyon hızı, Cm: Santimetre

P1: 0.ay ve 6.ay karşılaştırılması, P2:0.ay ve 12.ay karşılaştırılması

Granülomatöz mastit tanılı hastaların tedavi süresince kullandıkları medikal tedaviler: hastaların beşi (% 13.9) sadece metilprednizolon; on dokuzu (% 52.8)

metotreksat (Mtx) ve metilprednizolon; üçü (% 8.3) Mtx, metilprednizolon ve azatiopurin; dörtü (% 11,1) Mtx, metilprednizolon, azatiopurin ve leflunomid; ikisi (% 5.6) metilprednizolon ve azatiopurin; ikisi (% 5.6) Mtx, metilprednizolon ve leflunomid; biri (% 2.8) metilprednizolon, azatiopurin ve leflunomid almıştı. Uygulanan bu rejimler tedavi süreleri boyunca aldıkları tedavilerin tamamını göstermektedir. Tedavi rejimlerinde tedaviye direnç, yan etki veya ilaç intolerans nedeniyle tedavi süresince değişiklik yapılmıştır.

İdiyopatik granülomatöz mastit grubunda 16 hastanın BX örnekleri tekrar çalışmaya uygundu (Şekil 1, 2 ve 3). Kontrol grubu olarak kozmetik nedenler ile mastoplasti yapılan 10 hasta alınmıştı. LL-37 immünohistokimyasal boya örneklerinde (Şekil 2) perivasküler alanlarda daha belirgin olmak üzere tutulumlar görüldü. LL-37 pozitiflikleri IGM grubunda daha düşük düzeylerdeydi. Galektin 3 immünohistokimyasal boyama örneklerinde (Şekil 3) inflamatuvar hücrelerin olduğu alanlarda daha belirgin pozitiflikler görüldü. IGM ve kontrol grubunda galektin 3 boyanma seviyeleri benzerdi. İmmünreaktiviteyi gösteren histoskorlama sonuçları elde edildi (Tablo 6). LL-37 IGM grubunda 0.006 ± 0.025 , kontrol grubunda ise 0.140 ± 0.516 idi ve istatistiksel olarak IGM grubunda anlamlı düşüktü (Şekil 2) ($p < 0.001$). Galektin 3 IGM grubunda 0.293 ± 0.201 , kontrol grubunda ise 0.400 ± 0.290 idi ve fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (Şekil 3) ($p = 0.32$).



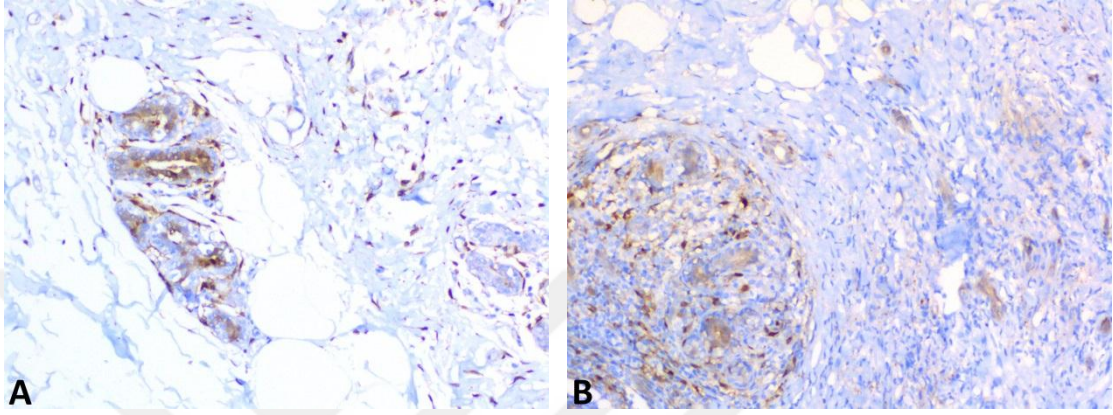
Şekil 2. İmmünohistokimyasal boya örneklerinde LL-37 pozitifliği (X200)

A: Kontrol grubunda bir katılımcının meme dokusu dokusunda inflamatuvar hücrelerin komşuluğunda daha belirgin olmak üzere LL-37 pozitif hücreler, B: IGM tanılı bir hasta örneğinde LL-37 pozitifliğinin daha düşük olduğu görülüyor

Tablo 6. Biyopsi örneklerinde LL-37 ve galektin 3 düzeyleri

	IGM (n=16)	BX KONTROL (n=10)	P
LL-37	0.006±0.025	0.140±0.516	<0.001
Galektin 3	0.293±0.201	0.400±0.290	0.32

IGM; İdiyopatik Granümatöz Mastit, BX; Biyopsi



Şekil 3. İmmünohistokimyasal boya örneklerinde galektin 3 pozitifliği (X200)

A: Kontrol grubunda bir katılımcının meme dokusu galektin 3 pozitiflikleri, B: IGM tanılı bir hasta örneğinde galektin 3 pozitiflikleri.

4. TARTIŞMA

İdiyopatik granüloamatöz mastitin etyopatogenezi halen tam açıklığa kavuşturulamamıştır. Bu yönde yapılan çalışmamızda, IGM hastaları serum örneklerinde LL-37, IL-36, galektin 3 ve TLR3 düzeyi ile meme doku örneklerinde LL-37 ve galektin 3 ekspresyonları değerlendirildi.

İdiyopatik granüloamatöz mastit BX örneklerinde görülen meme dokusunun inflamatuvar hücrelerce infiltrasyonunu, duktal ektazi, granülom oluşumu ve apse formasyonu IGM'nin inflamatuvar doğasını desteklemektedir. Duktal ektazi ve intraduktal inflamasyon ile açığa çıkan sekretuar materyallere karşı oluşan otoimmünite IGM patogenezinin sorumlu tutulmaktadır (32, 35). Meme dokusunu sıklıkla T hücreler, nötrofiller ve epitelooid histiositler infiltre etmektedir. Doğal (innate) immünite enfeksiyonlarla mücadelenin yanında inflamatuvar süreci başlatmakta da görev alabilmektedir. Bu sürecin en etkin araçları ise AMP'lerdir. Çeşitli inflamatuvar hastalıklarda birçok AMP'lerin düzeyinin değiştiği ve patogenik rolleri olduğu ortaya konulmuştur (86). LL-37 katelisin grubu AMP'lerin tek üyesidir. LL-37'nin ana salınım odağı nötrofillerdir ancak, makrofajlar, doğal öldürücü hücreler, deri ve solunum yolunun epitelyal hücrelerinden de üretildiği ortaya konulmuştur (72). RA hastalarında sinovyal dokuda LL-37 düzeyinin arttığı ve LL-37'nin inflamatuvar artritte rolü olduğu iddia edilmiştir (72). Diğer taraftan, SLE'de artrit şiddeti ve patogenezi ile ilişkili olmadığı ortaya konulmuştur (87). Toplum kökenli pnömoni hastalarında serum LL-37 düzeyi düşük bulunmuş ve düşük LL-37 düzeyi sağ kalım ve hastalık şiddeti ile ilişkiliymiş (88). Kronik inflamatuvar ve granüloamatöz bir hastalık olan sarkoidoz hastaların bronkoalveolar lavaj (BAL) örneklerinde LL-37 düzeyinin yükseldiğini (89) ve azaldığını (90) ortaya koyan çalışmalar yer almaktadır. Çalışmamızda, IGM hastaları serum örneklerinde ve meme dokusunda LL-37 düzeyinin azaldığı gözlenmiştir.

Barna ve ark. (90) sarkoidoz hastaları BAL örneklerinde LL-37 düzeylerinin azaldığını bildirmişler. Sarkoidoz önemli bir morbidite nedeni olan sistemik granüloamatöz bir hastalıktır. Sarkoidoz birçok organda, özellikle akciğerde granülomlara ve değişken oranda fibroza yol açan kronik Th-1 tipi inflamatuvar yanıtlarla karakterizedir (91). LL-37 nötrofiller, keratinositler, mukozal epitel ve makrofajlarda bulunur. Endotoksine bağlanma dahil olmak üzere geniş bir

antimikrobiyal aktivite spektrumuna sahiptir. Katelisidin doğrudan vit-D3 tarafından indüklenir ve dolaylı olarak vit-D2 varlığında TLR2 / 1 makrofajların aktivasyonu ile indüklenir. LL-37 kemokinler (örn; MCP-1) gibi bazı bağışıklık araçlarının üretimini artırır ancak, TNF- α ve IL-12 gibi pro-inflamatuar sitokinleri azaltır. Ek olarak, LL-37 sarkoidozun karakteristik sitokin özelliği olan IFN- γ 'nın bağışıklık hücreleri üzerinde oluşturduğu etkiyi antagonize eder. Bu nedenle, katelisidin hem mikrobiyal hem de endojen immün uyaranlara hücrel yanıtın koordinasyonunda çok yönlü bir rol oynar (90).

Granümatöz hastalıklarda endojen Vit-D üretiminin arttığı bilinmektedir (92). IFN- γ 'nın granümatöz hastalıklarda makrofajlarda Vit-D sentezini arttırdığı gösterilmiştir (93). Barna ve ark. (90) çalışmalarında Vit-D seviyesini de incelemiş. Vitamin D reseptörünün intrinsik ekspresyonu incelenmiş ve kontrol grubu ile hasta grubu BAL hücreleri arasında anlamlı fark görülmemiş. Sarkoidozlu hastalarda serumda vit-D2 değil, vit-D3 düzeyleri azalmış, ek olarak, ciddi hastalarda azalmanın belirgin olduğu görülmüştür. Bu sonuçlar, sarkoidozda dolaşımdaki vit-D2'nin, makrofajlar ve diğer hücreler tarafından vit-D3'ün ekstrarenal sentezi için hızla metabolize olduğunu göstermektedir.

Vit-D, bağışıklık sistemi üzerinde güçlü bir düzenleyici etkiye sahiptir. Vit-D sentezinin düzensizleşmesi, pro-inflamatuar immün araçların hiper üretimi ile karakterize bir hastalık olan sarkoidozda iyi bilinmektedir. Aktif hastalığı olan sarkoidoz hastalarından alınan alveolar makrofajların sağlıklı donörlerden alınan alveolar makrofajların aksine vit-D2'yi vit-D3'e yapısal olarak dönüştürdüğü bilinmektedir. Bu bulgular, düzensiz kalsiyum metabolizmasına katkıda bulunan sarkoidozda 1,25 vit-D ekstrarenal kaynaklar kavramını desteklemektedir. Barna ve ark. (91)'nin yapmış olduğu çalışma pro-inflamatuar sitokinlerin (örn. TNF α) sarkoidozda vit-D3 yollarını antagonize ettiğini, böylece aktive alveoler makrofajlarda devam eden vit-D metabolizmasına rağmen katelisidin eksikliğine neden olduğunu göstermektedir. Sarkoidoz Th1 hücre aktivitesine bağlı IFN- γ ve diğer sitokinlerin sürekli hiper üretimi ile ilişkilidir. Vidal ve ark. (94) yaptığı çalışmada IFN- γ 'nın vit-D aracılı transkripsiyonu antagonize ettiği görülmüştür.

Vitamin D'nin LL-37 üretimini artırdığı bilinmektedir (95). Granümatöz hastalıklardan tüberkülozda vitamin D düzeyinin azaldığı ve azalmış vitamin D'nin

LL-37 ekspresyonunu baskıladığı ortaya konulmuştur (96). Çalışmamızda IGM hastalarında saptanan LL-37 eksikliğinin nedeni vitamin D olabilir. Diğer bir olasılık ise kronikleşmiş inflamasyon nedeniyle artan TNF- α ve IFN- γ gibi sitokinlerin LL-37 üretimini baskılıyor olmasıdır. Çalışmamızın dizaynı, azalmış LL-37 üretiminin IGM'nin nedeni mi, sonucu mu olduğunu göstermede yetersizdir.

İnterlökin-36, IL-1 süper ailesinin bir üyesidir ve üç agonist (IL-36 α , IL-36 β , IL-36 γ) ve bir antagonist (IL-36Ra) içerir. IL-36 proteinleri, T hücreleri, keratinositler, akciğer ve bağırsak hücrelerinde yaygın olarak eksprese edilir. IL-36, inflamatuvar hücrelerin aktivasyonu, antijen sunumu ve pro-inflamatuvar araçların üretiminde rol oynar. Yuan ve ark. (85) yapmış olduğu çalışmada IL-36'nın psöriyazis, RA ve IBD gibi inflamatuvar bozukluklardaki önemi hakkında bilgiler vermiş. Foster ve ark. (97)'nin yapmış olduğu çalışmada IL-36R transkriptleri CD4 + veya CD8 + T hücrelerinde veya normal fare kanından izole edilen nötrofillerde tespit edilememiş. Normal farelerden elde edilen monositler, miyeloid dendritik hücre (mDH)'ler ve monosit türevli dendritik hücre (MTDH)'ler, IL-36R'yi eksprese etmiş, IL-36'ya yanıt vermiş. mDH'lerin yüzeyi, monositler üzerinde eksprese edilenden daha fazla IL-36R eksprese etmiş. Ayrıca, farelerin ve insanların cilt keratinositlerinde, IL-36R bolca eksprese edilmiş (85, 97). Swindell ve ark. (98) yapmış olduğu çalışmada IL-36'nın otoimmün hastalıklar üzerine etkisi araştırılmıştır. IL-36 α uyarımı ile immün elemanların nasıl etkilendiği değerlendirilmiştir. Buna göre insan primerlerinde IL-36 uyarımı ile IFN- γ reseptör bileşenlerini kodlayan genlerin seviyeleri arttırılmıştır (99).

İnflamatuvar barsak hatallığı olanlardan alınan mukozal biyopsilerde IL-36 α ve IL-36 γ 'nın yükseldiği gösterilmiştir (99). Dekstran sodyum sülfat ile indüklenen kolit oluşturulan farelerde IL-36 α and IL-36 γ seviyeleri belirgin şekilde artmış. IL-36 reseptör eksikliği olan farelerde oluşturulan kolitte belirgin şekilde IL-36 α reseptör+/+ olan gruba oranla hastalık aktivitesinin daha düşük olduğu ve izlem sonuna kadar aktivitenin düşük olarak seyrettiği gözlenmiştir. Gözlenen azalmış patoloji, kolon dokusu homojenatlarındaki düşük düzeylerde miyeloperoksidaz (MPO) aktivitesi ile ilişkili olarak ortaya çıkmıştır. Bu veriler ile IBD patogenezinde IL-36'nın rolü olduğu savunulmuştur (100).

Ichii ve ark. (101) tarafından SLE tanılı hastaların serum ve böbrek biyopsi örneklerinde tubüllerde IL-36 ekspresyonunun sağlıklı kontrollerden daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Mai ve ark. (102) SLE hastalarında, sağlıklı kontrollere oranla, IL-36Ra seviyelerinin düşük; IL-36 α ve IL-36 γ seviyelerinin ise yüksek olduğunu tespit etmişler. Aktif SLE hastalarında, remisyondaki hastalara oranla IL-36 α ve IL-36 γ seviyeleri daha yüksek bulunmuş. Ayrıca, artriti olan SLE hastalarında da IL-36 α ve IL-36 γ düzeyleri yüksek tespit edilmiş.

İnflamatuvar hastalıklardaki IL-36 düzeyindeki değişimler hakkındaki veriler çelişkilidir. SLE hastalarında IL-36 düzeyinin arttığını gösteren çalışmaların tersine, SLE hastalarında serum IL-36 düzeyinin yükselmediğini, kontrolden farklı olmadığını ortaya koyanlar da vardır (103). Çalışmamızda, inflamatuvar bir hastalık olan IGM'de IL-36 düzeyinin azaldığı ortaya konulmuştur. LL-37 IL-36 γ , IL-36 β ve diğer IL-1 aile genlerin üretimini artırmaktadır (104). IGM hastalarımızda baskılanmış IL-36 düzeyinin bir nedeni azalmış LL-37 olabilir. Pan ve ark. (105) hepatoselüler karsinomada IL-36 α ekspresyonunun azaldığını ortaya koymuşlar. Aynı çalışmada baskılanmış IL-36 α mortalite ve tümör boyutu ile ilişkili bulunmuş ve hepatoselüler karsinomada IL-36 α 'nın koruyucu rolleri ortaya konulmuştur. Çalışmamızda saptanan, azalmış IL-36 düzeyinin IGM patogeneze katkısı olasıdır.

Galektin 3 galektin ailesinin pro-inflamatuvar bir üyesidir. Galektin 3 düzeyinin, T hücre aracılı inflamatuvar bir hastalık olan psöriyazis vulgariste düşük olduğunu raporlanmıştır (106). Jensen ve ark. (107) Galektin 3'ün kontrollerde barsak epitelinde homojen olarak dağılım gösterdiğini ancak, Crohn hastalığı olanlarda şiddetli benekli ve heterojen olarak boyanma gösterdiğini bildirmişler. Ancak, inflame ve reorganize epitelde galektin 3 ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığını tespit etmişler. Barsak epiteli hücreleri TNF- α ile inkübe edildiğinde galektin 3 ekspresyonunun önemli ölçüde azaldığı görülmüştür. Bunun sonucu olarak, Crohn hastalığında inflamatuvar hücreler tarafından salınan TNF- α 'ya bağlı olarak galektin 3 miktarının azaldığı yorumu da yapılmıştır. Çalışmamızda IGM hastalarında serum galektin 3 düzeyinin baskılandığı gözlenmiştir. İnflamatuvar süreçte açığa çıkan TNF- α gibi sitokinler IGM'de azalmış galektin 3 düzeyinin nedeni olabilir.

Müller ve ark. (108) IBD’de, galektin 3 ile T hücre aktivitesi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Remisyonunda olan IBD ve makroskopik olarak normal olanlarda galektin 3 mRNA ekspresyonu açısından anlamlı fark görülmemiş. Ancak, inflamasyon şiddeti arttıkça galektin 3 seviyesinin anlamlı olarak azaldığı gösterilmiş. Galektin 3 epitelden salındığında T hücre tarafından bağlanarak T hücre proliferasyonu azalır ve apoptoza bağlı ölüme duyarlılığı artar. Dolayısıyla galektin 3 azalması, aktif T hücresi proliferasyonunu destekleyerek ve aktivasyona bağlı T hücre ölümünü azaltarak bir bağışıklık tepkisinin erken fazını desteklemek için normal ve istenen bir olay olabileceği düşünülmüş. Mackinnon ve ark. (109) *transforming growth faktör-α* ile uyarılmış akciğer fibrozunda, galektin 3 fonksiyonunun bloke edilmesinin akciğer fibrozunu azalttığını göstermiştir. Böylece, IGM’de azalan galektin 3 üretimi inflamatuvar sürece katkı yapıyor olabilir.

Deneyssel granülom çalışmasında (110) galektin 3 gen defekti olan (galektin eksikliği) farelerden toplanan hücre kültürü uygulamalarında TNF- α , makrofaj inflamatuvar protein (MIP)-2 ve uyarılabilen nitrik oksit sentetaz (iNOS) ekspresyonu, kontrollerden, yüksek bulunmuş. Aynı hücre kültürüne pristan eklendiğinde, kontrol grubundan alınan hücre kültürü örneği ile karşılaştırıldığında, IL-6 ve IL-12 üretiminin arttığı ortaya konulmuş. Bu bulgular, galektin 3 eksikliğinin granülom oluşumuna katkı yaptığını desteklemektedir.

Çalışmamızda TLR3 serum düzeyi IGM hastalarında düşük bulundu. Lai ve ark. (111) LL-37’nin TLR3 ekspresyonunu arttırdığını ortaya koymuşlardır. Çalışmamızda, IGM’de azalmış TLR3’ün bir nedeni azalmış LL-37 olabilir. Granülomatöz hastalıklardan biri olan sarkoidoz ile TLR3 arasındaki ilişkiyi değerlendiren çalışmada, TLR3 gen defekti (L412F polimorfizmi) olanlarda inflamatuvar sürecin daha belirgin olduğu ortaya konulmuştur (112). TLR3 gen defekti olan sarkoidoz hastalarında IFN- β yanıtının düşük olduğu ve kalıcı inflamatuvar yanıtın sorumlu olduğu bildirilmiştir. IGM hastalarında baskılanmış TLR3 düzeyi IGM patogenik sürecine katkı yaptığı ifade edilebilir.

Sonuç olarak, kronik granülomatöz ve inflamatuvar bir hastalık olan IGM’de serum LL-37, IL-36, galektin 3 ve TLR3 düzeyleri azalmaktadır. Ek olarak, LL-37’nin doku düzeyinde ekspresyonu da baskılanmıştır. Azalmış LL-37 IL-36, galektin 3 ve TLR düzeylerindeki azalmadan sorumlu olabilir. Bu sonuçlara göre;

LL-37, IL-36, galektin3 ve TLR3'ün IGM patogenezi ile ilişkili olduğu ifade edilebilir.



5. KAYNAKLAR

1. Goulabchand R, Perrochia H, Aubert-Bringer E, Do Trinh, Guilpain P. Idiopathic granulomatous mastitis responding to oral prednisone. *Breast J* 2019. [Epub ahead of print]
2. Erözgen F, Kızılkaya MC, Çıtlak G. Mastitler. *Haseki Tıp Bülteni* 2014; 52: 150-152.
3. Kamal RM, Hamed ST, Salem DS. Classification of inflammatory breast disorders and step by step diagnosis. *Breast J* 2009; 15(4): 367-380.
4. Oran EŞ, Gürdal SÖ, Soybir GR. Is tumor volume measurement more beneficial than tumor diameter in breast cancer staging? *Eur J Breast Health* 2012; 8: 130-133.
5. Arroyo R, Martín V, Maldonado A, Jiménez E, Fernández L, Rodríguez JM. Treatment of infectious mastitis during lactation: antibiotics versus oral administration of Lactobacilli isolated from breast milk. *Clin Infect Dis* 2010; 50: 1551-1558.
6. Delgado S, Arroyo R, Martín R, Rodríguez JM. PCR-DGGE assessment of the bacterial diversity of breast milk in women with lactational infectious mastitis. *BMC Infect Dis* 2008; 18; 8: 51-55.
7. Colin C, Delov AG, Peyron-Faure N, Rabilloud M, Charlot M. Breast abscesses in lactating women: evidences for ultrasound-guided percutaneous drainage to avoid surgery. *Emerg Radiol* 2019; 26(5): 507-514.
8. Giess CS, Golshan M, Flaherty K, Birdwell RL. Clinical experience with aspiration of breast abscesses based on size and etiology at an academic medical center. *J Clin Ultrasound* 2014;42(9):513-21
9. Leach RD, Eykyn SJ, Phillips I, Corrin B. Anaerobic subareolar breast abscess. *Lancet* 1979; 1: 35-39.
10. Lim GH, Ng RP. Milk fistula following puerperal breast abscess. *Clin Case Rep.* 2018 Feb 13;6(4):773-774.
11. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: classification, diagnosis, and management. *Oncologist* 2006; 11: 435-439.

12. Sabate JM, Clotet M, Torrubia S. Radiologic evaluation of breast disorders related to pregnancy and lactation. *Radiographics* 2007; 27: 101-105.
13. McGuire E, Carey L, Tiberi S, Rahman A, Jayasekera N, White V, et al. Breast tuberculosis in East London: A 13-year retrospective observational study. *Breast J* 2019. [Epub ahead of print]
14. Farrokh D, Alamdaran A, Feyzi Laeen A, Fallah Rastegar Y, Abbasi B. Tuberculous mastitis: A review of 32 cases. *Int J Infect Dis* 2019; 87: 135-142.
15. Houn HY, Granger JK. Granulomatous mastitis secondary to histoplasmosis: report of a case diagnosed by fine-needle aspiration biopsy. *Diagn Cytopathol* 1991; 7(3): 282-285.
16. Payne S, Kim S, Das K, Mirani N. A 36-year-old woman with a unilateral breast mass. Necrotizing granulomatous mastitis secondary to budding yeast forms morphologically consistent with *Histoplasma capsulatum*. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130(1): 1-2.
17. Osborne BM. Granulomatous mastitis caused by histoplasma and mimicking inflammatory breast carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20(1): 47-52.
18. Ramos-Barbosa S, Guazzelli LS, Severo LC. Cryptococcal mastitis after corticosteroid therapy. *Rev Soc Bras Med Trop* 2004; 37(1): 65-66.
19. Goldman M, Pottage JC. Cryptococcal infection of the breast. *Clin Infect Dis* 1995; 21(5): 1166-1169.
20. Chau HHL, Tang APY, Tse GM. Reast schistosomiasis presenting as mammographic calcifications. *J Hong Kong Coll Radiol* 2010; 13: 43-45.
21. Schäfer P, Furrer C, Mermillod B. An association of cigarette smoking with recurrent subareolar breast abscess. *Int J Epidemiol* 1988; 17: 810-815.
22. Bundred NJ, Dover MS, Coley S, Morrison JM. Breast abscesses and cigarette smoking. *Br J Surg* 1992; 79: 58-62.
23. Hill P, Wynder EL. Nicotine and cotinine in breast fluid. *Cancer Lett* 1979; 6: 251-255.

24. Thomas WG, Williamson RC, Davies JD, Webb AJ. The clinical syndrome of mammary duct ectasia. *Br J Surg* 1982; 69: 423–425.
25. Kitahara S, Wakabayashi M, Shiba T, Nonaka K, Nonaka H, Kobayashi I. Mammary duct ectasia in children presenting bloody nipple discharge: a case in a pubertal girl. *J Pediatr Surg* 2001; 36(6): 2-5.
26. Dogan BE, Ceyhan K, Tukul S, Saylisoy S, Whitman GJ. Ductal dilatation as the manifesting sign of invasive ductal carcinoma. *J Ultrasound Med* 2005; 24: 1413–1417.
27. Duchesne N, Skolnik S, Bilmer S. Ultrasound appearance of chronic mammary duct ectasia. *Can Assoc Radiol J* 2005; 56: 297–300.
28. Peters F, Schuth W. Hiperprolaktinemi ve puerperal olmayan mastit (kanal ektazisi). *JAMA* 1989; 261: 1618-1620.
29. Yizi C, Haidong Z, Guangdong Q, Jun L, Xingmiao W, Xiaohui L, et al. Bilateral mammary duct ectasia induced by sulpiride- associated hyperprolactinemia: A case report. *Spandidos Publication* 2015; 12: 2181-2184.
30. Liu Y, Sun Y, Zhou Y, Tang X, Wang K, Ren Y, et al. Sinomenine hydrochloride inhibits the progression of plasma cell mastitis by regulating IL-6/JAK2/STAT3 pathway. *Int Immunopharmacol* 2019; 3: 1060-1625.
31. Faccin M, Caillot O, Leveque J, Perdriger A. Plasma cell mastitis in women with rheumatoid arthritis treated with TNFalpha antagonists: report of 2 cases. *Joint Bone Spine* 2016; 83: 593-594
32. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: a 25-year experience. *J Am Coll Surg* 2008; 206(2): 269-273.
33. Dinç Elibol F, Elibol C, Tekin L, Dönmez C. A very rare cause of male breast lump: Idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J* 2019. [Epub ahead of print]
34. Yazigi G, Trieu BH, Landis M, Parikh JG, Mangal M. Granulomatous mastitis: a rare case with sjogren's syndrome and complications. *Cureus* 2019 10; 11(8): 5359.

35. Korkut E, Akcay MN, Karadeniz E, Subasi ID, Gursan N. Granulomatous mastitis: a ten-year experience at a university hospital. *Eurasian J Med* 2015; 47(3): 165–173.
36. Subasi D. Diagnostic and interventional radiology in idiopathic granulomatous mastitis. *Eurasian J Med* 2019; 51(3): 293-297.
37. Amsterdam JD, Garcia-España F, Goodman D, Hooper M, Hornig-Rohan M. Breast enlargement during chronic antidepressant therapy. *J Affect Disord* 1997; 46(2): 151-156.
38. Maione C, Palumbo VD, Maffongelli A, Damiano G, Buscemi S, Spinelli G, et al. Diagnostic techniques and multidisciplinary approach in idiopathic granulomatous mastitis: a revision of the literature. *Acta Biomed* 2019 23; 90(1): 11-15.
39. 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(3): 424-427.
40. Asoglu O, Ozmen V, Karanlık H. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *Breast Journal* 2005; 11(2): 108–114.
41. Altintoprak F, Karakece E, Kivilcim T, Dikicier E, Cakmak G, Celebi F, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: An autoimmune disease? *Scientific World Journal* 2013; 2013: 148727.
42. Ozel L, Unal A, Unal E. Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surgery Today* 2012; 42(8): 729–733.
43. Çetin K, Sıkar HE, Goret NE, Rona G, Barışık NO, Kuçuk HF, et al. Comparison of topical, systemic, and combined therapy with steroids on idiopathic granulomatous mastitis: a prospective randomized study. *World J Surg* 2019; 43(11): 2865-2873.
44. Dalcı K, Sarıtaş AG, Bağır EK, Sönmez H, Sakman G. Diyabetik mastopati olgu sunumu. *CausaPedia* 2017; 6(3): 166-169
45. Logan WW, Hoffman NY. Diabetic fibrous breast disease. *Radiology* 1989; 172: 667-670.

46. Tuncbilek N, Karakas HM, Okten O. Diabetic fibrous mastopathy: Dynamic contrast enhanced magnetic resonance imaging findings. *Breast J* 2004; 10: 359-362.
47. Clarke D, Curtis JL, Martinez A, Fajardo L, Goffinet D. Fat necrosis of the breast simulating recurrent carcinoma after primary radiotherapy in the management of early stage breast carcinoma. *Cancer* 1983; 52 (3): 442-445.
48. Kariv R, Sidi Y, Gur H. Systemic vasculitis presenting as a tumorlike lesion. Four case reports and an analysis of 79 reported cases. *Medicine (Baltimore)* 2000; 79(6): 349-359.
49. Lluch J, Montserrat Pérez-Tapia L, Taco-Sánchez MDR, Narváez J. Breast involvement in granulomatosis with polyangiitis. *Joint Bone Spine* 2018; 18: 1297-1319 .
50. Giordano D, Dardani L, Ghidini A. Atypical Presentation of Granulomatosis with Polyangiitis. *J Belg Soc Radiol.* 2018; 102(1): 72.
51. Villalba-Nuño V, Sabaté JM, Gómez A. Churg-Strauss syndrome involving the breast: a rare cause of eosinophilic mastitis. *Eur Radiol* 2002; 12(3): 646-649.
52. Dannepond C, Le Fourn E, de Muret A. Mastitis revealing Churg-Strauss syndrome. *Ann Dermatol Venereol* 2014; 141(1): 30-33.
53. Kadotani Y, Enoki Y, Itoi N. Giant cell arteritis of the breast: a case report with a review of literatures. *Breast Cancer* 2010; 17(3): 225-232.
54. Thomas WO, Harper LL, Wong SW, Michalski JP, Harris CN, Moore JT, Rodning CB. Explantation of Silicone Breast Implants. *Am Surg* 1997; 63(5): 421-429.
55. Williams CW. Silicone gel granuloma following compressive mammography. *Aesthetic Plast Surg* 1991; 15(1): 49-51.
56. Vaamonde R, Cabrera JM, Vaamonde-Martín RJ, Jimena I, Marcos Martín J. Silicone granulomatous lymphadenopathy and siliconomas of the breast. *Histol Histopathol.* 1997; 12(4): 1003-1011.

57. Tan PH, Lai LM, Carrington EV, Opaluwa AS, Ravikumar KH, Chetty N, et al. Fat necrosis of the breast-a review. *Breast* 2006; 15(3): 313-318.
58. Feder JM, de Paredes ES, Hogge JP, Wilken JJ. Unusual breast lesions: radiologic-pathologic correlation. *Radiographics* 1999; 19: 11-26.
59. Anderson WF, Schairer C, Chen BE. Epidemiology of inflammatory breast cancer (IBC). *Breast Dis* 2005-2006; 22: 9-23.
60. Osborne BM. Granulomatous mastitis caused by histoplasma and mimicking inflammatory breast carcinoma. *Hum Pathol* 1989; 20(1): 47-52.
61. Van Uden DJ, van Laarhoven HW, Westenberg AH. Inflammatory breast cancer: an overview. *Crit Rev Oncol Hematol* 2015; 93(2): 116-126.
62. Scott BG, Silberfein EJ, Pham HQ, Feanny MA, Lassinger BK, Welsh FJ, et al. Rate of malignancies in breast abscesses and argument for ultrasound drainage. *Am J Surg* 2006; 192(6): 869-872.
63. Kahlenberg JM, Kaplan MJ. Little peptide, big effects: the role of LL-37 in inflammation and autoimmune disease.. *J Immunol* 2013; 191(10): 4895-901.
64. Larrick JW, Hirata M, Balint RF, Lee J, Zhong J, Wright SC. Human CAP18: a novel antimicrobial lipopolysaccharide-binding protein. *Infect Immun* 1995; 63: 1291-1297.
65. Yamasaki K, Schaubert J, Coda A, Lin H, Dorschner RA, Schechter NM, et al. Kallikrein-mediated proteolysis regulates the antimicrobial effects of cathelicidins in skin. *FASEB J* 2006; 20: 2068-2080.
66. Bucki R, Janmey PA. Interaction of the gelsolin-derived antibacterial PBP 10 peptide with lipid bilayers and cell membranes. *Antimicrob Agents Chemother* 2006; 50: 2932-2940.
67. Vandamme D, Landuyt B, Luyten W, Schoofs L. A comprehensive summary of LL-37, the factotum human cathelicidin peptide. *Cell Immunol* 2012; 280: 22-35.
68. Chamorro CI, Weber G, Gronberg A, Pivarsci A, Stahle M. The Human Antimicrobial Peptide LL-37 Suppresses Apoptosis in Keratinocytes. *J Invest Dermatol* 2008; 129: 937-944.

69. Lande R, Gregorio J, Facchinetti V, Chatterjee B, Wang YH, Homey B, et al. Plasmacytoid dendritic cells sense self-DNA coupled with antimicrobial peptide. *Nature* 2007; 449: 564–569.
70. Lande R, Ganguly D, Facchinetti V, Frasca L, Conrad C, Gregorio J, et al. Neutrophils activate plasmacytoid dendritic cells by releasing self-DNA-peptide complexes in systemic lupus erythematosus. *Sci Transl Med* 2011; 3(73): 73.
71. Paulsen F, Pufe T, Conradi L, Varoga D, Tsokos M, Papendieck J, et al. Antimicrobial peptides are expressed and produced in healthy and inflamed human synovial membranes. *J Pathol* 2002; 198: 369–377.
72. Ribon M, Seninet S, Mussard J, Sebbag M, Clavel C, Serre G, et al. Neutrophil extracellular traps exert both pro- and anti-inflammatory actions in rheumatoid arthritis that are modulated by C1q and LL-37. *J Autoimmun* 2019; 98: 122-131.
73. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta Gen Subj* 2002; 1572: 263–273.
74. Yang RY, Rabinovich GA, Liu FT. Galectins: Structure, function and therapeutic potential. *Expert Rev Mol Med* 2008; 10: 17-19.
75. Chen HY, Weng IC, Hong MH, Liu FT. Galectins as bacterial sensors in the host innate response. *Curr Opin Microbiol* 2014; 17: 75–81.
76. Barondes SH, Castronovo V, Cooper DN, Cummings RD, Drickamer K, Felzi T, et al. Galectins: A family of animal β -galactoside-binding lectins. *Cell* 1994; 76: 597–598.
77. Hara A, Niwa M, Noguchi K, Kanayama T, Niwa A, Matsuo M, et al. Galectin-3 as a Next-Generation Biomarker for Detecting Early Stage of Various Diseases. *Biomolecules* 2020; 10(3): 389.
78. Paclik D, Werner L, Guckelberger O, Wiedenmann B, Sturm A. Galectins distinctively regulate central monocyte and macrophage function. *Cell. Immunol* 2011; 271: 97–103.
79. Issa SF, Christensen AF, Lindegaard HM, Hetland ML, Hørslev-Petersen K, Stengaard-Pedersen K, et al. Galectin-3 is Persistently Increased in Early Rheumatoid

- Arthritis (RA) and Associates with Anti-CCP Seropositivity and MRI Bone Lesions, While Early Fibrosis Markers Correlate with Disease Activity. *Scand J Immunol* 2017; 86: 471–478.
80. McKerracher L, David S. Easing the brakes on spinal cord repair. *Nat Med* 2004; 10: 1052–1053.
 81. Jiang HR, Al Rasebi Z, Mensah-Brown E, Shahin A, Xu D, Goodyear CS, et al. Galectin-3 Deficiency Reduces the Severity of Experimental Autoimmune Encephalomyelitis. *J Immunol* 2009; 182: 1167–1173.
 82. Kawasaki T, Kawai T, Akira S. Recognition of nucleic acids by pattern-recognition receptors and its relevance in autoimmunity. *Immunol Rev* 2011; 243(1): 61–73.
 83. Hamerman JA, Pottle J, Ni M, He Y, Zhang ZY, Buckner JH. Negative regulation of TLR signaling in myeloid cells--implications for autoimmune diseases. *Immunol Rev* 2016; 269(1): 212-227.
 84. Huizenga T, Kado J, Mehregan DR, Diamond S. Identifying Toll-like receptor expression in cutaneous sarcoidosis. *Am J Dermatopathol* 2015; 37(1): 67-72.
 85. Yuan ZC, Xu WD, Liu XY, Liu XY, Huang AF, Su LC. Biology of IL-36 Signaling and Its Role in Systemic Inflammatory Diseases. *Front Immunol* 2019; 10: 2532.
 86. Auvynet C, Rosenstein Y. Multifunctional host defense peptides: antimicrobial peptides, the small yet big players in innate and adaptive immunity. *FEBS J* 2009; 276(22): 6497-508.
 87. Kienhofer D, Hahn J, Schubert I, Reinwald C, Ipseiz N, Lang SC, et al. No evidence of pathogenic involvement of cathelicidins in patient cohorts and mouse models of lupus and arthritis. *PLoS One* 2014; 9(12): e115474.
 88. Zhu C, Zhou Y, Zhu J, Liu Y, Sun M. NACHT, LRR, and PYD domains-containing Protein 3 and LL-37: prognostic value of new biomarkers in community-acquired pneumonia. *J Bras Pneumol* 2019; 45(4): e20190001.
 89. Golec M, Reichel C, Lemieszek M, Buczkowski J, Mackiewicz B, Skórska C, et al. Cathelicidin LL-37 in bronchoalveolar lavage and epithelial lining fluids from healthy individuals and sarcoidosis patients. *J Biol Regul Homeost Agents* 2014; 28(1): 73-79.

90. Barna BP, Culver DA, Kanchwala A, Singh RJ, Huizar I, Abraham S, et al. Alveolar macrophage cathelicidin deficiency in severe sarcoidosis. *J Innate Immun* 2012; 4(5-6): 569-578.
91. Bonham CA, Strek ME, Patterson KC. From granuloma to fibrosis: sarcoidosis associated pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pulm Med* 2016; 22(5): 484-491.
92. Adams JS, Gacad MA, Anders A, Endres DB, Sharma OP. Biochemical indicators of disordered vitamin D and calcium homeostasis in sarcoidosis. *Sarcoidosis* 1986; 3(1): 1-6.
93. Dusso AS, Kamimura S, Gallieni M, Zhong M, Negrea L, Shapiro S, et al. Gamma-Interferon-induced resistance to 1,25-(OH)₂ D₃ in human monocytes and macrophages: a mechanism for the hypercalcemia of various granulomatoses. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82(7): 2222-2232.
94. Vidal M, Ramana CV, Dusso AS. Stat1-vitamin D receptor interactions antagonize 1,25-dihydroxyvitamin D transcriptional activity and enhance stat1-mediated transcription. *Mol Cell Biol* 2002; 22(8): 2777-2787.
95. Svensson D, Nebel D, Nilsson BO. Vitamin D₃ modulates the innate immune response through regulation of the hCAP-18/LL-37 gene expression and cytokine production. *Inflamm Res* 2016; 65(1): 25-32.
96. Rahman S, Rehn A, Rahman J, Andersson J, Svensson M, Brighenti S. Pulmonary tuberculosis patients with a vitamin D deficiency demonstrate low local expression of the antimicrobial peptide LL-37 but enhanced FoxP3⁺ regulatory T cells and IgG-secreting cells. *Clin Immunol* 2015; 156(2): 85-97.
97. Foster AM, Baliwag J, Chen CS, Guzman AM, Stoll SW, Gudjonsson JE, et al. IL-36 promotes myeloid cell infiltration, activation, and inflammatory activity in skin. *J Immunol* 2014; 192(12): 6053-6061.
98. Swindell WR, Beamer MA, Sarkar MK, Loftus S, Fullmer J, Xing X, et al. RNA-Seq Analysis of IL-1B and IL-36 Responses in Epidermal Keratinocytes Identifies a Shared MyD88-Dependent Gene Signature. *Front Immunol* 2018; 9: 80-84.

99. Nishida A, Hidaka K, Kanda T, Imaeda H, Shioya M, Inatomi O, et al. Increased Expression of Interleukin-36, a Member of the Interleukin-1 Cytokine Family, in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis* 2016; 22(2): 303-314.
100. Russell SE, Horan RM, Stefanska AM, Carey A, Leon G, Aguilera M, et al. IL-36a ekspresyonu ülseratif kolitte yükselir ve kolonik inflamasyonu artırır. *Mukozal İmmünol* 2016; 9: 1193-1204.
101. Ichii O, Otsuka S, Sasaki N, Yabuki A, Ohta H, Takiguchi M, et al. Local overexpression of interleukin-1 family, member 6 relates to the development of tubulointerstitial lesions. *Lab Invest* 2010; 90: 459–745.
102. Mai SZ, Li CJ, Xie XY, Xiong H, Xu M, Zeng FQ, et al. Increased serum IL-36 α and IL-36 γ levels in patients with systemic lupus erythematosus: association with disease activity and arthritis. *Int Immunopharmacol* 2018; 58: 103–108.
103. Zhang M, Xu WD, Zhu Y, Wen PF, Leng RX, Pan HF, et al. Serum levels of cytokines in systemic lupus erythematosus: Association study in a Chinese population. *Z Rheumatol* 2014; 73(3): 277-280.
104. Li N, Yamasaki K, Saito R, Fukushi-Takahashi S, Shimada-Omori R, Asano M, et al. Alarmin function of cathelicidin antimicrobial peptide LL37 through IL-36gamma induction in human epidermal keratinocytes. *J Immunol* 2014; 193: 5140–5148.
105. Pan QZ, Pan K, Zhao JJ, Chen JG, Li JJ, Lv L, et al. Decreased expression of interleukin-36 α correlates with poor prognosis in hepatocellular carcinoma. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62(11): 1675-1685.
106. Ozden MG, Denizli H, Cayci YT, Coban AY, Aydin F, Senturk N. Correlation between serum Galectin 3 levels and disease severity in psoriasis vulgaris. *Archives of the Turkish Dermatology and Venerology* 2011; 3: 45-49.
107. Jensen-Jarolim E, Gscheidlinger R, Oberhuber G, Neuchrist C, Lucas T, Bises G, et al. The constitutive expression of Galectin 3 is downregulated in the intestinal epithelia of Crohn's disease patients, and tumour necrosis factor alpha decreases the level of Galectin 3-specific mRNA in HCT-8 cells. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2002; 14(2): 145-152.

- 108.** Müller S, Schaffer T, Flogerzi B, Fleetwood A, Weimann R, Schoepfer AM, et al. Galectin 3 modulates T cell activity and is reduced in the inflamed intestinal epithelium in IBD. *Inflamm Bowel Dis* 2006; 12(7): 588-597.
- 109.** Mackinnon AC, Gibbons MA, Farnworth SL, Leffler H, Nilsson UJ, Delaine T, et al. Regulation of transforming growth factor- β 1-driven lung fibrosis by Galectin 3. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185(5): 537-546.
- 110.** Brand C, da Costa TP, Bernardes ES, Machado CM, Andrade LR, Chammas R, et al. Differential development of oil granulomas induced by pristane injection in galectin-3 deficient mice. *BMC Immunol* 2015; 14(16): 68.
- 111.** Lai Y, Adhikarakunnathu S, Bhardwaj K, Ranjith-Kumar CT, Wen Y, Jordan JL, et al. LL37 and cationic peptides enhance TLR3 signaling by viral double-stranded RNAs. *PLoS One* 2011; 6(10): e26632.
- 112.** Cooke G, Kamal I, Strengert M, Hams E, Mawhinney L, Tynan A, et al. Toll-like receptor 3 L412F polymorphism promotes a persistent clinical phenotype in pulmonary sarcoidosis. *QJM* 2018; 111(4): 217-224.

6. ÖZGEÇMİŞ

1990 yılında Elazığ'da dünyaya geldim. İlk ve ortaokulu Elazığ'da Gazi Osman Paşa İlköğretim Okulu'nda okudum. Lise eğitimimi Elazığ Anadolu Lisesi'nde tamamladım. Üniversite eğitimime 2008'de İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi'nde başlayıp 2014'de mezun oldum. 2016 yılında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi İç Hastalıkları Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimime başladım ve halen devam etmekteyim.

