



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİTTE VİRAL
ETİYOLOJİ ARAŞTIRILMASI**

EMRE SABUNCU

UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ

Doç. Dr. BARIŞ MANTOĞLU

2025-SAKARYA

T.C.
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİTTE VİRAL
ETİYOLOJİ ARAŞTIRILMASI**

EMRE SABUNCU

UZMANLIK TEZİ

GENEL CERRAHİ

Doç. Dr. BARIŞ MANTOĞLU

2025-SAKARYA

ONAY

Kurum : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

Program türü : Uzmanlık Tezi

Anabilim Dalı : Genel Cerrahi

Tez Sahibi : Emre Sabuncu

Sınav Tarihi : 13/11/2025

Saat: 09.00

Tez Başlığı : İdiyopatik Granüloamatöz Mastitte Viral Etiyoloji
Araştırılması

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

	Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı)	İmza	Kabul/Red
Danışman (Üye)			
Üye			
Üye			

“Bu tez 13/11/2025 tarihinde yukarıdaki jüri tarafından oy birliği ile kabul edilmiştir.”

13/11/2025

Tıp Fakültesi Dekanı

BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan 28/03/2024 tarihinde onay alarak hazırlanmıştır.

*Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri (BAP) Komisyonu Başkanlığı tarafından 2024-26-61-118 numaralı proje ile desteklenmiştir.

13/11/2025

Emre Sabuncu

TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi uzmanlık eğitim sürem içinde bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım sayın hocalarım Prof. Dr. Fehmi Çelebi, Prof. Dr. Havva Belma Koçer, Prof. Dr. Fatih Altıntoprak, Doç. Dr. Zülfü Bayhan, Doç. Dr. Enis Dikicier, Doç. Dr. Necattin Fırat, Doç. Dr. Emrah Akın'a;

Uzmanlık eğitimim, tez çalışmam ve yazım süresince desteğini ve bilgisini benden hiç esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. Barış Mantoğlu'na;

Yetişmemde emeği olan SEAH Genel Cerrahi Kliniğinde beraber çalıştığım bütün uzman ağabeylerime;

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

Bir ekip olarak çalışmaktan keyif aldığım servis, ameliyathane, endoskopi ünitesi ve poliklinik ekibine; tezim ve diğer çalışmalarda hiçbir ricamı kırmayan poliklinik hemşiremiz Hatice ablaya;

Tez çalışmam sırasında branşım dışındaki konularda yardımını esirgemeyen Prof. Dr. Mustafa Altındiş ve Prof. Dr. Asıf Hanıf hocama;

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

Son olarak bu süreçte her türlü fedakarlıkta bulunan ve desteğini daima hissettiğim sevgili eşim Zişan'a; gelişiyile birlikte bana tarifsiz mutluluklar yaşatan ama tez yazımında en büyük sabotajcım oğlum Yiğit'e teşekkür ederim.

Dr. Emre SABUNCU

İÇİNDEKİLER

BEYAN.....	i
TEŞEKKÜR.....	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ	v
ŞEKİL LİSTESİ.....	vii
TABLO LİSTESİ.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Meme Gelişimi.....	4
2.1.1. Fetal gelişim.....	5
2.1.2. Yenidoğan ve ergenlik öncesi gelişim.....	7
2.1.3. Ergenlik.....	7
2.1.4. Gebelik.....	8
2.1.5. Emzirme.....	9
2.1.6. Emzirme ve menopoz sonrası involüsyon.....	10
2.2. Meme Histolojisi.....	10
2.3. Meme Anatomisi.....	12
2.3.1. Memenin arteriyel dolaşımı.....	14
2.3.2. Memenin venöz dolaşımı.....	15
2.3.3. Memenin lenfatik dolaşımı.....	16
2.3.4. Memenin innervasyonu.....	18
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	19
3.1. Laboratuvar Testleri.....	20
3.1.1. ELİSA yöntemiyle IL-17, IL-2, IL-10 ve TNF- α düzeylerinin belirlenmesi.....	20
3.1.2. PCR yöntemi ile dokudan viral nükleik asit araştırılması.....	21
3.2. İstatistiksel Analiz.....	22
4. BULGULAR.....	23
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular.....	23

4.2. Biyobelirteç (Sitokin) Düzeyleri.....	27
4.3. Viral Etkenler.....	30
5.TARTIŞMA VE SONUÇ.....	31
6. KAYNAKLAR.....	38
7. EKLER.....	43
7.1. EK-1: Etik Kurul Kararı.....	43
ÖZGEÇMİŞ.....	44



KISALTMA VE SİMGELER LİSTESİ

CD: Cluster of differentiation (Yüzey farklılaşma antijenleri)

CK: Sitokeratin

CMV: Sitomegalovirüs

DC: Dendritik hücreler

DM: Diabetes mellitus

DNA: Deoksiriboz nükleik asit

EBV: Epstein-Barr virüsü

FA: Fibroadenom

FFPE: Formalinle fiks edilmiş ve parafine gömülmüş (Formalin-fixed paraffin-embedded)

FKH: Fibrokistik hastalık

GA: Güven aralığı

HCV: Hepatit C virüsü

HHV: İnsan herpes virüsü

HPV: İnsan papilloma virüsü

HSV: Herpes simpleks virüs

IFN- α : İnterferon alfa

IFN- γ : İnterferon gama

İGM: İdiyopatik granülomatöz mastit

IL: İnterlökin

IL-17RA: İnterlökin 17 reseptörü A

İQR: Çeyrekler arası aralık (Ortanca)

MaSC: Meme kök hücresi

NK: Doğal öldürücü (Natural killer)

OD: Optik dansite

OR: Odds ratio (Tahmini rölatif risk)

p: Olasılık değeri (p-değeri)

PCR: Polimeraz zincir reaksiyonu

PLC: Gebelik ve emzirme döngüsü

RA: Romatoid artrit

rpm: Dakika başına devir

SD: Standart sapma

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SMA: Düz kas aktini

SS: Sjögren sendromu

TGF- α : Transforme edici büyüme faktörü alfa

Th: T yardımcı

TNF- α : Tümör nekroz faktörü alfa

Treg: Düzenleyici T

USG: Ultrasonografi

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 2.1. Memenin embriyolojik gelişim bölgeleri.....	5
Şekil 2.2. Emzirme aşamasındaki insan meme bezi histolojisi.....	11
Şekil 2.3. Memenin yapısı.....	13
Şekil 2.4. Memenin çevre yapılarla ilişkileri ve fasiaları, emziren ve emzirmeyen memede gösterilmektedir.....	14
Şekil 2.5. Memenin arteriyel dolaşımı.....	15
Şekil 2.6. Meme ve aksiller bölgenin venleri.....	16
Şekil 2.7. Memenin lenfatik dolaşımı.....	17
Şekil 2.8. Berg sınıflamasına göre aksiller lenf düğümleri.....	18
Şekil 5.1. CD4+ T hücre alt grupları ve bunların etkileşimleri.....	33

TABLO LİSTESİ

Tablo 4.1. Vaka ve kontrol grupları arasında yaş karşılaştırması.....	23
Tablo 4.2. Kronik hastalık ile çalışma grubu arasındaki ilişki.....	24
Tablo 4.3. Tümör tarafının vaka ve kontrol gruplarındaki dağılımı.....	24
Tablo 4.4. Lezyonun intramamaryan yerleşimin vaka ve kontrol gruplarındaki dağılımı.....	25
Tablo 4.5. Vaka ve kontrol gruplarında doğum sayısının karşılaştırılması.....	26
Tablo 4.6. Doğum yapmış olma (≥ 1) ile çalışma grupları arasındaki ilişki.....	26
Tablo 4.7. Emzirme ile çalışma grubu arasındaki ilişki ve olasılık oranı.....	27
Tablo 4.8. Hastalıklı memenin emzirilmesi ile çalışma grubu arasındaki ilişki.....	27
Tablo 4.9. TNF- α düzeylerinin vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.10. IL-2 düzeylerinin vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.....	28
Tablo 4.11. IL-10 düzeylerinin vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.12. IL-17A düzeylerinin vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırılması.....	29

ÖZET

GİRİŞ VE AMAÇ: İdiyopatik granümatöz mastit (İGM) olgularında viral etiyoloji ve immün yanıtın araştırılması amaçlanmıştır.

YÖNTEM: İGM tanılı 40 hasta ve 40 benign meme patolojili kontrol grubunun parafine gömülü dokularında polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yöntemiyle İnsan herpes virüsü (HHV) tip 6-tip 7-tip 8, Epstein-Barr virüsü (EBV), Sitomegalovirüs (CMV), İnsan papilloma virüsü (HPV), Herpes simpleks virüsü (HSV) tip 1-tip 2 araştırıldı; serumlarında ELİSA yöntemiyle tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin (IL) 2,10 ve 17A düzeyleri ölçüldü.

BULGULAR: Emzirme ve doğum öyküsü İGM grubunda anlamlı olarak daha yüksekti. IL-10 ve IL-2 düzeyleri İGM grubunda anlamlı derecede artmıştı. TNF- α ortalaması yüksek olsa da istatistiksel fark saptanmadı; IL-17A seviyeleri benzerdi. Tüm örneklerde viral deoksiribonükleik asit (DNA) negatif bulundu.

SONUÇ: İGM olgularında T yardımcı hücre 1 (Th1) yanıtını gösteren sitokin artışı, hücre içi patojenlere karşı bir immün aktivasyonu düşündürmektedir. Ancak viral ajan saptanmamış olması, hastalığın gizli bir enfeksiyon veya otoimmün mekanizmalar ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

Anahtar Kelimeler: Granümatöz mastit, sitokinler, teşhis, virüsler

ABSTRACT

Investigation of viral etiology in idiopathic granulomatous mastitis

AIM: This study aimed to investigate the viral etiology and immune response in cases of idiopathic granulomatous mastitis (IGM).

MATERIALS AND METHODS: Formalin-fixed, paraffin-embedded tissue samples obtained from 40 patients diagnosed with IGM and 40 control subjects with benign breast pathology were analyzed by PCR for the presence of Human herpes virus (HHV) types 6, 7, and 8; Epstein–Barr virus (EBV); Cytomegalovirus (CMV); Human papillomavirus (HPV); and Herpes simplex virus (HSV) types 1 and 2. Serum levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF- α) and interleukins (IL)-2, IL-10, and IL-17A were measured using the ELISA method.

RESULTS: A history of breastfeeding and childbirth was significantly more frequent in the IGM group. IL-10 and IL-2 levels were significantly higher in the IGM group. Although the mean TNF- α level was higher, the difference was not statistically significant; IL-17A levels were similar between groups. Viral deoxyribonucleic acid (DNA) was negative in all samples.

CONCLUSION: The increase in cytokines indicating a T helper cell type 1 (Th1) response in IGM cases suggests immune activation against intracellular pathogens. However, the absence of detectable viral agents implies that the disease may be associated with a latent infection or autoimmune mechanisms.

KEYWORDS: Cytokines, diagnosis, granulomatous mastitis, viruses

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İlk olarak 1970'lerde tanımlanan idiyopatik granüloamatöz mastit (İGM) memenin nadir görülen, benign, kronik inflamatuvar bir hastalığıdır (Kessler ve Wolloch, 1972). Literatürde granüloamatöz lobüler mastit veya non-puerperal mastit olarak da tanımlanmaktadır. Yıllık prevalansı yaklaşık 100.000'de 2,4 olup, insidansı %0,37 civarındadır. Ortalama görülme yaşı 32–35 arasındadır; ancak 11 ile 83 yaş aralığında olgular bildirilmiştir. İGM'nin ilerleyen dönemde meme kanseri gelişimiyle ilişkili olduğuna dair herhangi bir kanıt bulunmamaktadır. İGM'nin, belirli bir etnik gruba özgü yatkınlık olmaksızın, tüm ırklardan bireylerde görüldüğü bildirilmiştir. Ancak, bazı çalışmalar Asyalı, Hispanik ve Orta Doğu kökenliler dâhil olmak üzere beyaz olmayan etnik gruplarla ilişki olduğunu rapor etmektedir. Amerika kıtasında ise Hispanik kökenin İGM ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Dilaveri ve ark., 2024). En sık görülen klinik bulgu çoğu zaman ağrılı, memede ele gelen ve meme kanserini taklit edebilen bir kitledir. Bunun yanı sıra meme başı çekilmesi, meme cildinde hiperemi, ödem, ülserasyon ve kronik dönemde fistül gelişimi de olası şikayetlerdir (Larsen ve ark., 2009).

İGM tanısı için patognomonik görüntüleme özellikleri bulunmamakla birlikte, görüntüleme tanı için destekleyici kanıtlar sağlayabilir; lezyonların boyutunu, sayısını ve yerini belirlemeye yardımcı olur. Ultrasonografi (USG) ve manyetik rezonans görüntüleme sıvı birikimlerini, apseleri tespit edebilir. USG, terapötik aspirasyonların yanı sıra lezyon içi tedavilere de rehberlik eder. İGM'ye özgü belirgin mamografik bulgular bulunmamaktadır. En sık tek taraflı fokal ya da bölgesel asimetri şeklinde görüntüleme bulguları saptanır. Bununla birlikte, bazı olgularda İGM mamografide tespit edilemeyebilir; bu durumun, özellikle genç ve sıklıkla emziren kadınlarda görülen yüksek meme yoğunluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir (Dilaveri ve ark., 2024).

Biyopsi, İGM tanısı için altın standarttır. Kalın iğne biyopsi %96 duyarlılıkla altın standarttır, ince iğne aspirasyonunun ise yalnızca %21,1 duyarlılığı vardır. Histopatolojik incelemede, nekroz içermeyen granülomlar; lenfositler, epiteloid

histiyositler, çok çekirdekli dev hücreler ve plazma hücrelerinden oluşan lokalize bir inflamatuvar infiltrasyon ile birlikte izlenir (Dilaveri ve ark., 2024).

İGM'nin diğer otoimmün ve granümatöz durumlardan ayırt edilmesi gerekir (Tüberküloz, lepra, histoplazmoz, kriptokokoz, kedi tırmığı hastalığı, koksidimikozis, silikon ve berilyuma karşı yabancı cisim reaksiyonları gibi). İnflamatuvar meme kanseri dışlanmalıdır (Dilaveri ve ark., 2024).

İGM için spesifik bir tedavi yöntemi bulunmamaktadır. Gözlem, antibiyotik tedavisi, kortikosteroidler ve diğer immünsüpresif ajanlar tedavi seçenekleri arasında gösterilmektedir. Konservatif tedaviye yanıt alınamayan seçilmiş olgularda ise cerrahi müdahale düşünülebilir (Dilaveri ve ark., 2024).

İGM'nin nedeni henüz saptanamamış olsa da sigara içme davranışı, bilinmeyen mikrobiyolojik ajanlar, α 1-antitripsin eksikliği, hormonal dengesizlik gibi çeşitli faktörler hastalığın etiyolojisinde suçlanmaktadır (Martinez-Ramos ve ark., 2019). Ancak gebelik, emzirme ve hiperprolaktinemi, İGM ile açıkça ilişkili olan tek durumlardır (Dilaveri ve ark., 2024). İGM'nin gelişim mekanizmasının memenin duktal epitelinin hasar görmesiyle başladığı, ardından luminal sekresyonların lobüler bağ dokusuna yayıldığı ve lokal enflamasyonu tetiklediği düşünülmektedir. Son olarak, lenfositler ve makrofajlar bölgeye göç ederek granümatöz inflamatuvar yanıtı neden olur (Altıntoprak ve ark., 2013). Bazı İGM hastalarının özellikle steroidlerle tedavi edildiğinde remisyona ulaşması, İGM'nin otoimmünite ve immün disregülasyonla bağlantılı olduğu fikrini desteklemektedir (Barreto ve ark., 2018).

İnterferon alfa (IFN- α) viral enfeksiyona yanıt olarak üretilen başlıca sitokindir ve organizmanın viral patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtının merkezi platformunu temsil eder (Malmgaard, 2004; Weber ve ark., 2004). IFN- α 'nın bazı otoimmün hastalıklarda etkinliği, kronik otoimmün hastalıkların tetikleyicisi ve yüksek değerlerinin hastalıkları ağırlaştırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (Conrad, 2003). Sistemik lupus eritematozus (SLE), tiroidit, diabetes mellitus (DM), romatoid artrit (RA), Sjögren sendromu (SS) gibi otoimmün hastalıklarda IFN- α 'nın hastalık immün patogeneğinde aktif rol üstlenmektedir.

Hastalığın oluşum mekanizması dışında hepatit C (HCV) tedavisi sırasında verilen IFN- α tedavisinin SLE, SS, otoimmün tiroidit tetiklediği gösterilmiştir (Bishay ve Chen, 2016; Onishi ve ark., 2010). Yine literatürde IFN- α tedavisi ile ortaya çıkan bir İGM vakası mevcuttur (Shaaban ve ark., 2012). Daha nce İGM etyopatogenezinde bakterilerin olabileceğini araştırmak için, İGM tanısı alan hastaların patoloji preparatların universal DNA primeri ile araştırılmış ve anlamlı sonuç bulunamamıştır (Kıvılcım ve ark., 2018). Virüsleri araştıran literatürde kısıtlı sayıda çalışma mevcuttur, bunların çoğu da sütte araştırılmıştır (Gantt ve ark., 2008; Sanosyan ve ark., 2016). Dokudaki tek çalışmanın küçük bir alt grubunda EBV saptanmış fakat anlamlı sonuç bulunamamıştır, aynı çalışmada patoloji preparatlarında en sık Corynebacterium türleri izole edilmiştir (Bi ve ark., 2021).

Bazı virüslerin otoimmün hastalıkları tetiklediği bilinmektedir, bunlardan bazıları şunlardır: SLE-CMV, HCV; Tiroidit (Hashimoto)-EBV; DM-CMV, Coxsackievirus B1; RA-EBV, CMV; SS-HCV (Smatti ve ark., 2019). Meme kadınlarda hem emzirme organı hem de sekonder cinsel organ olması nedeniyle oral kavite ile temas halindedir. Oral kavite viromunda sıklıkla karşılaşılan virüslerin başlıcaları Herpes Simplex virüs (HSV) 1-2, Epstein-Barr (EBV), Sitomegalovirüs (CMV) ve Papillomavirüs'tür (Yılmaz ve Altındış, 2018).

İGM tanılı hastaların ve İGM dışı benign meme hastalıklarına [Fibroadenom (FA), fibrokistik hastalık (FKH) vb.] sahip kontrol grubunun patoloji preparatlarında viral DNA ve -80 derecede bekleyen serumlarında tümör nekroz faktörü alfa (TNF- α), interlökin (IL) 2-10-17A llerek İGM'nin viral etyolojisi ve immün mekanizmaları araştırıldı.

Çalışmamızda kişinin hayat kalitesini bozan, inflamatuvar bir hastalık olan İGM'nin etiyolojisinde daha önce üzerinde kapsamlı klinik araştırma yapılmamış viral etiyoloji araştırılması ve İGM etiyolojisinin aydınlatılmasına sunulacak katkı ile spesifik tedavi yollarının bulunmasına öncülük etmek hedeflenmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

Meme bezi, yenidoğanın etkin beslenmesi, korunması ve gelişimi için ihtiyaç duyduğunda sütü sentezleme, salgılama ve iletme özel işlevine sahip, yalnızca Mammalia sınıfına özgü bir organdır (Medina, 1996). Farklı memeli türlerinden gelen sütler bileşim bakımından farklılık gösterir ve sütün sentezlendiği türler için benzersizdir. Vücudun embriyonik yaşam sırasında nispeten olgun bir duruma gelen diğer çoğu organının aksine, meme bezi yetişkin kadında yalnızca gebelik ve emzirme döngüsü (pregnancy and lactation cycle, PLC) sırasında olgun işlevsel duruma ulaşır (Hassiotou ve Geddes, 2013).

Emzirme döneminde memenin tam gelişimi, bebeğin büyümesi, korunması ve gelişimi için uygun hacim ve bileşimde anne sütü üretimi ve salgılanması için büyük öneme sahiptir. PLC'nin uzun vadede meme kanserine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir. Özellikle menarştan sonraki ilk gebeliğe kadar geçen süre 14 yıldan kısaysa ve birey 30 yaşın altındaysa. Çok doğum yapmak biraz daha fazla koruma sağlar; ancak etkisi ilk gebelikteki kadar büyük değildir (Hassiotou ve Geddes, 2013).

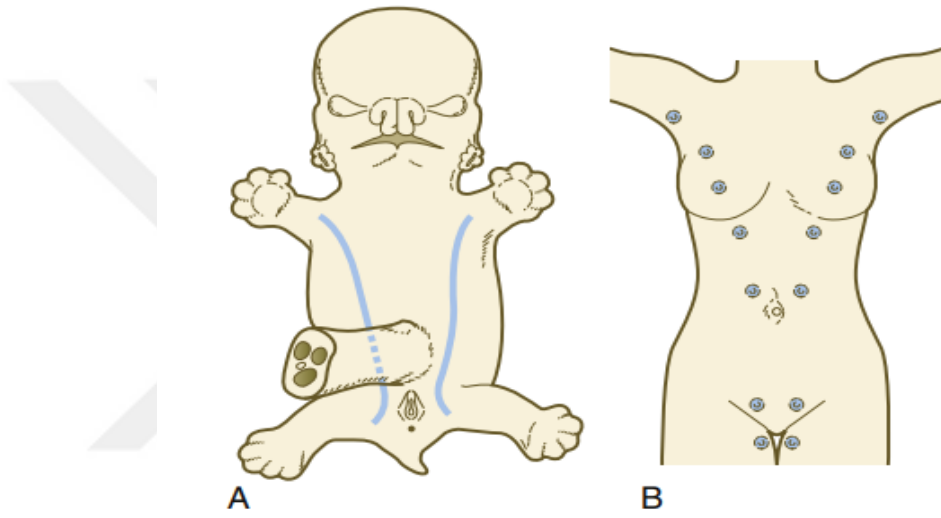
2.1. Meme Gelişimi

Temel meme gelişim aşamaları arasında fetal büyüme, prepubertal büyüme, ergenlik genişlemesi, gebelik-emzirme ile ilişkili yeniden şekillenme; emzirme sonrası ve menopoz sonrası involüsyon yer alır (Geddes, 2007; Russo ve Russo, 2004).

PLC kaynaklı büyümenin gerilemesi, süttten kesmeyle birlikte başlar ve meme dinlenme durumuna gerilediğinde tamamlanır. PLC kaynaklı meme büyümesi ve ardından gelen involüsyon, bir dişinin üreme yaşamı boyunca ikinci ve sonraki gebeliklerinde de tekrarlanır. Döngü, menopoz sonrası bir başka involüsyon evresiyle tamamlanır.

2.1.1. Fetal gelişim

Memenin embriyolojik gelişimi, gebeliğin 6. haftasında, embriyonun anterior yüzünde her iki tarafta aksilladan inguinal bölgeye kadar uzanan süt hattı oluşur. Pektoral bölge (2.-6. kaburgalar arası) hariç tüm çıkıntı, meme bezini oluşturmak üzere geriler (Şekil 2.1.). Kadınların %2-6'sında ektodermal çıkıntı boyunca herhangi bir yerde meme bezleri veya meme uçları (Nipple ya da areola) şeklinde ortaya çıkan fazladan bezler gelişebilir (Hassiotou ve Geddes, 2013).



Şekil 2.1. Memenin embriyolojik gelişim bölgeleri.

(A) Süt hatlarının vücudun ventrolateral çizgileri boyunca uzanımı (B) Bu hatlar üzerinde meme bezlerinin sıklıkla oluştuğu alanlar şematik olarak sunulmuştur (Carlson, 2019'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

Gebeliğin 7. ile 8. haftası arasında (embriyo yaklaşık 10–11 mm iken), meme parankimi stromaya doğru ilerleyerek “meme tepesi” olarak adlandırılan kabarıklığı oluşturur. Ektodermal hücreler, bazal membran tarafından alttaki mezoderm tabakasından ayrılır (Hassiotou ve Geddes, 2013).

Gebeliğin 10. ve 12. haftaları arasında (Embriyo 30-68 mm), meme epitel tomurcukları oluşur ve bu aşama belirgin farklılaşma modellerinin başlangıcını işaret eder. Bu aşamada, erkekler ve dişiler arasında, dişilerde oval, erkeklerde ise küresel

tomurcuklanma şekli ve dişilerde tomurcuk hacminin daha küçük olması gibi ince farklılıklar görülebilir (Hassiotou ve Geddes, 2013).

Areola ve meme ucundaki düz kas yapıları gebeliğin 12. ile 16. haftaları arasında gelişir. Meme tomurcukları, yüzeylerinde çöküntülerin ortaya çıkması ve farklı epitel kök hücre popülasyonlarının çoğalmasıyla sekonder tomurcukların ve dallanmaların oluştuğu 13–20. haftalara kadar belirgin bir değişim göstermez (Hassiotou ve Geddes, 2013).

Yaklaşık 20 haftalık gebelik döneminde (fetüs uzunluğu ortalama 10 cm), sekonder tomurcuklar kademeli olarak uzayarak, mezenşim altında yer alan deri altı dokuya doğru ilerleyen 15–25 adet kordon biçiminde gözlenir. Bu kordonların dallanması ve lümen kazanması süreci, 32. haftada tek sıralı epitelden oluşan birincil süt kanallarının (laktifer) meydana gelmesiyle sonuçlanır. Doğumda meme gelişimi, basit tübüler yapılardan dallanmış kanal sistemlerine kadar farklılık gösterebilir; ancak doğumdaki bu gelişim düzeyi ile yaşam boyunca gösterilecek genişleme ya da fonksiyonel olgunlaşma kapasitesi arasında bir ilişki saptanmamıştır (Hassiotou ve Geddes, 2013).

Memenin vasküler yapıları, 7. gebelik haftasında mezenkimal hücrelerin eritroblastlara ve ilkel damar yapılarına farklılaşmasıyla gelişmeye başlar. Bunu, 9–10. haftalar arasında ince kılcal damarların ortaya çıkışı izler. Gebeliğin 12–13. haftalarına gelindiğinde, bu damarlar giderek birbiriyle ilişkili bir ağ biçimini alır. Damar sisteminin olgunlaşması süreci kanın cilt, yağ doku, meme parankimi ve stroması boyunca dolaşımının sağlandığı 16. haftada tamamlanır (Hassiotou ve Geddes, 2013).

Gebeliğin son sekiz haftasında periduktal stromada yoğunluk artışı gözlenirken, lobulo-alveolar yapıların gelişimi sınırlı düzeyde kalır. Yaklaşık 32. haftada süt kanalları meme ucuna açılmaya başlar. Bu dönemde ayrıca meme ucu çevresindeki deride pigment artışı oluşur ve Montgomery bezleri gelişir. Meme bezinin yağ dokusunun, sinyal kaskadları aracılığıyla meme parankiminin daha fazla büyümesini sağlamak için gerekli olduğu düşünülen, lif oluşturma kapasitesini kaybetmiş daha derin subkutan mezenşimden gelen özel bağ dokusundan oluştuğuna

inanılmaktadır. Fare modellerinde yapılan araştırmalar, büyüme hormonunun hem fetal dönemde hem de erişkin yaşamda meme epitelinin genişlemesi ve gelişiminde aktif rol oynadığını göstermektedir. Doğum sırasında fetal dolaşımında bulunan anne kaynaklı laktojenik hormonlar, yenidoğanın meme bezlerinden doğumdan kısa bir süre sonra az miktarda kolostrum benzeri salgı oluşumuna yol açabilir. Yenidoğanda meme bezlerinin involüsyonu genellikle doğumu izleyen ilk dört hafta içinde kendiliğinden gerçekleşir ve bu süreç, bebekteki prolaktin düzeylerinin azalmasıyla eşzamanlı olarak ortaya çıkar (Hassiotou ve Geddes, 2013).

2.1.2. Yenidoğan ve ergenlik öncesi gelişim

Yenidoğanın memesi, doğumdan kısa bir süre sonra gerileyen, küçük, topuz benzeri sonlara sahip ilkel kanallardan oluşur. Erken çocukluk dönemine kadar meme bezi, minimal gelişimle olgunlaşmamış bir dinlenme halinde kalır ve erkeklerle kadınlar arasında yapı bakımından neredeyse hiç fark yoktur. Bezin büyümesi ergenlik öncesinde izometriktir ve hem meme epiteli hem de stromasının allometrik büyümesi ergenlikte (8-12 yaş) başlar (Russo ve Russo, 2004).

2.1.3. Ergenlik

Ergenlik, yumurtlama ve düzenli adet döngülerinin oluşmasıyla birlikte hızlı meme büyümesine neden olur. Meme boyutundaki artış esas olarak bezin içindeki yağ dokusunun artmasından kaynaklanır. Bununla birlikte, epitel ve stromal gelişimde belirgin değişiklikler de gözlenir ve bunlar, bazal duktal tabakada bulunduğu düşünülen meme kök hücresi (MaSC) popülasyonları üzerinde etki eden hormonlar tarafından desteklenir. Bu değişiklikler mevcut kanalların uzamasını ve uçlarında çift katlı epitel tomurcuklarının belirdiği ve lobül adı verilen kümeler oluşturduğu sekonder kanallara dallanmasını içerir (Hassiotou ve Geddes, 2013).

Tipik olarak, her adet döngüsündeki memenin mini yeniden şekillenmesi döngünün sonunda tamamen gerilemez. Bu nedenle, bileşik epitel gelişimi ergenlikten yetişkinliğe kadar, yaklaşık 35 yaşına kadar devam eder. Olgun emzirmemiş memede, gelişme derecelerine göre sınıflandırılan üç farklı tipte lobül gözlemlenmiştir. Lob 1 yaklaşık 11 duktüle, lob 2 yaklaşık 47 duktüle ve lob 3

yaklaşık 80 duktüle sahiptir. Her lobül tipinin oranları bireyler arasında büyük ölçüde değişir. Buna rağmen, kadınlarda gebelik sırasında tipik olarak lob 1-3'ten olgun alveoller içeren dördüncü bir lobül tipine (Lob 4) doğru bir kayma gözlenir (Hassiotou ve Geddes, 2013).

2.1.4. Gebelik

Her adet döngüsünde memede mini bir yeniden şekillenme meydana gelse de, memenin tam bir yeniden şekillenmesi ancak bir PLC'de gerçekleşir ve meme kademeli olarak tam olgunlaşmış, işlevsel bir organa dönüşür. Bu yeniden şekillenme, dolaşımdaki hormonal komplekslerdeki değişiklikler yoluyla gerçekleşir ve MaSC'leri aktive eder (Hassiotou ve Geddes, 2013).

Olgunlaşma evreleri, doğrudan duktal dallanmayı, alveoler morfogenezisi ve sekretuar farklılaşmayı indükleyen dolaşımdaki laktogenik hormon kompleksinin (östrojen, progesteron ve prolaktin) artan düzeyleri tarafından düzenlenmektedir. Gebelik sırasında meme genişlemesinin doğrudan düzenleyicileri arasında plasental laktojen, transforme edici büyüme faktörü alfa (TGF- α), epidermal büyüme faktörü ve stromal parakrin faktörler bulunurken; insülin, büyüme hormonu, glukokortikoidler ve fibroblast büyüme faktörleri dolaylı olarak rol oynamaktadır. Kanda bulunan plasental laktojenin meme büyümesiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir. Gebelik süresince, MaSC'lerin ve progenitör hücrelerin hücresel proliferasyonunun ilk fazı, yeni kanalların de novo sentezini, terminal uç tomurcuğundaki mitotik aktivite yoluyla mevcut kanalların uzamasını, kapsamlı epitel dallanmasını ve terminal tomurcularda alveolus adı verilen küresel yapıların oluşumunu ve genişlemesini (mammogenez) sağlar (Hassiotou ve Geddes, 2013).

Her alveol stroma içinde yer alır. Alveoller de bazal membran ile stromadan ayrılır. Alveol, alveoler lümeni çevreleyen epitel hücre tabakasını kuşatan, etrafını da mioepitelyal hücrelerden oluşan ağ benzeri bazal bir tabakanın sardığı yapılardan oluşur. Mioepitelyal hücreler, düz kas hücrelerine özgü fenotipik ve fonksiyonel özellikler sergiler. Yenidoğanın emmesi ile uyarılan oksitosinin bağlanmasıyla tetiklenen bu hücreler kasılır ve böylece alveolden süt, kanal lümeni aracılığıyla meme ucuna doğru itilir (süt atımı). Oksitosin, pulsatil tarzda salınır ve bu da

alveollerden süt akışına, kanalların genişlemesine ve kanal içi basıncın artmasına yol açar. Süt atımı, sütün emzirilen bebek ya da süt pompası tarafından alınabildiği dönemdir; bu olmadığında ise çok az süt alınabilir. Yakın zamanda her annenin, en azından süt sağma sırasında, farklı ve nispeten tutarlı bir nabızsal profil sergilediği; kadınlar arasında ise büyük farklılıklar bulunduğu gösterilmiştir (Hassiotou ve Geddes, 2013).

Gebeliğin ikinci trimesterinde ve genişleme fazını (Alveolar gelişim/mamogenez) takiben, prolaktin düzeylerindeki kademeli artışlar, luminal tabakadaki meme epitel hücrelerinin laktositlere farklılaştığı alveolar bölgelerde hücrel farklılaşmayı uyarır. Bu salgısal farklılaşma (Laktogenez I), gebeliğin yaklaşık 24. haftasında gerçekleşir ve genellikle alveoller ve kanallar içinde ilk salgı (kolostrum) birikimiyle birlikte görülür (Hassiotou ve Geddes, 2013).

Gebeliğe bağlı meme değişiklikleri, klinik olarak meme hacmindeki artışla kendini gösterir ve bu süreç genellikle 22. gebelik haftası civarında tamamlanır. Bununla birlikte, meme büyümesinin düzeyi kadınlar arasında belirgin farklılıklar gösterebilir; bazı kadınlarda minimal ya da hiç değişiklik olmazken, bazılarında ilk trimesterde hızlı bir artış veya gebelik süresince kademeli bir hacim artışı gözlemlenebilir. Bu nedenle, gebelik sırasındaki meme boyutu, özellikle memede bulunan salgı dokusunun miktarını yansıtmadığı için, emzirme potansiyelinin güvenilir bir göstergesi değildir. Ancak, prematüre (<28 hafta) doğum yapan annelerin memenin gelişimini kesintiye uğratabileceği unutulmamalıdır. Bu durum emzirme verimliliğini etkileyerek gecikmiş salgı aktivasyonuna (Laktogenez II) ve doğum sonrası ilk hafta(lar)da süt üretiminde azalmaya neden olabilir (Hassiotou ve Geddes, 2013).

2.1.5. Emzirme

Salgı aktivasyonu, süt sentezinin hızla artmasını sağlayan bir süreçtir ve genellikle doğumdan sonraki 2-3 gün içinde, plasentanın atılmasıyla birlikte dolaşımdaki progesteron düzeylerinin azalması ve prolaktin seviyelerindeki belirgin yükseliş sonucu tetiklenir. Kan prolaktin seviyeleri erken laktasyonda yüksektir ve laktasyon ilerledikçe kademeli olarak azalır. PLC sırasında meme bezindeki

prolaktinin etkileri karmaşıktır çünkü yalnızca süt sentezini değil, hücre çoğalmasını da uyardığı gösterilmiştir. Doğumdan sonra, meme stromasını epitelden ayıran bazal membranın bütünlüğünde karakteristik bir değişiklik, sıkılaşma ve geçirgenliğin azalması da gözlenir. Bu durum, meme epiteline sistemik ve stromal sinyal iletimini kontrol etmenin yanı sıra süt bileşenlerinin veya öncüllerinin sistemik dolaşımdan alveoler lümene veya laktosite geçişini de kontrol eder (Hassiotou ve Geddes, 2013).

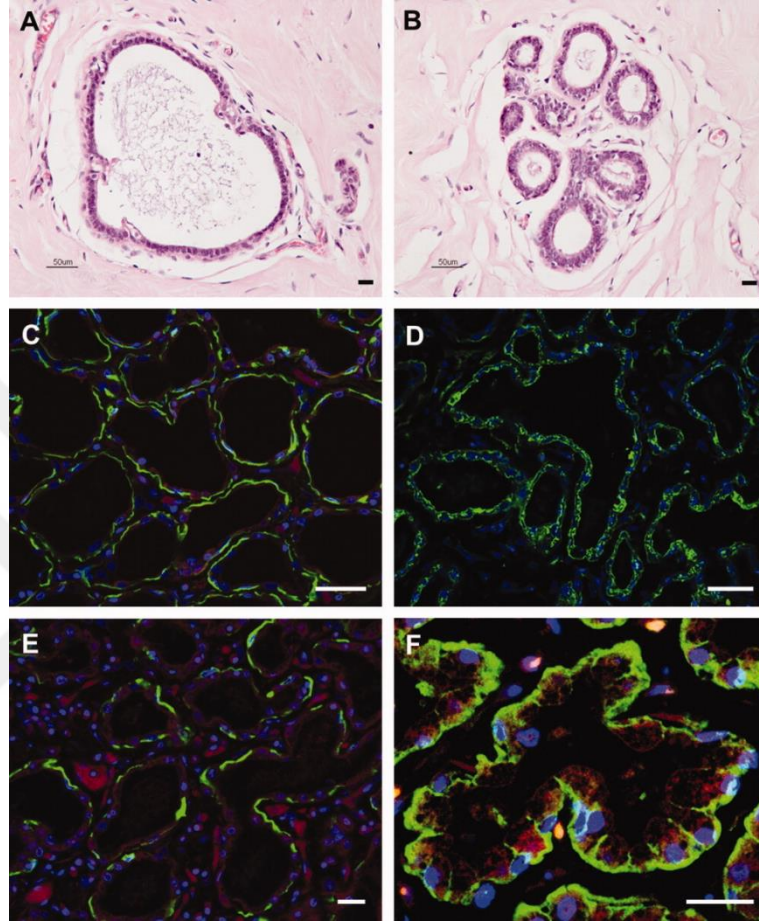
2.1.6. Emzirme ve menopoş sonrası involüsyon

Memeden süt atımının kesilmesi veya önemli ölçüde azaltılması, meme bezinin dinlenme halindeki süt vermeyen bir duruma geçtiği emzirme sonrası involüsyona neden olur. Fare gibi hayvanlarda involüsyon, süt atılmasının durmasından sonraki birkaç gün içinde meydana gelmesine rağmen, kadınlarda ani süttten kesmede bile daha kademeli ve uzun bir süreçtir. İnvölüsyon sırasında, meme alveoler hücrelerinin temizlenmesi meydana gelir ve memenin bir sonraki PLC'ye kadar işlevsiz bir organa dönüşmesine olanak sağlar. Sağımın veya emmenin kesilmesi ve süt durgunluğunun involüsyonu nasıl tetiklediği hala belirsizdir. Ancak bazı kanıtlar alveoler hücre apoptozu ile ilişkili bir inflamatuvar yanıtı düşündürmektedir. Süt bileşenleri, örneğin α -laktalbumin, potansiyel apoptotik tetikleyiciler olarak öne sürülmüştür. Kuşkusuz bu, laktasyonu kontrol eden sistemik ve memedeki lokal faktörlerin düzenlenmesini içeren; süt durgunluğuyla ilişkili olan düzenlenmiş bir süreçtir. Laktasyon sonrası involüsyona ek olarak, meme menopoş sırasında ikinci bir involüsyon fazından geçer. Menopoş sonrası meme involüsyonu, yumurtalık fonksiyonel bozulmasıyla ilişkilidir ve glandüler meme dokusunun azalması ve çevreleyen yağ dokusunun artmasıyla karakterizedir (Hassiotou ve Geddes, 2013).

2.2. Meme Histolojisi

Dinlenme halindeki meme dokusu, fibröz bir stroma içine yerleşik kanal epitel dokusundan oluşur. Her kanal duvarı iki kat epitel hücre ile kaplıdır: Kanal lümenini saran ve kübik epitel hücreleri içeren bir iç katman; bunlardan bazıları (Tipik olarak terminal kanal hücreleri) emzirme esnasında süt salgılayan laktositlere dönüşme potansiyeline sahiptir. Lüminal katmanı sıkıca saran ve düz kas hücrelerine

benzer, kasılabilen miyoepitelyal hücrelerden oluşan bir bazal/dış katmandan oluşur (Şekil 2.2.A–2.2.D). İki farklı hücre tipine dönüşme yeteneğine sahip (Bi-potent) MaSC popülasyonlarını içerdiği düşünülmektedir. (Hassiotou ve Geddes, 2013).



Şekil 2.2. Emzirme aşamasındaki insan meme bezi histolojisi.

(A, B) Fibröz stroma içine gömülü. (A) Bir meme kanalı ve (B) Bir alveol grubunu gösteren emzirme aşamasındaki insan meme bezi IHC'si. (C-F) Emzirme aşamasındaki insan meme bezinin IF boyaması. (C) Düz kas aktini (SMA) boyamasıyla yeşil renkte gösterilen alveolar miyoepitelyal hücreler. (D) Alfa-laktalbümin boyamasıyla yeşil renkte gösterilen alveolar laktositler. (E) Bir grup alveolün bazal tabakasında Sitokeratin 5 boyamasıyla (Yeşil) tanımlanan meme kök hücreleri. (F) EpCAM (Epitel hücre adezyon molekülü) için boyanmış polarize lüminal alveolar hücreler (Yeşil). Çekirdekler mavi renkte gösterilmiştir (DAPI boyaması). Aktin kırmızı renkte gösterilmiştir (Falloidin boyaması). Ölçek çubukları: 20 µm (Hassiotou ve Geddes, 2013'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

Bu organdaki kök hücrelerin varlığı ilk olarak yetişkin yaşam boyunca tekrarlayan bir şekilde genişleme ve gerileme yeteneğine dayanarak varsayılmıştır. İki boyutlu kültürlerde meme lüminal ve miyoepitelyal hücrelerinin pasajlanması ve bakımı bu argümanı desteklemiştir. Hassas üç boyutlu mammosfer analizleri, dinlenme epitelinde kendini yenileyen iki potansiyelli MaSC'lerin ve tek potansiyelli progenitör hücrelerin varlığını göstermiştir. Artan kanıtlar, yüzey farklılaşma antijenleri (Cluster of Differentiation-CD), CD49f yüksek /CD29 + /CD24 düşük profilinin, dinlenme halindeki memede hem lüminal hem de meme epitelinin miyoepitelyal hücrelerine farklılaşabilen iki potansiyelli bir kök hücre popülasyonunu karakterize ettiğini öne sürmektedir. MaSC'lerin ayrıca, hem dinlenme halindeki hem de emziren memede bazal tabakaya oldukça özgü gibi görünen Sitokeratin 5 (CK5) ekspresyonu ile işaretlendiği düşünülmektedir (Şekil 2.2.E) (Hassiotou ve Geddes, 2013).

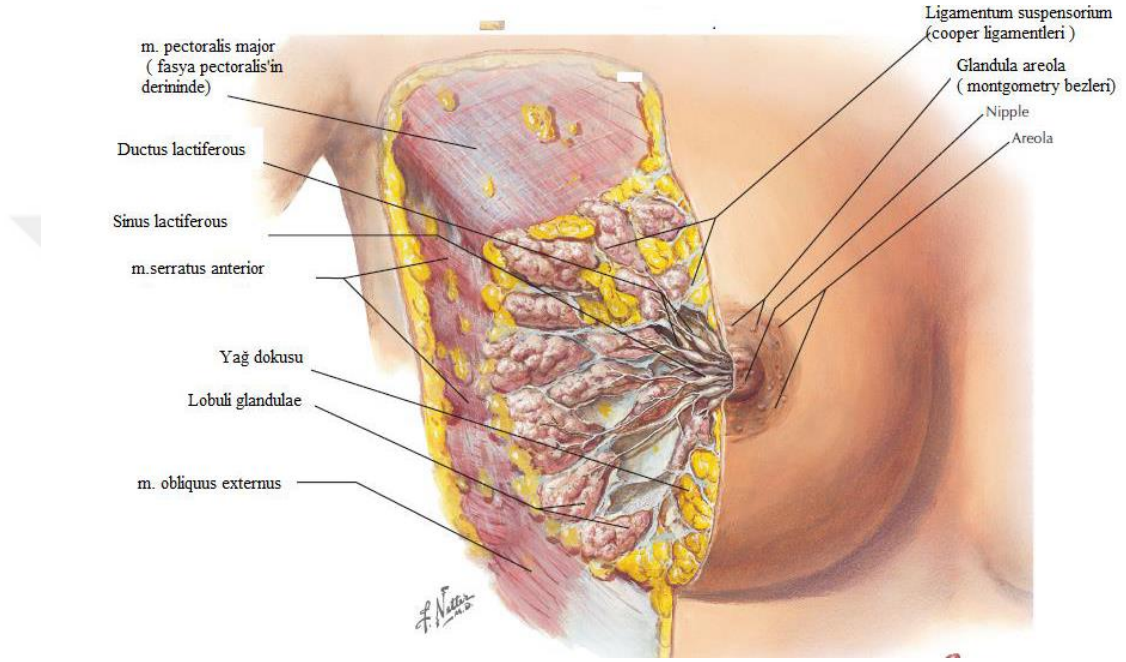
Meme hiyerarşisinde hücre tipleri arasındaki farklılaşma genellikle duktal lüminal hücreler için Sitokeratin 19 (CK19), alveoler lüminal hücreler için Sitokeratin 18 (CK18) ve SMA için de pozitif olan miyoepitelyal hücreler için Sitokeratin 14 (CK14) kullanılarak yapılır. Sitokeratin ekspresyonu bu meme epitel alt tiplerini ayırt etmek için sıklıkla kullanılsa da bazı araştırmalar meme epitelinde az sayıda CK19/CK14 veya CK18/CK14 çift pozitif hücrenin de bulunduğunu göstermiştir ve bu durum geçiş hücrelerini yansıtabilir, çünkü CK14'ün MaSC'ler veya miyoepitelyal progenitörler için de bir belirteç olduğu düşünülmektedir. (Hassiotou ve Geddes, 2013).

2.3. Meme Anatomisi

Erişkin kadın memesinin tabanı, 2.-6. kostalar arasında yer alan bölgeye yayılır. Medialini sternumun kenarı, lateralini ise orta aksiller hat belirler. Memenin üst-dış kadranı meme tümörlerinin (Hem benign hem de malign) en sık ortaya çıktığı bölgedir.

Memenin tepesinde, her meme lobülünden bir tane olacak şekilde 15-20 süt kanalının açıldığı meme ucu bulunur. Meme ucu areola ile çevrilidir. Areola, Montgomery bezleri olarak bilinen büyük yağ bezlerinin bulunduğu pigmentli bir

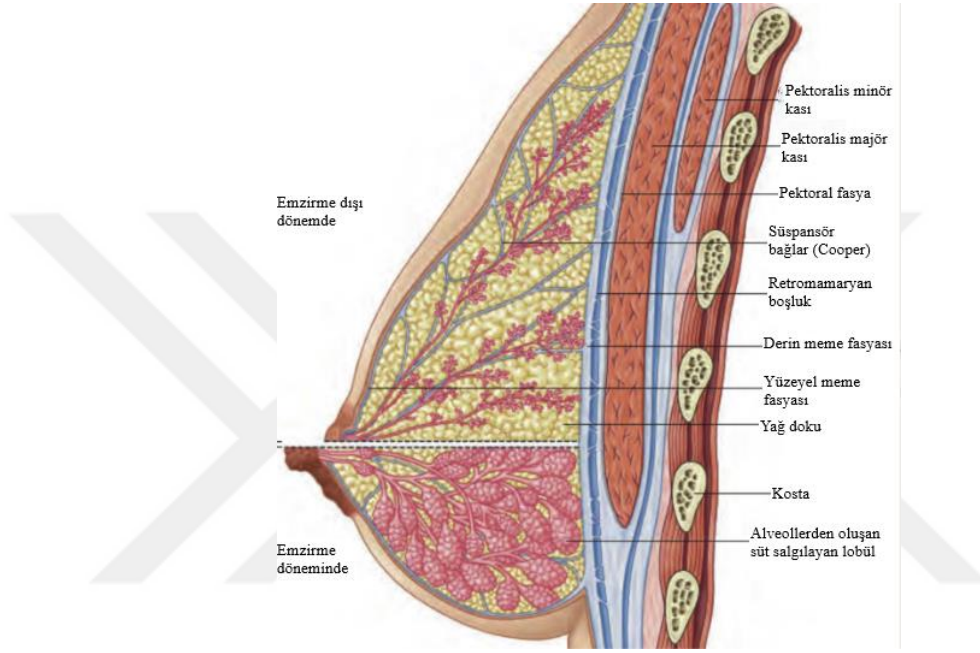
deri alanıdır. Ergenlik öncesi kız çocuklarında, bazı nullipar (doğum yapmamış) kadınlarda ve erkeklerde meme başı genellikle dördüncü interkostal aralık hizasında bulunur; ancak bu konum, memenin büyüklüğü ve yerleşimine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Memenin üçte ikilik üst kısmı pektoralis major kasının üzerinde; üçte birlik alt kısmı lateralde serratus anterior kasının üzerinde, medialde üst rektus kılıfının üzerinde yer alır (Bazira ve ark., 2022; Şekil 2.3.).



Şekil 2.3. Memenin yapısı (Netter, 2014'ten değiştirilerek kullanılmıştır).

Memenin fasiyal ilişkileri cerrahlar için özellikle önemlidir. Meme dokusu, yüzeysel fasya ile çevrilidir. Bu fasyanın yüzeysel tabakası dermisin altında yer alır ve cilt flebinin, meme bezinin glandüler kütesinden düzgün, hızlı ve nispeten damarsız bir düzlem boyunca, doku bırakılmadan diseke edilmesine olanak tanır. Derin tabaka ise daha kalın bir yapıdadır ve pektoral fasya ile devamlılık gösterir. Bu tabakadan uzanan fibröz bantlar, bez dokusundan başlayarak deriye ve meme ucuna kadar ilerler; bu uzantılar bez dokusunu 15–20 lobüle ayıran bölmelerin oluşumunu sağlar. Bu fibröz bölmeler, memenin üst kısmında daha belirgin gelişim gösterir ve burada Cooper olarak adlandırılan süspansör bağları oluşturur. Bu bağların malign infiltrasyon sonucu kasılması, meme karsinomlarında görülen karakteristik cilt

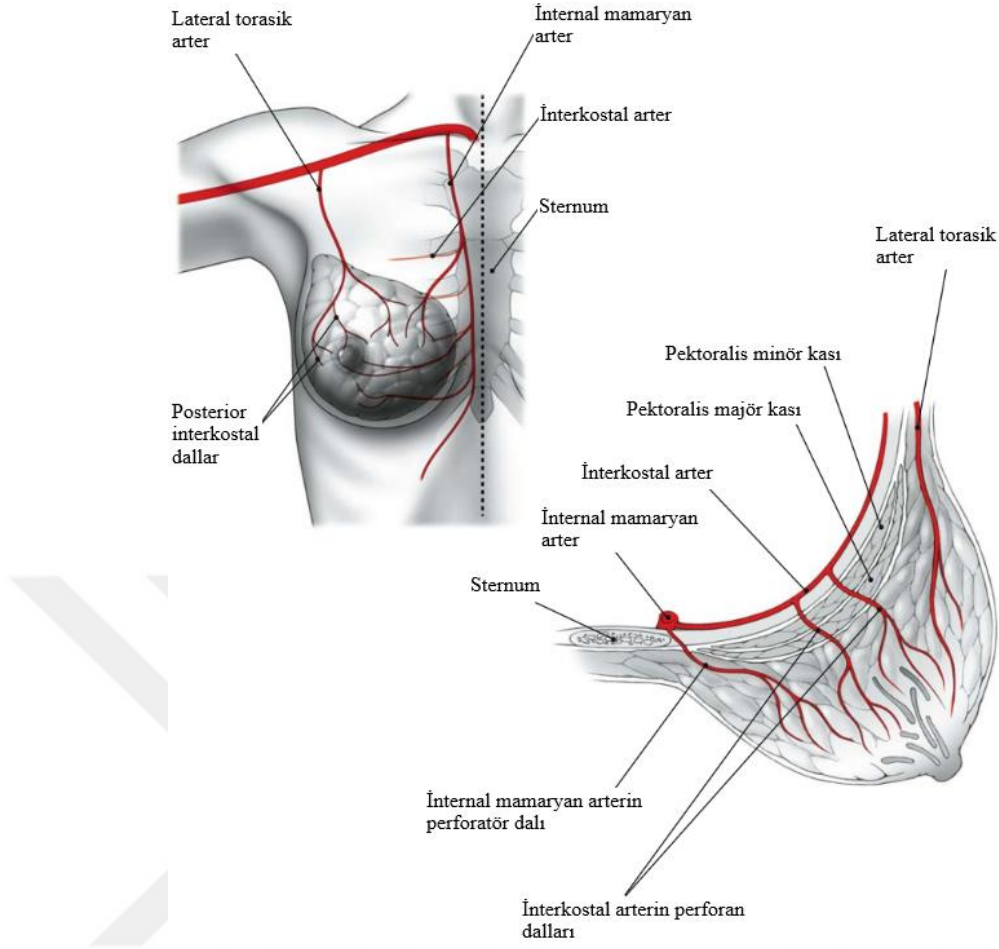
çekintisine, yani peau d'orange (portakal kabuğu görünümü) olarak tanımlanan görünüme yol açar. Meme dokusunu çevreleyen yüzeysel fasya kılıfının hemen altında, memenin pektoralis major ve serratus anterior kaslarını örten fasyanın üzerinde yer alan, retromamaryan boşluk olarak isimlendirilen ince bir areolar bağ dokusu tabakası bulunur. Bu tabaka, memenin bu kasların üzerinde serbestçe hareket etmesine olanak tanır (Bazira ve ark., 2022; Şekil 2.4.)



Şekil 2.4. Memenin çevre yapılarla ilişkileri ve fasiaları, emziren ve emzirmeyen memede gösterilmektedir (Standring, 2016'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

2.3.1. Memenin arteriyel dolaşımı

Memenin lateral bölgesi, aksiller arterden ayrılan süperior torasik, torakoakromiyal, lateral torasik ve subskapular arterlerin dalları ile beslenir, en önemlisi lateral torasik arterdir. Posterior 2., 3. ve 4. interkostal arterlerin perforan dalları da meme dokusunun kanlanmasına katkıda bulunur. Memenin medial kısmının dolaşımı ise internal torasik arterden çıkan dallar tarafından sağlanır. (Drake ve ark., 2019; Jatoi ve ark., 2006; Kirby ve ark., 2018; Netter, 2019; Waschke ve Paulsen, 2018). İnternal torasik arter, diğer adıyla internal mammarian arter, subklavian arterden köken alan bir daldır (Şekil 2.5.).

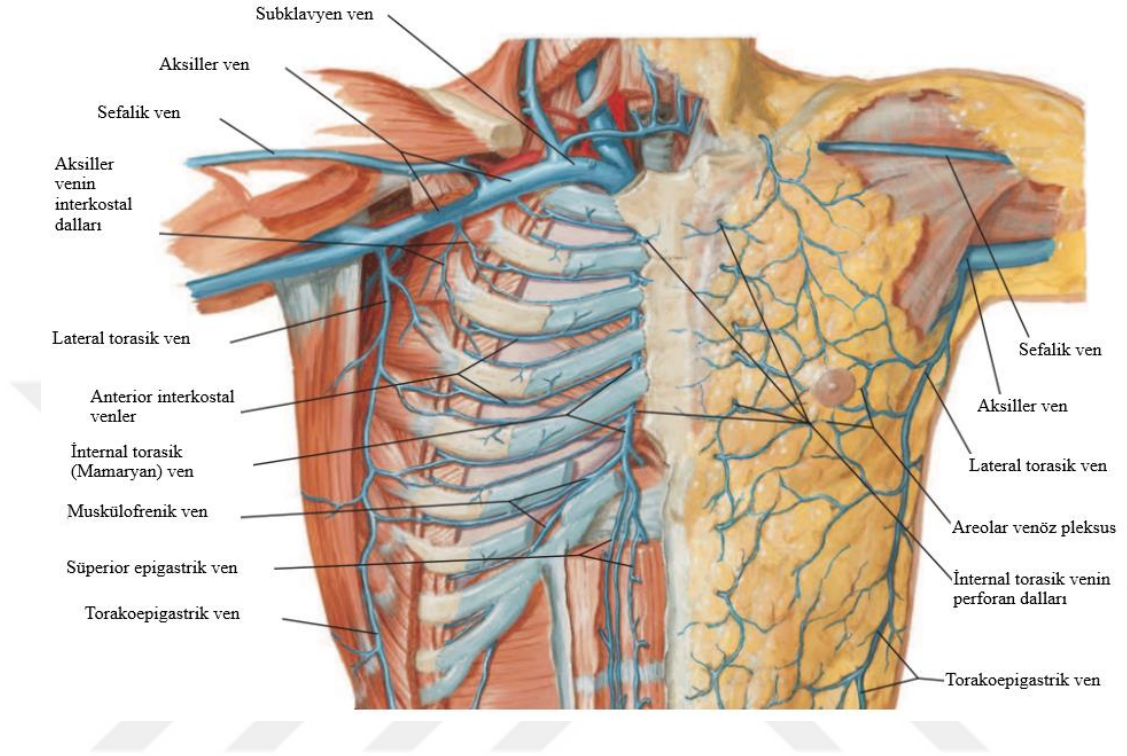


Şekil 2.5. Memenin arteriyel dolaşımı (Jatoi ve ark., 2006'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

2.3.2. Memenin venöz dolaşımı

Memenin venöz dolaşımı, genellikle arterlerle paralel bir seyir izler ve aksiller, torasika interna ile interkostal venlere boşalır. İnterkostal venler 2.–7. interkostal aralıklar boyunca uzanır. Anterior interkostal venler internal torasik vene, posterior interkostal venler ise vertebral venler aracılığıyla sağda azigos, solda hemiazigos sistemine dökülür. Hemiazigos sistemi azigos vene, azigos sistemi de vena cava superiora dökülür. Memenin derin venöz dönüşü, torakoakromiyal ve lateral torasik arterlerin seyriyle paralellik gösterir. Memenin santral, lateral ve üst bölümleriyle birlikte pektoralis major ve minör kaslarının venöz drenajı büyük ölçüde aksiller vene yönelir. Medial kısmın drenajı ise internal torasik venin perforan

dalları ve bu bölgede bulunan venöz pleksuslar aracılığıyla sağlanır. Bu venöz yapılar arasında çok sayıda bağlantı bulunur (Bland ve Klimberg, 2011; Drake ve ark., 2019; Kirby ve ark., 2018; Şekil 2.6.).

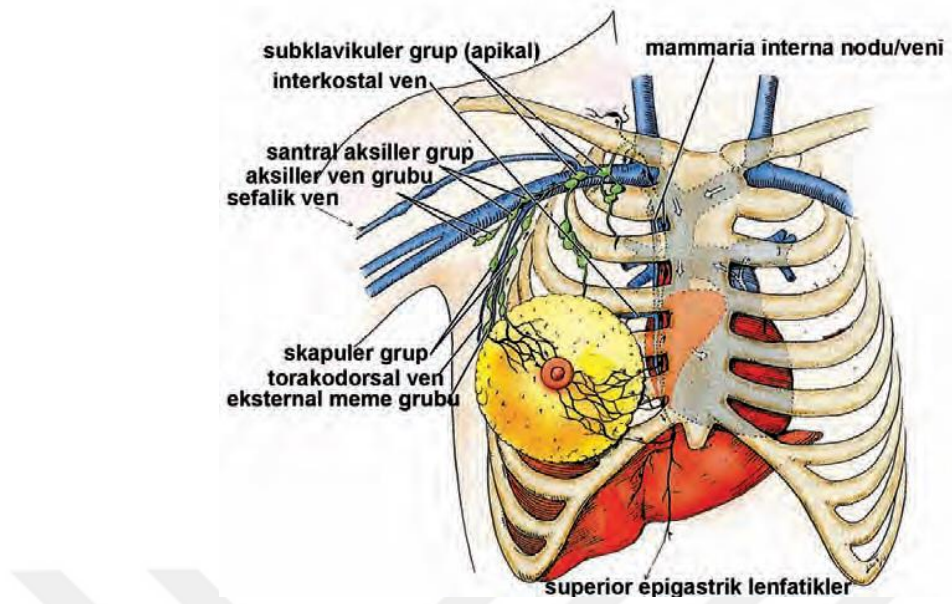


Şekil 2.6. Meme ve aksiller bölgenin venleri (Netter, 2019'dan değiştirilerek kullanılmıştır).

2.3.3. Memenin lenfatik dolaşımı

Meme tümörlerinin yayılım özellikleri nedeniyle, memenin lenfatik drenaj yollarının bilinmesi cerrahi açıdan büyük önem taşır. Memenin lenfatik drenajı da kan dolaşımıyla birlikte ilerler ve internal torasik ve aksiller lenf düğümlerine drene olur. Aksiller lenf düğümlerinin sayısı değişkendir (20-40) (Bazira ve ark., 2022).

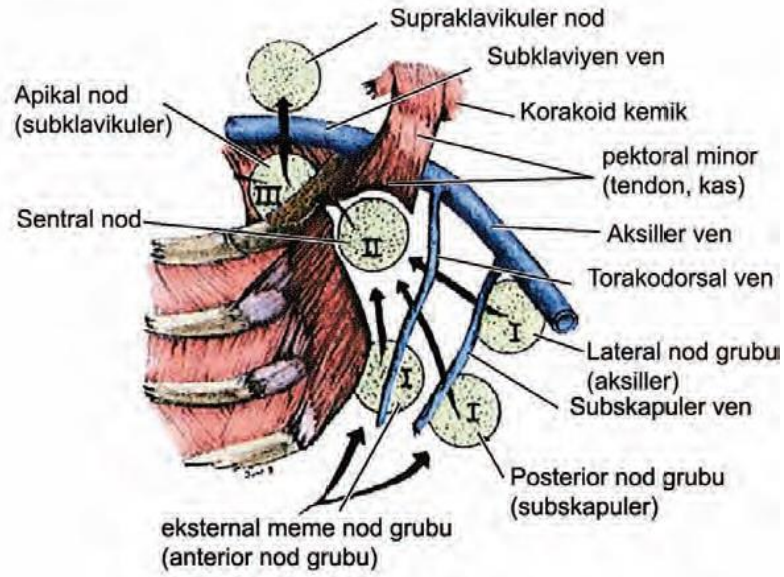
Apikal lenf düğümlerinden çıkan efferent lenf damarları birleşerek subklavyen gövdeyi oluşturur. Solda bu gövde genellikle doğrudan torasik kanala drene olurken, sağda ise subklavyen gövde ya doğrudan jugulosubklavyen bileşkeye ya da ortak bir sağ lenf kanalına drene olur. Birkaç efferent lenf damarı genellikle doğrudan alt derin servikal lenf düğümlerine drene olur (Şekil 2.7.).



Şekil 2.7. Memenin lenfatik dolaşımı (Özmen ve ark., 2012’den değiştirilerek kullanılmıştır).

İnternal torasik lenf düğümleri, sternal kenardan 2-3 cm uzaklıkta, internal torasik damarlar boyunca uzanır ve her iki tarafta üç ile beş arasında düğüm bulunur. Bu düğümler memenin medial kısmına ek olarak ön göğüs duvarını, ön diyaframı, üst rektus kılıfını, rektus abdominis kası ve karaciğerin üst kısmını drene eder (Bazira ve ark., 2022).

Klinik olarak aksiller lenf düğümleri çeşitli sınıflamalara ayrılır, en sık kullanılanı Berg sınıflamasıdır. Bu sınıflama, lenf nodlarını pektoralis minör kasını referans noktası olarak düğümlerin yerleşim bölgelerini üç ana gruba ayırır (Şekil 2.8.): Pektoralis minör kasının altındakiler level I, arkasındakiler level II, üzerindikiler level III’tür.



Şekil 2.8. Berg sınıflamasına göre aksiller lenf düğümleri (Özmen ve ark., 2012'den değiştirilerek kullanılmıştır).

2.3.4. Memenin innervasyonu

Memenin duysal innervasyonu ağırlıklı olarak 2., 3., 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dallarıyla sağlanmaktadır. Memenin üst kısmına 2. ve 3. interkostal sinirlerden bazı dallar ulaşsa da, ana duyusal innervasyon büyük ölçüde 4., 5. ve 6. interkostal sinirlerden kaynaklanır. Üst kadrandaki cilt alanının küçük bir kısmı ise servikal pleksustan gelen supraklaviküler sinirin anterior ve medial dallarıyla uyarılır.

İnterkostal sinirlerin anterior dalları, sternumun yanından toraks duvarına doğru ilerleyerek bu bölgeye duyusal lifler gönderir. Bu dallardan meme dokusunun medial kısmına ulaşanlar medial mammarian sinirler olarak adlandırılır (Bazira ve ark., 2022; Drake ve ark., 2019; Jatoui ve ark., 2006; Petrek ve Michele Blackwood, 1995; Ung ve ark., 2006).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Sağlık Bilimleri Bilimsel Araştırma Etik Kurulu'ndan 28/03/2024 tarihli E-71522473-050.04-349273-89 sayılı onayı alınarak yapılmıştır. Retrospektif vaka kontrol çalışması olarak planlanmış, Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından 2024-26-61-118 numaralı proje ile desteklenmiştir.

Vaka grubunun (İGM) serumları Sakarya Üniversitesi Genel Cerrahi Polikliniğine Mart 2021 ile Mart 2023 yılları arasında ilk başvuru anında (Herhangi bir tedavi almamış hastalardan) alınan kanlardan elde edilip TÜBİTAK 1002 projesi olarak sonuçlanmış ‘İdiyopatik Granülomatöz Mastit Hastalarında İnflamatuvar Yanıtta Annexin A1’in Rolünü Aydınlatılması’ isimli çalışmada kullanılıp uygun koşullarda saklanan serumlardır. Kontrol grubu serumları ise aynı dönemde başvuran benign meme tanısı alan, aynı çalışmada kullanılıp uygun koşullarda saklanan serumlardır. Doku örnekleri ise Sakarya Üniversitesi Patoloji Anabilim Dalı Arşivi'nde parafine gömülü olarak saklanan dokulardan 2 mikron kalınlıkta dört adet örnek kesilerek elde edilmiştir.

Çalışmaya dahil edilme kriteri olarak: Kadın olmak, vaka grubu için İGM patolojik tanısı olmak, kontrol grubu için benign meme patolojik sonucu olmak ve elimizde doku ve serum örneği bulunması seçilmiştir. Herhangi bir kanser tanısı olanlar, hamile olanlar, doku ya da serum örneği olmayanlar, takipten çıkmış ve demografik verilerine ulaşılamayan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Vaka grubundaki doku örneği olmayan iki, demografik verilerine ulaşılamayan bir hasta ve kontrol grubundaki lenfoma tanılı bir, serum örneği yetersiz bir hasta çalışma dışı bırakılarak; kırk hasta mastit, kırk hasta kontrol grubu olmak üzere seksen kişi çalışmaya dahil edilmiştir.

3.1. Laboratuvar Testleri

3.1.1. ELİSA yöntemiyle IL-17, IL-2, IL-10 ve TNF- α düzeylerinin belirlenmesi

Örneklerin hazırlanması: Hastalardan alınan kan örnekleri çalışmada kullanılan ELİSA kitinin üreticisi tarafından belirlenen kurallara göre 15 dakika 2000 rpm (Dakika başına devir) hızla santrifüj edildi. Üst sıvı dikkatlice toplandı. Hemolizli olan kanlar tekrar santrifüj edildi ve aynı şekilde üst sıvı alındı.

Microelisa yöntemi deney prosedürü: Toplanan örneklerdeki IL-2, IL-17, IL-10 ve TNF- α sitokinlerinin değerleri ELISA (Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle çalışıldı. IL-2 kiti (Feiyuebio, kat. no: FY-EH4662, Çin), IL-17 (Feiyuebio, kat. no: FY-EH4665, Çin), IL-10 (Feiyuebio, kat. no: FY-EH5317, Çin) ve TNF- α (Feiyuebio, kat. no: FY-EH1405, Çin) ticari kitleri kullanılmıştır. Deneye başlanmadan önce ELİSA kitlerinin içindeki tüm reaktifler oda ısısına getirildi. Her bir kitin içindeki reagenler firmanın önerdiği şekilde hazırlandı. Tüm kitlerin içindeki standartlar belirlendiği şekilde seri sulandırılarak çalışmaya hazır hale getirildi. Her bir kitin içindeki araştırılan sitokine ait 96 kuyucuklu plakanın ilk sırasındaki ilk kuyucuktan itibaren sekiz kuyucuk ayrı ayrı olarak standartlar için kullanılmıştır. Bu kuyucuklara sırasıyla tüm standartlar ve sulandırımından 100'er μ l eklendi. Kalan kuyucuklara ise 100'er μ l örnekler eklendi. Plaka 37°C'de 90 dk boyunca üzeri membran kapatılarak inkübasyona bırakıldı. Bekleme süresi sonunda tüm kuyucuklar yıkama solüsyonunun distile su ile seyreltilerek 1x konsantrasyonda hazırlanan yıkama solüsyonundan 300 μ l miktarda 3 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara her bir sitokine ait ayrı ayrı 100 μ l biyotinlenmiş antikoru eklendi ve üzerine membran kapatılarak 37°C'de 60 dakika inkübe edildi. Bekleme süresi sonunda plaka tekrar yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı. Tüm kuyucuklara 100'er μ l konjugat olarak Horse Radish Peroxidase solüsyonu konuldu. Üzeri kapatılarak 30 dk 37 °C'de inkübe edildi. Plaka tekrar 3 kez yıkandı. Üzerlerine 100 μ l substrat solüsyonu eklenip plakanın üzeri kapatılarak 15 dk 37 °C'de karanlıkta inkübe edildi. Süre sonunda reaksiyonu durdurmak için 50 μ l stop solüsyonu eklendi. ELİSA plağı 15 dakika içinde ELİSA okuyucusunda (BIOTEK ELX800, ABD) 450 nm dalga

boyunda spektrofotometrik olarak okutuldu ve optik dansite (OD) ölçümleri alındı. Standartların konsantrasyonlarına karşılık gelen OD değerlerine göre standart eğri çizilerek doğrusal regresyon denklemi yapıldı ve örneklerin OD değerleri ile bu denkleme göre pg/mL cinsinden konsantrasyonları hesaplandı.

3.1.2. PCR yöntemi ile dokudan viral nükleik asit araştırılması

Nükleik asit izolasyonu: Nükleik asit izolasyonu, QIAAsymphony SP cihazı (QIAGEN, Hilden, Almanya) kullanılarak üretici önerilerine uygun FFPE [Formalinle fikse edilmiş ve parafine gömülmüş (Formalin-fixed paraffin-embedded)] protokolü ve QIAamp DNA FFPE Tissue kiti ile gerçekleştirildi. Bu amaçla kuru ısı bloğunda 90 °C/1 saat inkübasyonun ardından 55 °C/2 saat proteinaz K ile inkübe edildi. Elde edilen DNA, florimetrik yöntemle ölçüm yapan Qubit dsDNA HS (ThermoFisher Scientific, ABD) ile ölçüldü.

Hedef nükleik asit amplifikasyonu (Gerçek zamanlı pcr): Parafinize doku örneklerindeki CMV, EBV, HSV 1-2, HHV 6-7-8 hedefleri, Altona Diagnostics (Hamburg, Almanya) firmasının ilgili RealStar® gerçek zamanlı PCR kitleri kullanılarak üretici talimatlarına göre çalışıldı. CMV DNA için RealStar® CMV PCR Kit; EBV DNA için RealStar® EBV PCR Kit; HSV-1/2 DNA için RealStar® HSV PCR Kit; HHV-6, HHV-7, HHV-8 DNA: İlgili RealStar® HHV-6/7/8 PCR kitleri ile ayrı reaksiyonlarda çalışıldı. HPV DNA için digene HC2 HPV DNA Test (Qiagen, Almanya) kullanıldı. Kit içeriğinde sağlanan Internal Control ekstraksiyon ve amplifikasyonun izlenmesi amacıyla önerilen şekilde her tüpe eklendi; pozitif ve negatif kit kontrolleri her seride çalışıldı. Analizler Rotor-Gene Q (Qiagen, Almanya) gerçek zamanlı PCR cihazında gerçekleştirildi.

Pozitiflik kriterleri ve doğrulama algoritması: Her hedef için pozitif/negatif/sınıflaması üretici tarafından tanımlanan Ct/kesim değerlerine göre yapıldı. İnternal kontrol baskılanan örnekler yeniden çalışıldı. Kontaminasyonun kontrolü amacıyla negatif ekstraksiyon kontrolü amplifikasyon göstermesi halinde serinin geçersiz sayılarak tekrarlanması prensibiyle çalışıldı ancak çalışmamızda böyle bir durum ile karşılaşılmadı.

3.2. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi IBM SPSS Statistics programı (Version 28; IBM Corp., Armonk, NY, USA) kullanılarak gerçekleştirildi. Tanımlayıcı istatistikler; sürekli değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma veya ortanca (çeyrekler arası aralık) biçiminde, kategorik değişkenler ise yüzde ve frekans olarak sunuldu. Sürekli değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Shapiro–Wilk testi ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerde grup karşılaştırmaları bağımsız örneklem t-testi ile, normal dağılım göstermeyenlerde ise Mann–Whitney U testi ile yapıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı ve gerektiğinde odds ratio (OR) ile %95 güven aralıkları (GA) hesaplandı. Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0,050$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Çalışmaya toplam 80 hasta dâhil edildi; bunların 40'ı vaka grubunu, 40'ı ise kontrol grubunu oluşturdu. Katılımcıların yaş ortalaması vaka grubunda $37,7 \pm 9,2$ yıl, kontrol grubunda ise $36,3 \pm 9,0$ yıl olup, gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir istatistiksel farklılık gözlenmedi ($p=0,567$; Tablo 4.1.).

Tablo 4.1. Vaka ve kontrol grupları arasında yaş karşılaştırması

Değişken		Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	p-değeri
Yaş (Yıl)	Ortalama $\pm$ S.D	$37,7 \pm 9,2$	$36,3 \pm 9,0$	0,567
	Ortanca (IQR)	35 (9,8)	39 (17,0)	
	Min-Maks	19-65	22-50	

Herhangi bir kronik hastalık varlığı vaka grubunda %25,0, kontrol grubunda %22,5 ile gruplar arasında benzer saptandı ($p=0,070$; Tablo 4.2.).

Tablo 4.2. Kronik hastalık ile çalışma grubu arasındaki ilişki

Kronik Hastalık	Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=80)	p-değeri	OR (%95 GA)
Var	10 (25,0%)	9 (22,5%)	19 (23,8%)	0,070	1,14 (0,41–3,22)
Yok	30 (75,0%)	31 (77,5%)	61 (76,2%)		
Toplam	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)		

Lezyon tarafı açısından değerlendirildiğinde mastit grubunda sol %52,5 (n=21), sağ %42,5 (n=17), bilateral %5 (n=2); kontrol grubunda ise sol %40 (n=16), sağ %45 (n=18), bilateral %15 saptandı. Gruplar arasında etkilenen taraf dağılımı benzer bulundu (p=0,277; Tablo 4.3.). Benzer şekilde, meme içi yerleşim dağılımları arasında da gruplar arasında fark bulunmadı (p=0,597,; Tablo 4.4.).

Tablo 4.3. Tümör tarafının vaka ve kontrol gruplarındaki dağılımı

Tümör Tarafı	Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=80)	p-değeri
Sol	21 (52,5%)	16 (40,0%)	37 (46,2%)	0,277
Sağ	17 (42,5%)	18 (45,0%)	35 (43,8%)	
Bilateral	2 (5,0%)	6 (15,0%)	8 (10,0%)	
Toplam	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)	

Tablo 4.4. Lezyonun intramamaryan yerleşimin vaka ve kontrol gruplarındaki dağılımı

Yerleşim	Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=80)	p-değeri
AİK	6 (15,0%)	4 (10,0%)	10 (12,5%)	0,597
ADK	6 (15,0%)	3 (7,5%)	9 (11,2%)	
ÜİK	4 (10,0%)	2 (5,0%)	6 (7,5%)	
ÜDK	11 (27,5%)	18 (45,0%)	29 (36,2%)	
Santral	3 (7,5%)	3 (7,5%)	6 (7,5%)	
Multisentrik	10 (25,0%)	10 (25,0%)	20 (25,0%)	
Toplam	40 (100%)	40 (100%)	80 (100%)	

Vaka grubunun doğum sayısı kontrol grubuna kıyasla daha yüksek bulundu ($p=0,009$; Tablo 4.5.). En az bir doğum yapmış olma oranı vaka grubunda %92,5 iken kontrol grubunda %70,0 idi; bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu, doğum yapmış olma mastit riskini yaklaşık 5 kat artırmaktaydı ($OR=5,28$; %95 GA=1,36–20,53; $p=0,017$; Tablo 4.6.).

Tablo 4.5. Vaka ve kontrol gruplarında doğum sayısının karşılaştırılması

Değişken		Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	p-değeri
Doğum sayısı	Ortalama $\pm$ S.D	2,18 $\pm$ 1,03	1,49 $\pm$ 1,27	0,009
	Ortanca (IQR)	2 (1,0)	2 (2,0)	
	Min-Maks	0-5	0-5	

Tablo 4.6. Doğum yapmış olma (≥ 1) ile çalışma grupları arasındaki ilişki

Doğum Sayısı	Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=80)	p-değeri	OR (%95 GA)
≥ 1	37 (92,5%)	28 (70,0%)	65 (81,2%)	0,017	5,28
Hiç	3 (7,5%)	12 (30,0%)	15 (18,8%)		(1,36 – 20,53)
Toplam	40(100%)	40(100%)	80(100%)		

Emzirme öyküsü vaka grubunda %92,5, kontrol grubunda ise %62,5 oranında bildirildi ve bu fark anlamlı bulundu, emziren bireylerde mastit gelişme riski 7,4 kat daha fazla bulundu (OR=7,40; %95 GA=1,93–28,24; p=0,001; Tablo 4.7.). Ancak hastalıklı memenin emzirilmesi açısından iki grup arasında anlamlı fark bulunmadı (p=0,152; Tablo 4.8.).

Tablo 4.7. Emzirme ile çalışma grubu arasındaki ilişki ve olasılık oranı

Emzirme	Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=80)	p-değeri	OR (%95 GA)
Evet	37 (92,5%)	25 (62,5%)	62 (77,5%)	0,001	7,40 (1,93-28,24)
Hayır	3 (7,5%)	15 (37,5%)	18 (22,5%)		
Toplam	40(100%)	40(100%)	80(100%)		

Tablo 4.8. Hastalıklı memenin emzirilmesi ile çalışma grubu arasındaki ilişki

Hasta Taraf Emzirme	Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	Toplam (n=80)	p-değeri	OR (%95 GA)
Evet	30 (75,0%)	24 (60,0%)	54 (67,5%)	0,152	2 (0,76 -5,19)
Hayır	10 (25,0%)	16 (40,0%)	26 (32,5%)		
Toplam	40(100%)	40(100%)	80(100%)		

4.2. Biyobelirteç (Sitokin) Düzeyleri

TNF- α düzeyleri vaka grubunda ortalama $83,9 \pm 86,4$ pg/mL, kontrol grubunda $56,8 \pm 68,8$ pg/mL ölçülmesine rağmen bu fark istatistiksel hesaplamada anlamlı bulunmadı ($p=0,218$; Tablo 4.9.).

Tablo 4.9. TNF- α düzeylerinin vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Değişken		Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	p-değeri
TNF- α	Ortalama $\pm$ SD	83,9 $\pm$ 86,4	56,8 $\pm$ 68,8	0,218
	Ortanca (IQR)	43,6 (199,7)	24,4 (80,3)	
	Min-Maks	0-200	0-200	

IL-2 düzeyleri vaka grubunda 91,9 $\pm$ 60,0 pg/mL, kontrol grubunda ise 45,4 $\pm$ 42,1 pg/mL olarak bulundu. Vaka grubunun IL-2 düzeyleri daha yüksek saptandı ($p < 0,001$; Tablo 4.10.).

Tablo 4.10. IL-2 düzeylerinin vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Değişken		Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	p-değeri
IL-2	Ortalama $\pm$ SD	91,9 $\pm$ 60,0	45,4 $\pm$ 42,1	<0,001
	Ortanca (IQR)	75,6 (77,8)	34,3 (44,9)	
	Min-Maks	8,7-320,1	0-225,6	

IL-10 düzeyleri vaka grubunda ortalama 4,71 $\pm$ 7,00 pg/mL, kontrol grubunda 2,69 $\pm$ 2,79 pg/mL ölçüldü. Vaka grubunun IL-10 seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulundu ($p = 0,030$; Tablo 4.11.).

Tablo 4.11. IL-10 düzeylerinin vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Değişken		Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	p-değeri
IL-10	Ortalama $\pm$ SD	4,71 $\pm$ 7,00	2,69 $\pm$ 2,79	0,030
	Ortanca (IQR)	3,12 (2,9)	2,07 (2,6)	
	Min-Maks	0,47–44,4	0,07–16,7	

Vaka grubunda IL-17A düzeyleri ortalama 1,60 $\pm$ 1,24 pg/mL, kontrol grubunda ise 1,90 $\pm$ 3,96 pg/mL olarak belirlendi. İki grup arasında IL-17A düzeyleri açısından anlamlı bir fark saptanmadı (p=0,427; Tablo 4.12.).

Tablo 4.12. IL-17A düzeylerinin vaka ve kontrol gruplarında karşılaştırılması

Değişken		Vaka (n=40)	Kontrol (n=40)	p-değeri
IL-17A	Ortalama $\pm$ SD	1,60 $\pm$ 1,24	1,90 $\pm$ 3,96	0,427
	Ortanca (IQR)	1,22 (1,15)	1,17 (0,88)	
	Min-Maks	0,29–7,33	0,10–25,4	

4.3. Viral Etkenler

Parafin doku örneklerinde gerçekleştirilen PCR analizleri sonucunda, HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HPV, HHV-6, HHV-7 ve HHV-8 için tüm örneklerde negatif sonuç elde edildi. Bu nedenle, viral etkenler yönünden vaka ve kontrol grupları arasında karşılaştırma yapılmamıştır.



5.TARTIŞMA VE SONUÇ

İGM memenin etiyolojisi tam anlaşılamamış, nadir görülen inflamatuvar bir hastalıdır (Dilaveri ve ark., 2024; Kiyak ve ark., 2014). Genellikle yakın zamanda hamile kalmış veya emziren premenopozal kadınlarda görülür. Herhangi bir ırkta ortaya çıkabilir ancak Hispaniklerde, Akdeniz kökenli kişilerde ve gelişmekte olan Asya ülkelerinde daha yüksek bir insidansa sahiptir (Bede ve Valente, 2020; Yuan ve ark., 2022). Hastalığın etiyolojisine ilişkin literatürde pek çok hipotez öne sürülmüştür; lokal travma, oral kontraseptif kullanımı, bakteriyel/viral enfeksiyonlar, mantar/parazit enfeksiyonları, hiperprolaktinemi, diyabet, sigara, alfa-1 antitripsin eksikliği ve otoimmünite gibi çeşitli faktörler İGM patogeneğinde rol alabilecek etkenler olarak tartışılmış fakat hiçbirisi kesin olarak kanıtlanamamıştır (Altıntoprak ve ark., 2014; Bi ve ark., 2021; Kiyak ve ark., 2014; Martinez-Ramos ve ark., 2019). Viral ajanların olası rolü uzun süredir tartışılmakla birlikte, bu konuda doğrudan kanıt bulunmamaktadır.

Granüloamatöz inflamasyona yol açan diğer hastalıklarda (Örneğin tüberküloz, sarkoidoz) enfeksiyöz etkenler veya bunların tetiklediği immün yanıtlar söz konusu olduğundan, İGM'de de benzer bir mekanizma olabileceği düşünülmüştür. Nitekim, granüloamatöz hastalıklarda genellikle T-hücresi aracılı bir immün yanıt görülür; örneğin sarkoidozda IL-2 ve IFN- γ düzeylerinin belirgin şekilde artış gösterdiği bilinmektedir (Wang ve ark., 2024).

IFN- α viral enfeksiyona yanıt olarak hücreler tarafından üretilen başlıca sitokindir ve organizmanın viral patojenlere karşı doğuştan gelen bağışıklık yanıtının merkezi platformunu temsil eder (Malmgaard, 2004; Weber ve ark., 2004). IFN- α 'nın hem sistemik hem organ spesifik otoimmün hastalıklarda etkinliği ve kronik otoimmün hastalıkların tetikleyicisi ve yüksek değerlerinin hastalıkları ağırlaştırdığını gösteren yayınlar mevcuttur (Conrad, 2003). Hastalığın oluşum mekanizması dışında HCV tedavisi sırasında verilen IFN- α tedavisinin SLE, SS, otoimmün tiroidit tetiklediği gösterilmiştir (Bishay ve Chen, 2016; Onishi ve ark.,

2010). Yine literatürde IFN- α tedavisi ile ortaya çıkan bir İGM vakası mevcuttur (Shaaban ve ark., 2012).

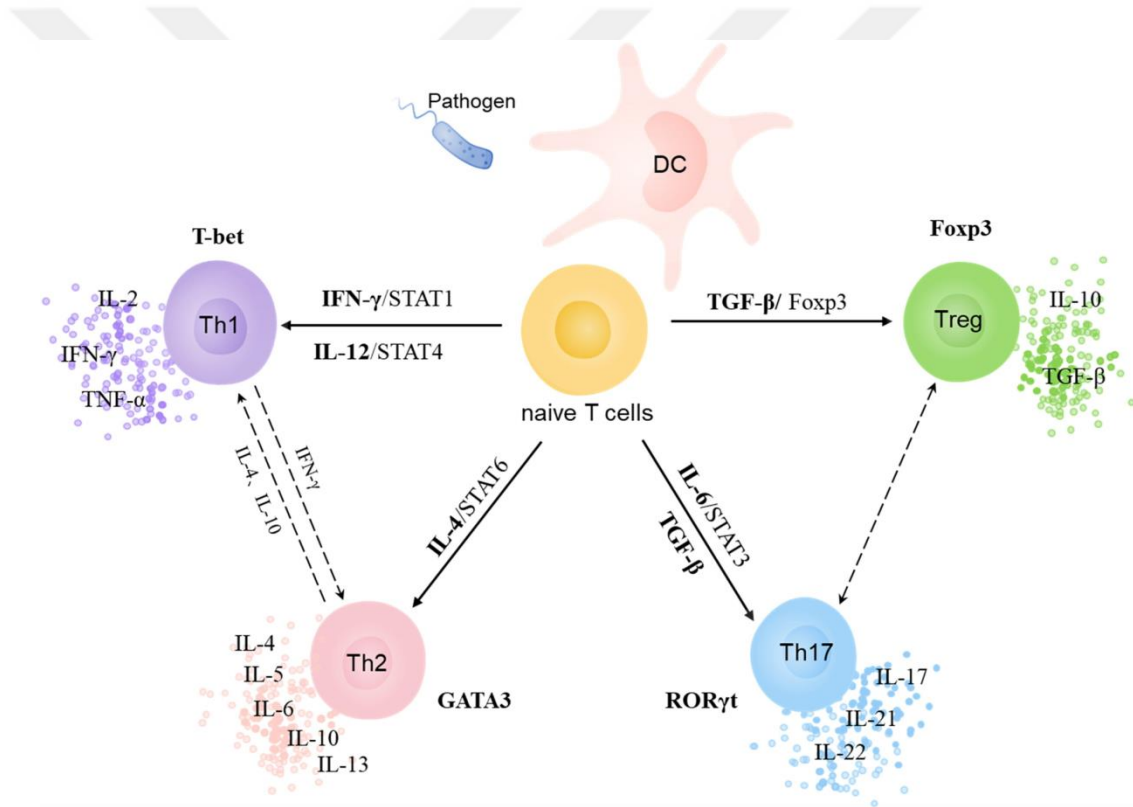
Çalışmamızda olguların ortalama yaşı 37,7 yıl olarak bulunmuştur. Literatürde İGM genellikle üreme çağındaki kadınlarda görüldüğü ve ortalama yaşın çoğu seride 20–40 yıl arasında değiştiği bildirilmektedir (Abbi ve ark., 2023; Al-Khaffaf ve ark., 2008; Dilaveri ve ark., 2024). Çalışmamızda elde edilen bulgu da bu aralığa uygun olup, hastalığın doğurganlık döneminde daha sık ortaya çıktığını desteklemektedir. Bununla birlikte 11 kadar genç ve 83 kadar yaşlı vakalar bildirilmiş olup, İGM'nin geniş bir yaş spektrumunda karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır (Dilaveri ve ark., 2024).

Olgularımızın taraf dağılımı %52,5 sol (n:21) %42,5 sağ (n:17) %5 bilateral (n:2) saptandı. Vaka grubunda ve gruplar arasında taraf farkı saptanmadı. Meme içinde kadranslara göre dağılımı her iki tarafta üst dış kadranslarda kontrol grubunda da vaka grubunda da fazla saptandı. Gruplar arası istatistiksel değerlendirmede fark saptanmadı. Bu bulgularımız literatürdeki sağ sol farkı olmadığı, çoğunlukla tek taraflı en sık üst dış kadranda olduğu bilgisi ile uyumludur (Bede ve Valente, 2020; Parlakgümüş ve ark., 2012).

Literatürde İGM'nin çoğunlukla doğum ve emzirme öyküsü olan premenapozal kadınlarda saptandığı konusunda fikir birliği mevcuttur (Al Awfi ve Al Rahbi, 2023; Atalay ve ark., 2011; Dilaveri ve ark., 2024; Ramadan ve ark., 2022). Çalışmamızda ortalama doğum sayısı vaka grubunda 2,18, kontrol grubundan 1,49 olarak saptandı. En az bir doğum yapmış olanlar vaka grubunda %92,5 kontrol grubunda %70 saptandı. Bu bulgular istatistiksel açıdan anlamlıydı ve doğum yapmış olmak İGM riskini yaklaşık 5 kat arttırıyordu. Yine çalışmamızda emzirme öyküsü vaka grubunda %92,5, kontrol grubunda ise %62,5 oranında fark saptandı ve bu fark anlamlı bulundu. Emziren bireylerde mastit gelişme riski 7,4 kat daha fazla bulundu. Hastalarımızın yalnızca üçünde (%7,5) emzirme öyküsü yoktu, bu üç hasta hiç doğum yapmamıştı. Hastalığa sahip kadınların çoğunda doğum ve emzirme öyküsünün olması; süt stazı, hormonal faktörlerin hastalığın etiyolojisinde suçlanmasını açıklar; fakat henüz sebep sonuç ilişkisi kanıtlanamamıştır. Bu çalışmanın hipotezi emzirme veya sekonder cinsel organ olması nedeniyle temas

halinde olduğu oral mikrobiyotadaki virüslerin etken ya da tetikleyici olabileceği idi. Bu durumun açıklanması için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

CD4 + T lenfositleri IL-12 ve interferon gama (IFN- γ) tarafından uyarıldığında, öncelikle T yardımcı 1 hücrelerine (Th1) farklılaşırlar. Doğuştan gelen bağışıklık hücreleri IL-12 salgılayan, doğal öldürücü (NK) hücreler ve T hücreleri IFN- γ salgılar. Th1, hücre içi patojenlerin neden olduğu (Örneğin virüsler) enfeksiyonlara karşı hücresel bağışıklığı destekleyen TNF- α , IFN- γ ve IL-2 gibi sitokinleri salgılar. Ayrıca Th1, inflammatuar yanıtlara, gecikmiş tip aşırı duyarlılığa ve bazı otoimmün hastalıklara aracılık eder (Zheng ve ark., 2022) (Şekil 5.1.). TNF- α da inflammatuar granülom oluşumunda rol oynar (Lukacs ve ark., 1994).



Şekil 5.1. CD4+ T hücre alt grupları ve bunların etkileşimleri (Zheng ve ark., 2022'den değiştirilerek kullanılmıştır).

Çalışmamızda TNF- α İGM'nin immün mekanizmalarını araştırmak amacıyla serumdaki düzeyini ölçtüğümüz bir sitokindir. Vaka grubunda ortalama 83,9 pg/mL, kontrol grubunda 56,8 pg/mL ölçüldü. Vaka grubunda TNF- α değerleri daha fazla

ölçülmesine rağmen aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı ($p=0,218$). Literatürde İGM hastalarında TNF- α ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur; Li ve ark. çalışmasında TNF- α hastalarda anlamlı artmış bulunmuştur (J. Li ve ark., 2024), Köksal ve ark. TNF- α düzeyinde fark bulamazken (Köksal ve ark., 2020), Çakır ve ark. hastalarda TNF- α 'nın düşük olduğunu rapor etmiştir (Cakir ve ark., 2022). Ayrıca İGM tedavisinde TNF- α inhibitörlerinin etkinliğini bildiren çalışmalar da mevcuttur (Zhou ve ark., 2025). TNF- α düzeylerinin farklı sonuçlarla bildirilmesi, ölçüm yöntemi (ELİSA, Western Blot vs), ölçüm yeri (Serum, plasma, doku), inflamasyon evresi (Akut, remisyon, nüks vs) ya da karşılaştırılan grupların farklı olması (Sağlıklı gönüllü, puerperal mastit, benign meme hastalıkları vs) ile açıklanabilir. TNF- α 'nın İGM etiolojisindeki rolünün aydınlatılması için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

IL-17A başlangıçta IL-17 olarak adlandırılmış olup, yapısal olarak farklı bir sitokin ailesinin ilk üyesidir. IL-17A, aktive edilmiş CD4⁺ Th17 hücreleri tarafından eksprese edilir; ancak CD8⁺ T hücreleri, NK hücreleri, nötrofillerde de ekspresyonu gösterilmiştir, kendi reseptörü IL-17RA'ya tutunur. Proinflamatuvar etkilidir (Akdis ve ark., 2011; Zheng ve ark., 2022). Reseptörünün geniş ekspresyon paternine uygun olarak, IL-17A birçok hücre üzerinde etkili olur; bu hücreler de yanıt olarak proinflamatuvar sitokinlerin, kemokinlerin ve metalloproteinazların ekspresyonunu artırır. Hücreleri kemokin üretmeye yönlendirerek, IL-17A nötrofilleri enfeksiyon bölgelerine çeker ve farklı patojenlere karşı savunmayı destekler. IL-17A ve Th17 hücreleri, RA ve multipl skleroz gibi çeşitli inflamatuvar hastalıkların patogenezinde rol oynar. Benzer şekilde, IL-17A'nın ekspresyonu kollajenle indüklenmiş artrit ve deneysel otoimmün ensefalit fare modellerinde de artmıştır. Artmış IL-17A düzeyleri ayrıca psoriasis, inflamatuvar barsak hastalığı ve alerjik hastalıklar (Örneğin alerjik astım, atopik dermatit) olan hastalarda da saptanmıştır (Akdis ve ark., 2011). IL-17A'nın İGM'le ilişkisinde çalışmalar da çelişkili sonuçlar vermiştir. İGM hastalarını sağlıklı gönüllülerle karşılaştıran iki çalışmada; Köksal ve ark. İGM'lilerde IL-17 düzeyini kontrol grubundan yüksek bulmuştur (Köksal ve ark., 2020). Buna karşılık Saydam ve ark. yaptıkları çalışmada IL-17A düzeylerinin İGM hastaları ile sağlıklı kontrol grubu arasında farklı olmadığını bildirmiştir (Saydam ve ark., 2021). Çalışmamızda IL-17A seviyeleri İGM ve benign meme patolojisine

sahip hastalar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Bu sonuç, inflamasyon evresi, ölçüm zamanlaması veya Th17 alt tipli lenfositlerin etiyolojik süreçte sınırlı rol oynamasıyla ilişkili olabilir. Th17 ve IL-17'nin İGM'deki etiyolojik rolünün aydınlatılması için daha fazla çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır.

IL-10, antiinflamatuvar özellikte bir sitokindir. Başlıca monositler, T ve B lenfositleri, NK hücreler, makrofajlar ve dendritik hücreler (DC) tarafından sentezlenir. IL-10, makrofaj ve monositlerin yüzeyinde yer alan büyük doku uyuşum kompleksi (Major histocompatibility complex-MHC) sınıf II ile yardımcı uyarıcı moleküllerin ekspresyonunu azaltarak antijen sunan hücrelerin fonksiyonlarını doğrudan baskılar. Ayrıca çok sayıda proinflamatuvar sitokin, kemokin ve kemokin reseptörünün ekspresyonunu inhibe ederek immün yanıtın düzenlenmesinde önemli bir rol oynar (Akdis ve ark., 2011). Bu yönüyle inflamasyonu baskılayıcı, doku hasarını sınırlayan bir özellik gösterir. Literatürde İGM hastalarında IL-10 araştırılan sonuçlar çelişkilidir; Türkiye'den Köksal ve ark. ile Çin'den Li ve ark.'nın çalışmasında İGM'lilerde artmış IL-10 bildirilmiştir (Köksal ve ark., 2020; Li ve ark., 2024), oysa yine Türkiye'den Çakır ve ark. aynı sitokinin azaldığını tespit etmiştir (Çakır ve ark., 2022). Bazı araştırmacılar IL-10 artışını remisyonda inflamasyonu baskılayan bir yanıt olarak yorumlarken (Köksal ve ark., 2020), diğerleri de düşük IL-10'un hastalıkta yetersiz immün kontrolün göstergesi olabileceğini öne sürmüştür (Çakır ve ark., 2022; Zhou ve ark., 2024). Çalışmamızda herhangi bir tedavi başlanmamış, akut dönemde olan hastalardan alınan kanlarda, IL-10 seviyelerini benign meme patolojisi olan kontrollere göre yüksek saptandı (İGM 4.71 ± 7.00 pg/mL kontrol 2.69 ± 2.79 pg/mL, $p=0.030$). Bu bulgular bize İGM'de düzenleyici T (Treg) hücrelerinin ve IL-10'un hastalığın başlangıcından itibaren aktif olduğunu düşündürmektedir. Treg hücrelerinin ve sitokinlerinin İGM etiyolojisindeki rolü henüz ispatlanmamıştır, bu konuda da daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

IL-2, esas olarak CD4⁺ ve CD8⁺ T hücreleri tarafından (Özellikle Th1) (Akdis ve ark., 2011; Zheng ve ark., 2022), daha az oranda ise aktive olmuş DC, NK hücreler tarafından üretilir. IL-2, Treg hücrelerin gelişimi için gereklidir. Ayrıca IL-2, B hücre büyüme faktörü olarak görev yapar, antikor sentezini uyarır ve NK hücrelerinin proliferasyonunu ve farklılaşmasını destekleyerek sitolitik (hücre

öldürücü) fonksiyonlarını artırır. Rekombinant insan IL-2, kanser ve HIV ile ilişkili AIDS tedavisinde immünoterapide kullanılır. Anti-IL-2R α tedavisi ise otoimmün hastalığı olan hastalarda bağışıklık yanıtını baskılar ve nakledilen organların reddini önler (Akdis ve ark., 2011; Boyman ve Sprent, 2012). İGM hastalarında IL-2 araştıran çalışmalar nadirdir. Çin'den bir çalışmada 333 hastanın %23,7'sinde (n:79) IL-2'nin yüksek olduğu bahsedilmiş fakat bir karşılaştırma yapılmamıştır (Y. Li ve ark., 2023), yine Çin'den başka bir çalışmada sağlıklı kontrollere göre İGM hastalarında IL-2'nin anlamlı yüksek olduğu saptanmıştır (Chen ve ark., 2022). Bizim çalışmamızda da benign meme patolojisi olan kontrollere göre IL-2 düzeyi yüksek saptandı. Bu bulgu, aktif T-hücre proliferasyonu ve klonal genişleme ile uyumlu olup, bağışıklık sisteminin antijenik bir hedefe karşı yanıt verdiğini göstermektedir. Aynı zamanda İGM'nin otoimmün/hiperimmün doğasının ve granülom formasyonunun T hücre aracılı olduğunu düşündürmektedir.

İGM etiolojisinde anneksin 1'in rolünü araştırdığımız referans çalışmamızın çıktılarından biri de İGM hastalarında IFN- α 'nın anlamlı oranda yüksek çıkması idi. IFN- α 'nın viral enfeksiyonlarda üretilen bir sitokin olması nedeni ile İGM'nin etiolojisinde virüslerin olabileceği bu çalışmanın hipotezi idi. Enfeksiyon varlığının bir bulaş yolu gerektirdiği varsayımından hareketle araştıracağımız virüsler oral mukoza viromunda bulunan virüslerden seçildi. Parafine gömülü doku örneklerinde PCR yöntemi ile araştırdığımız HSV-1, HSV-2, EBV, CMV, HPV, HHV-6, HHV-7, HHV-8'in tamamı hem çalışma hem de kontrol grubunda negatif saptandı. Literatürde enfeksiyöz ajanlar araştırılmış fakat virüslerle ilişkili çalışmalar kısıtlıdır. Çinden Bi ve ark 25 İGM hastasının taze dokusunda metagenomik yeni nesil dizileme yöntemi kullanarak bir olguda (%4) EBV dizilerine rastlandığını bildirmiş ve EBV ile ilişkili mastiti yeni bir alt tip olarak önermişlerdir. Literatür verileri ve çalışmamız sonucunda İGM'nin viral bir enfeksiyon olmadığını düşünmekteyiz. Primer viral enfeksiyon olmasa da, bir virüs başlangıçta hastalığı tetiklediye, klinik tablo geliştiğinde bu etken ortadan kalkmış fakat geride otoimmün bir süreç bırakmış olabilir.

Çalışmamızın retrospektif bir planlamaya sahip olması, sebep-sonuç ilişkilerinin kurulmasını zorlaştırmaktadır. Prospektif, kontrollü çalışmalar nedensel ilişkiyi daha net ortaya koyabilir.

İGM nadir görülen bir hastalık olduğu için çalışmamıza az sayıda hasta dahil edilebilmiştir. Olgu sayısının azlığı istatistiksel güç ve genellenebilirlik açısından bir sınırlılıktır.

Çalışmamızda viral etken araştırması, belirli ajanlarla sınırlı kalmıştır. Sadece hipotezimize uygun oral kavite viromunda bulunan patojenlere odaklanılmıştır; başka viral ajanlar ya da İGM'ye neden olan immun süreci tetikleyip sonrasında ortadan kalkan bir başka (Antijen, başka virüsler vs gibi) etken neden oluyor olabilir. Bunun için uygun dizayn edilmiş daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Özetle çalışmamızda, İGM etiolojisinde viral bir faktörün olası rolü araştırıldı. Hipotezimiz, eğer İGM bir enfeksiyöz ajan (Özellikle virüs) tarafından tetikleniyorsa, hastalarda buna uygun bir immünolojik profil (Örneğin Th1 ağırlıklı sitokin yanıtı) gözlemlenmesiydi. Nitekim elde ettiğimiz bulgularla, bu beklentimiz kısmen karşılandı: İGM'li olgularda, Th1 yönünde bir immün yanıtın göstergesi olan sitokin düzeylerinde artış saptandı. Th1 hücre aktivasyonuna özgü bu sitokin artışı, hücre içi bir patojene karşı immün mekanizmanın devreye girdiğini işaret etmektedir (Wang ve ark., 2024). Bu durum, viral bir etken varlığında görülmesi beklenen tipik yanıttır. Ancak, hastalarımızda yürütülen virolojik incelemeler, bilinen viral ajanların varlığı doğrulanamadı. Dolayısıyla, çalışmamızda Th1 yanıtının varlığına rağmen spesifik bir patojenin saptanamamış olması; İGM'nin muhtemelen gizli bir enfeksiyon ajanı veya tetikleyici bir antijen ile başlatılan ancak daha sonra otoimmün karakter kazanmış kronik bir inflamatuvar sürece işaret etmektedir. Bu bulgu, İGM'de etiolojik ajan arayışının zorluğunu bir kez daha ortaya koymaktadır. İGM özelinde yürütülen etiolojik araştırmalar yalnızca hastalığın patogenezi anlamamızı değil, aynı zamanda daha etkili ve kalıcı tedavi yaklaşımları geliştirmemizi sağlayacaktır.

6. KAYNAKLAR

- Abbi, B., Sanghavi, N., Lanjewar, S., Fineberg, S., Xie, X., Gupta, A., Kumthekar, A., & Ayesha, B. (2023). Clinical, histological features, and predictors of relapse in patients with idiopathic granulomatous mastitis. *Medicine*, 102(44), e35679. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000035679>
- Akdis, M., Burgler, S., Cramer, R., Eiwegger, T., Fujita, H., Gomez, E., Klunker, S., Meyer, N., O'Mahony, L., Palomares, O., Rhyner, C., Quaked, N., Schaffartzik, A., Veen, W. V. D., Zeller, S., Zimmermann, M., & Akdis, C. A. (2011). Interleukins, from 1 to 37, and interferon- γ : Receptors, functions, and roles in diseases. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 127(3), 701-721.e70. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2010.11.050>
- Al Awfi, M. M., & Al Rahbi, S. K. (2023). Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Sultan Qaboos University Medical Journal*, 23(1), 36-41. <https://doi.org/10.18295/squmj.4.2022.030>
- Al-Khaffaf, B., Knox, F., & Bundred, N. J. (2008). Idiopathic Granulomatous Mastitis: A 25-Year Experience. *Journal of the American College of Surgeons*, 206(2), 269. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2007.07.041>
- Altintoprak, F., Karakece, E., Kivilcim, T., Dikicier, E., Cakmak, G., Celebi, F., & Ciftci, I. H. (2013). Idiopathic Granulomatous Mastitis: An Autoimmune Disease? *The Scientific World Journal*, 2013, 148727. <https://doi.org/10.1155/2013/148727>
- Altintoprak, F., Kivilcim, T., & Ozkan, O. V. (2014). Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. *World Journal of Clinical Cases : WJCC*, 2(12), 852-858. <https://doi.org/10.12998/wjcc.v2.i12.852>
- Atalay, C., Kızıltan, G., Özaslan, C., & Pak, I. (2011). IDIOPATHIC GRANULOMATOUS MASTITIS. *European Journal of Breast Health*, 7(4), 203-206.
- Barreto, D. S., Sedgwick, E. L., Nagi, C. S., & Benveniste, A. P. (2018). Granulomatous mastitis: Etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast Cancer Research and Treatment*, 171(3), 527-534. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-4870-3>
- Bazira, P. J., Ellis, H., & Mahadevan, V. (2022). Anatomy and physiology of the breast. *Surgery (Oxford)*, 40(2), 79-83. <https://doi.org/10.1016/j.mpsur.2021.11.015>
- Bede, K., & Valente, S. A. (2020). Idiopathic granulomatous mastitis. *Annals of Breast Surgery*, 4(0). <https://doi.org/10.21037/abs-20-89>
- Bi, J., Li, Z., Lin, X., Li, F., Xu, H., Yu, X., Liu, L., Liang, Y., Xu, Z., Wang, J., & Shao, M. (2021). Etiology of granulomatous lobular mastitis based on metagenomic

next-generation sequencing. *International Journal of Infectious Diseases*, 113, 243-250. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2021.10.019>

Bishay, R. H., & Chen, R. C. Y. (2016). Hashimoto's Thyroiditis and Graves' Disease in One Patient: The Extremes of Thyroid Dysfunction Associated with Interferon Treatment. *Case Reports in Endocrinology*, 2016, 6029415. <https://doi.org/10.1155/2016/6029415>

Bland, K., & Klimberg, V. (2011). *Breast Surgery (Master techniques in general surgery)*. Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins.

Boyman, O., & Sprent, J. (2012). The role of interleukin-2 during homeostasis and activation of the immune system. *Nature Reviews Immunology*, 12(3), 180-190. <https://doi.org/10.1038/nri3156>

Cakir, C., Nayci, A. E., Ferlengez, E., Guler, M., & Idiz, U. O. (2022). Cytokines the Etiology of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons--Pakistan: JCPSP*, 32(7), 869-873. <https://doi.org/10.29271/jcpsp.2022.07.869>

Chen, J., Yang, J., Qin, Y., Sun, C., Xu, J., Zhou, X., Wu, C., Xu, Y., & Liu, S. (2022). Tongue features of patients with granulomatous lobular mastitis. *Medicine*, 101(46), e31327. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000031327>

Conrad, B. (2003). Potential mechanisms of interferon-alpha induced autoimmunity. *Autoimmunity*, 36(8), 519-523. <https://doi.org/10.1080/08916930310001602137>

Dilaveri, C., Degnim, A., Lee, C., DeSimone, D., Moldoveanu, D., & Ghosh, K. (2024). Idiopathic Granulomatous Mastitis. *The Breast Journal*, 2024, 6693720. <https://doi.org/10.1155/2024/6693720>

Drake, R. L., Wayne, V., & Adam, M. (2019). *Gray's Anatomy for Students* (4th edition.). Elsevier.

Gantt, S., Carlsson, J., Shetty, A. K., Seidel, K. D., Qin, X., Mutsvangwa, J., Musiwini, G., Woelk, G., Zijenah, L. S., Katzenstein, D. A., & Frenkel, L. M. (2008). Cytomegalovirus and Epstein-Barr Virus in Breast Milk are Associated with HIV-1 Shedding but Not With Mastitis. *AIDS (London, England)*, 22(12), 1453-1460. <https://doi.org/10.1097/QAD.0b013e32830184f2>

Geddes, D. T. (2007). Inside the Lactating Breast: The Latest Anatomy Research. *Journal of Midwifery & Women's Health*, 52(6), 556-563. <https://doi.org/10.1016/j.jmwh.2007.05.004>

Hassiotou, F., & Geddes, D. (2013). Anatomy of the human mammary gland: Current status of knowledge. *Clinical Anatomy*, 26(1), 29-48. <https://doi.org/10.1002/ca.22165>

Jatoi, Kaufmann, & Petit. (2006). *Atlas of Breast Surgery*. Springer.

Kessler, E., & Wolloch, Y. (1972). Granulomatous Mastitis: A Lesion Clinically Simulating Carcinoma. *American Journal of Clinical Pathology*, 58(6), 642-646. <https://doi.org/10.1093/ajcp/58.6.642>

Kıvılcım, T., Altıntoprak, F., Memiş, B., Ferhatoğlu, M. F., Kartal, A., Dikicier, E., Ciftçi, İ. H., & Dilek, F. H. (2018). Role of Bacteriological Agents in Idiopathic Granulomatous Mastitis: Real or Not? *European Journal of Breast Health*, 15(1), 32-36. <https://doi.org/10.5152/ejbh.2018.4249>

Kirby, I. B., V. Suzanne Klimberg, Edward M. Copeland III, & William J. Gradishar. (2018). *The breast: Comprehensive management of benign and malignant diseases* (5. bs). Elsevier Health Sciences.

Kiyak, G., Dumlu, E. G., Kilinc, I., Tokaç, M., Akbaba, S., Gurer, A., Ozkardes, A. B., & Kilic, M. (2014). Management of idiopathic granulomatous mastitis: Dilemmas in diagnosis and treatment. *BMC Surgery*, 14(1), 66. <https://doi.org/10.1186/1471-2482-14-66>

Koksal, H., Vatansev, H., Artac, H., & Kadoglou, N. (2020). The clinical value of interleukins-8, -10, and -17 in idiopathic granulomatous mastitis. *Clinical Rheumatology*, 39(5), 1671-1677. <https://doi.org/10.1007/s10067-020-04925-8>

Larsen, L. J. H., Peyvandi, B., Klipfel, N., Grant, E., & Iyengar, G. (2009). Granulomatous Lobular Mastitis: Imaging, Diagnosis, and Treatment. *American Journal of Roentgenology*, 193(2), 574-581. <https://doi.org/10.2214/AJR.08.1528>

Li, J., Zeng, Y., Wang, M., Liu, Y., Guo, Y., Zhao, W., Huang, Q., & Zhang, D. (2024). Immune Markers and Inflammatory Cytokines in Granulomatous Lobular Mastitis: A Case-Control Study. *Journal of Inflammation Research*, 17, 8647-8657. <https://doi.org/10.2147/JIR.S492464>

Li, Y., Chen, L., Zhang, C., Wang, Y., Hu, J., Zhou, M., & Zhang, X. (2023). Clinicopathologic Features and Pathogens of Granulomatous Lobular Mastitis. *Breast Care*, 18(2), 130-140. <https://doi.org/10.1159/000529391>

Lukacs, N. W., Chensue, S. W., Strieter, R. M., Warmington, K., & Kunkel, S. L. (1994). Inflammatory granuloma formation is mediated by TNF-alpha-inducible intercellular adhesion molecule-1. *Journal of Immunology* (Baltimore, Md.: 1950), 152(12), 5883-5889.

Malmgaard, L. (2004). Induction and regulation of IFNs during viral infections. *Journal of Interferon & Cytokine Research: The Official Journal of the International Society for Interferon and Cytokine Research*, 24(8), 439-454. <https://doi.org/10.1089/1079990041689665>

Martinez-Ramos, D., Simon-Monterde, L., Suelves-Piqueres, C., Queralt-Martin, R., Granel-Villach, L., Laguna-Sastre, J. M., Nicolau, M. J., & Escrig-Sos, J. (2019). Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. *The Breast Journal*, 25(6), 1245-1250. <https://doi.org/10.1111/tbj.13446>

Medina, D. (1996). The mammary gland: A unique organ for the study of development and tumorigenesis. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*, 1(1), 5-19. <https://doi.org/10.1007/BF02096299>

Netter, F. H. (2014). İnsan anatomisi atlası (6. baskı, Ed. M. Cumhuri). Güneş Tıp Kitabevleri.

Netter, F. (2019). Atlas of Human Anatomy (7. bs). Elsevier Health Sciences.

Onishi, S., Nagashima, T., Kimura, H., Matsuyama, Y., Yoshio, T., & Minota, S. (2010). Systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome induced in a case by interferon-alpha used for the treatment of hepatitis C. *Lupus*, 19(6), 753-755. <https://doi.org/10.1177/0961203309353172>

Özmen, V., Cantürk, Z., Çelik, V., Güler, N., Kapkaç, M., Koyuncu, A., Müslümanoğlu, M., & Utkan, Z. (Eds.). (2012). Meme hastalıkları kitabı. Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu; Güneş Tıp Kitabevleri. ISBN: 978-975-277-402-5

Parlakgümüş, A., Yıldırım, S., Bolat, F., Purbager, A., Çolakoğlu, T., Belli, S., & Tarım, A. (2012). İdyopatik granülomatöz mastitte steroid tedavisi ile tıbbi izlem ve cerrahi tedavinin karşılaştırılması: Klinik deneyimimiz. *Ulusal Cerrahi Dergisi*, 28(3), 134-138. <https://doi.org/DOI:%252010.5152/UCD.2012.01>

Petrek, J., & Michele Blackwood, M. (1995). Axillary dissection: Current practice and technique. *Curr Probl Surg*.

Ramadan, R., Koryem, I. M., & Fayed, H. (2022). Idiopathic granulomatous mastitis: Risk factors and management. *Breast Disease*, 41(1), 413-420. <https://doi.org/10.3233/BD-220047>

Russo, J., & Russo, I. H. (2004). Development of the human breast. *Maturitas*, 49(1), 2-15. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2004.04.011>

Sanosyan, A., Rutagwera, D. G., Molès, J.-P., Bollore, K., Peries, M., Kankasa, C., Mwiya, M., Tylleskär, T., Nagot, N., Van De Perre, P., & Tuaillon, E. (2016). Increased Epstein-Barr virus in breast milk occurs with subclinical mastitis and HIV shedding. *Medicine*, 95(27), e4005. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004005>

Saydam, M., Yilmaz, K. B., Sahin, M., Yanik, H., Akinci, M., Yilmaz, I., Balas, S., Azili, C., & Gulcelik, M. A. (2021). New Findings on Autoimmune Etiology of Idiopathic Granulomatous Mastitis: Serum IL-17, IL-22 and IL-23 Levels of Patients. *Journal of Investigative Surgery*, 34(9), 993-997. <https://doi.org/10.1080/08941939.2020.1725190>

Shaaban, H., Choo, H. F., & Slim, J. (2012). Idiopathic Granulomatous Mastitis as a Complication of Interferon-alpha Therapy. *North American Journal of Medical Sciences*, 4(9), 424-426. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.101005>

Smatti, M. K., Cyprian, F. S., Nasrallah, G. K., Al Thani, A. A., Almishal, R. O., & Yassine, H. M. (2019). Viruses and Autoimmunity: A Review on the Potential Interaction and Molecular Mechanisms. *Viruses*, 11(8), 762. <https://doi.org/10.3390/v11080762>

Standring, S. (2016). *Gray's anatomy*, 41. baskı. Elsevier

Ung, O., Tan, M., Chua, B., & Barraclough, B. (2006). Complete Axillary Dissection: A Technique that still has relevance in contemporary management of Breast Cancer. *ANZ J Surg*.

Wang, X., He, X., Liu, J., Zhang, H., Wan, H., Luo, J., & Yang, J. (2024). Immune pathogenesis of idiopathic granulomatous mastitis: From etiology toward therapeutic approaches. *Frontiers in Immunology*, 15, 1295759. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1295759>

Waschke, J., & Paulsen, F. (2018). *Sobotta Atlas of Anatomy* (16. bs). Elsevier.

Weber, F., Kochs, G., & Haller, O. (2004). Inverse Interference: How Viruses Fight the Interferon System. *Viral Immunology*, 17(4), 498-515. <https://doi.org/10.1089/vim.2004.17.498>

Yılmaz, D., & Altındış, M. (2018). Sağlık ve Hastalıkta Oral Kavite Mikrobiyotası. https://www.academia.edu/91724165/Sa%C4%9Fl%C4%B1k_ve_Hastal%C4%B1kta_a_Oral_Kavite_Mikrobiyotas%C4%B1

Yuan, Q.-Q., Xiao, S.-Y., Farouk, O., Du, Y.-T., Sheybani, F., Tan, Q. T., Akbulut, S., Cetin, K., Alikhassi, A., Yaghan, R. J., Durur-Subasi, I., Altintoprak, F., Eom, T. I., Alper, F., Hasbahceci, M., Martínez-Ramos, D., Oztekin, P. S., Kwong, A., Pluguez-Turull, C. W., ... Wu, G.-S. (2022). Management of granulomatous lobular mastitis: An international multidisciplinary consensus (2021 edition). *Military Medical Research*, 9(1), 20. <https://doi.org/10.1186/s40779-022-00380-5>

Zheng, B., Song, J., Lu, M., Chen, C., & Sun, S. (2022). Current Research Describing the Role of CD4⁺ T Lymphocyte Subsets in the Pathogenesis of Granulomatous Lobular Mastitis. *Journal of Investigative Surgery*, 35(10), 1790-1795. <https://doi.org/10.1080/08941939.2022.2090035>

Zhou, Y., Deng, X., Ruan, H., Xue, X., Hu, Z., Gong, J., Wu, S., & Liu, L. (2025). Single-Cell RNA Sequencing Reveals the Immune Landscape of Granulomatous Mastitis. *Inflammation*. <https://doi.org/10.1007/s10753-025-02310-8>

Zhou, Y., Gong, J., Deng, X., Shen, L., & Liu, L. (2024). Novel insights: Crosstalk with non-puerperal mastitis and immunity. *Frontiers in Immunology*, 15. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2024.1431681>

ÖZGEÇMİŞ

Ad:	Emre
Soyad:	SABUNCU
Doğum Yeri:	
Doğum Tarihi:	
Görev Yeri:	
Yabancı Dil:	
E-Posta Adresi	

Tarih	Eğitim
...	
İş Tecrübesi	
Yayın Listesi	
