

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT HASTALARINDA
OKSİDATİF STRES VE MONONÜKLEER LÖKOSİT DNA
HASARININ ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren GÖNÜLTAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA
Tez Danışman Yardımcısı: Doç. Dr. Hasan DAGMURA

ARALIK- 2024
İSTANBUL

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI

İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT HASTALARINDA
OKSİDATİF STRES VE MONONÜKLEER LÖKOSİT DNA
HASARININ ARAŞTIRILMASI

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Ceren GÖNÜLTAŞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA
Tez Danışman Yardımcısı: Doç. Dr. Hasan DAGMURA

Bu tez Bezmialem Vakıf Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Birimi Tarafından
20231204 kodlu proje ile desteklenmiştir.

ARALIK- 2024

İSTANBUL

TEZ ONAY FORMU

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Ceren GÖNÜLTAŞ, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “ İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE MONONÜKLEER LÖKOSİT DNA HASARI” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı: **Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri: **Prof. Dr. Yeliz Emine ERSOY**
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU
Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Teslim Tarihi. :10.12.2024
Savunma Tarihi :10.12.2024

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “İdiyopatik Granülopatöz Mastit Hastalarında Oksidatif Stres Ve Mononükleer Lökosit DNA Hasarının Araştırılması “ başlıklı bu çalışmayı tüm süreç boyunca danışmanım Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA sorumluluğunda tamamladığımı, 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.

Dr. Ceren GÖNÜLTAŞ

TEŞEKKÜR

Başta uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimiyle bana yol gösteren, bu zorlu süreçte motivasyonumu yüksek tutup, her konuda desteklerini esirgemeyen, daha iyi bir cerrah olmamı sağlamanın yanında; adaletli ve dürüst bir hekim olmamı sağlayan; mesleğimizdeki adli boyutu da öğrenmemi ve bu çerçevede düşünebilmemi sağlayan; her konuda her an içtenlikle fikrini sorup önerilerini alabildiğim Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanım ve tez danışmanım saygıdeğer Prof. Dr. Adem AKÇAKAYA'ya içtenlikle teşekkür ederim.

Tezimin planlama aşamasından sonuna kadar her evresiyle yakından ilgilenerik çalışmaya zenginlik kazandıran, her an desteğini ve yardımlarını esirgemeyen Tez Danışman yardımcım Doç. Dr. Hasan DAGMURA'ya teşekkür ederim. Tezimin deney planlama ve yapım aşamasında engin bilgileri ve fikirleriyle yol gösterip, katkıda bulunan Prof. Dr. Abdurrahim KOÇYİĞİT'e; tezimin biyokimyasal deneylerinde destekleri için Arş. Gör. Dr. Gülnihal ŞİŞMAN'a da ayrıca teşekkürlerimi sunarım.

Çalışmasını yaptığım konu ile yakından ilgilenen, sadece ülkemizde değil dünyada da büyük etki getirecek çalışmalara imza atan İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa Tıp Fakültesi'nden Prof. Dr. Mehmet VELİDEDEOĞLU ve Doç. Dr. Berrin PAPİLA KUNDAKTEPE' ye tez projeme olan destekleri ve yardımları için çok teşekkür ederim.

Asistanlık eğitimim boyunca teorik, pratik ve bilimsellik konusunda üzerimde emeği olan, ufkumu açan, yol gösteren tüm değerli hocalarım Prof.Dr.Yeliz Emine ERSOY, Prof. Dr. Ertan BÜLBÜLOĞLU, Prof. Dr. Kamuran Cumhuri DEĞER, Prof. Dr. Halil COŞKUN, Prof. Dr. Hasan TAŞÇI, Prof. Dr. İsmail OKAN, Doç. Dr. Enver KUNDUZ, Doç. Dr. Erkan YARDIMCI, Doç. Dr. Hüseyin Kazım BEKTAŞOĞLU, Doç. Dr. Sabahattin DESTEK, Doç. Dr. Fatma Ümit MALYA, Doç. Dr. Emin DALDAL, Op. Dr. Naim MEMMİ, Op. Dr. Harika SALEPÇİOĞLU, Op. Dr. Abdullah KUT, Op. Dr. Süleyman ATALAY, Op. Dr. Vasıf MEMMEDOV, Op. Dr. Ulvi ABDULLAYEV, Op. Dr. Elif TUNCAY ve Op. Dr. Adem CÖMERT'e en içten teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Asistanlığım boyunca çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim tüm kıdemli abilerim, ablalarım ve asistan doktor kardeşlerime; poliklinik, servis ve ameliyathanede birlikte çalıştığımız, her zaman destek ve yardımlarını esirgemeyen

tüm ekip arkadaşlarıma üzerimdeki emekleri ve hastaneyi güzel bir yaşam alanına çevirdikleri için ayrıca teşekkür ederim.

Bu günleri görmesini çokça istediğim, üzerimdeki emeği yadsınamayacak kadar büyük olan; kız çocuklarının okumasına bilhassa önem ve istek gösteren merhum Babaannem Hatun GÖNÜLTAŞ'a, her konuda her zaman desteğini hissettiğim, çoğu zaman beni benden de fazla düşünen babaannemin en değerli, en güzel mirası Halam Hatice GÖNÜLTAŞ'a, her zaman yanımda ve arkamda olup maddi, manevi hiçbir desteğini benden esirgemeyen babam Celal GÖNÜLTAŞ'a, annem Ümmühan GÖNÜLTAŞ'a; çalışma azmini, zekası ve disiplinini kendime örnek aldığım abim Mehmet Cihat GÖNÜLTAŞ'a, sonradan kız kardeşim olan eşi Dilek GÖNÜLTAŞ'a ve bu zorlu süreçte desteklerini esirgemeyen tüm arkadaşlarıma varlıkları ve destekleri için sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

“Benim manevi mirasım, bilim ve akıldır. Benden sonra beni benimsemek isteyenler, bu temel mihver üzerinde akıl ve ilmin rehberliğini kabul ederlerse manevî mirasçılarım olurlar.” diyen, benim kendi ülkemde bir kadın cerrah olarak yetişmeme olanak sağlayan güzel ülkemizin kurucusu Ulu Önder Mustafa Kemal ATATÜRK'e de sonsuz saygı ve minnetlerimi sunarım.

Dr. Ceren GÖNÜLTAŞ

İÇİNDEKİLER

TEZ ONAY FORMU.....	iii
BEYAN FORMU	iv
TEŞEKKÜR	v
İÇİNDEKİLER.....	vii
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xi
TABLolar DİZİNİ.....	xiii
ÖZET	xv
ABSTRACT.....	xvii
1.GİRİŞ VE AMAÇ:.....	1
2. GENEL BİLGİLER:	4
2.1 Memenin Anatomisi:	4
2.1.1 Memenin Arterleri:	6
2.1.2 Memenin Venleri:.....	7
2.1.3 Memenin İnnervasyonu	8
2.1.4 Memenin Lenfatik Drenajı.....	10
2.2 Memenin Embriyolojisi :	12
2.3 Memenin Fizyolojisi	14
2.4 Mastitler	17
2.4.1. Laktasyonel (Puerperal) Mastit	18
2.4.2 Periduktal Mastit.....	19
2.4.3 Sarkoidozda Meme Tutulumu	20
2.4.4 Diyabetik Mastopati.....	21
2.4.5 Tüberküloz Mastiti.....	21
2.4.6 Granüloamatöz Mastit.....	23
2.4.6.1 İdiyopatik Granüloamatöz Mastit.....	23
2.4.6.1.1 Etiyoloji	23
2.4.6.1.2 Patogenez ve Histopatoloji.....	26

2.4.6.1.3 Klinik Bulgular	28
2.4.6.1.4 Tanı	30
2.4.6.1.5 Tedavi	32
2.5 DNA Hasarı ve Oksidatif Stres.....	36
2.5.1 Serbest Radikaller ve Oksidatif Metabolizma.....	36
2.5.2 Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri	37
2.5.3 Antioksidan Sistemler	38
2.5.4 Oksidatif Stres, DNA Hasarı ve Ölçümü.....	40
2.5.4.1 Total Antioksidan Seviye (TAS)	42
2.5.4.2 Total Oksidan Seviye (TOS).....	42
2.5.4.3 Oksidatif stres indeksi (OSİ).....	42
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	43
3.1 Etik Kurul Onamı.....	43
3.2 Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi	43
3.2.1 Dahil Edilme Kriterleri.....	43
3.2.2 Dışlanma Kriterleri	43
3.3 Kan örneklerinin alınması ve saklanması	44
3.4 Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar	44
3.5 Laboratuvar Yöntemleri.....	45
3.5.1 Total oksidan seviye (TOS) ölçümü.....	45
3.5.2 Total antioksidan seviye ölçümü (TAS) ölçümü	46
3.5.3 Oksidatif stres indeksi (OSİ) Hesaplanması	46
3.5.4 Comet Assay Yöntemi ile DNA Hasar Tayini.....	47
3.5.5 İdrarda 8-OHdG Ölçümü:	49
3.6 İstatistiksel Analiz:	49
4. BULGULAR.....	50
5. TARTIŞMA.....	61
6. SONUÇ	72
7. KAYNAKÇA	73

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

İGM: İdiyopatik Granülomatöz Mastit

OKS: Oral Kontraseptif

AAT: Alfa-1 Antitripsin

DNA: Deoksiribonükleik Asit

ROS: Reaktif Oksijen Türleri

8-OHDG: 8-Hidroksideoksiguanozin

TAS: Total Antioksidan Seviye

TOS: Total Oksidan Seviye

OSİ: Oksidatif Stres İndeksi

PRL: Prolaktin

GH: Büyüme Hormonu

GnRH: Gonadotropin Salgılatıcı Hormon

FSH: Follikül Uyarıcı Hormon

LH: Luteinize edici Hormon

HGF: Hepatosit Growth Faktör

EGF: Epidermal Growth Faktör

TGF- α : Transforming Growth Faktör- α

IGF: İnsülin benzeri Growth Faktör

FGF-3: Fibroblast Growth Faktör

USG: Ultrasonografi

MRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

PDM: Periduktal mastit

TM: Tüberküloz mastiti

GM: Granülomatöz mastit

NSAİD: Non-Steroid Anti Enflamatuvar

MTX: Metotreksat

AZA: Azatiyoprin

O₂⁻: Süperoksit Radikali

H₂O₂: Hidrojen Peroksit
OH⁻: Hidroksil Radikali
HOCl: Hipoklorid
ROO: Peroksil Radikali
RCOO: Organik Peroksit Radikali
SOD: Süperoksit Dismutaz
LOO: Lipid Peroksit Radikalleri
GPx : Glutasyon Peroksidaz
CAT: Katalaz
GST: Glutasyon Transferaz
İİAB: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
SLE: Sistemik Lupus Eritematozus
RA: Romatoid Artrit
FMF: Ailevi Akdeniz Ateşi
AFR: Akut Faz Reaktanı
ANA: Antinükleer antikor
RF: Romatoid Faktör
Treg: Regülatör T hücre düzeyi
NK: Natural Killer
AS: Ankilozan Spondilit
İBH: İnflamatuvar Barsak Hastalığı

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Memenin bölgesel anatomisi Anterolateral ve Sagittal kesiti

Şekil 2: Meme anatomisi; Laktifer duktus ve sinüsler

Şekil 3: Memenin arteryel dolaşımı-1

Şekil 4: Memenin arteryel dolaşımı-2

Şekil 5: Memenin Venöz Dolaşımı

Şekil 6: Memenin İnnervasyonu -1

Şekil 7: Memenin innervasyonu-2

Şekil 8: Memenin lenfatik drenajı-1

Şekil 9: Memenin lenfatik drenajı-2

Şekil 10: Süt Çizgileri ile aksesuar meme başlarının ve meme bezlerinin en sık gözleendiği yerler

Şekil 11: İntrauterin meme gelişimi

Şekil 12: Embriyolojik ve yetişkin meme bezi gelişiminin evreleri

Şekil 13: Meme bezi gelişimlerinin şematik temsili, memenin ön ve yan görünümleri ile mikroskopik görüntüleri ve kanallar ile lobüllerin aşağıdaki dönemlerdeki görünümünü göstermektedir.

Şekil 14: İGM hakkındaki yayınların dünya genelinde dağılımı-1

Şekil 15: Granülomatöz mastit immün patogenezi

Şekil 16: İGM'de yer alan otoimmün hücrelerin mekanik hipotezi

Şekil 17: Farklı histolojik granülomatöz mastit örnekleri

Şekil 18: İdiyopatik Granülomatöz mastit tanılı hastaların klinik muayenesi

Şekil 19: Granülomatöz mastitli bir hastanın radyolojik bulguları.

Şekil 20: İGM klinik yönetim algoritması

Şekil 21: Comet Assay Jel Elektroforezinde kategorize Edilmiş Hasarlı DNA Görüntüleri

Şekil 22: 8- Hidroksi- 2'Deoksiguanozin (S-OHdG)'in Oluşumu

Şekil 23: TAS ölçümü

Şekil 24: Comet Assay analizinde kullanılan kuyruk moment ve yoğunluk hesabı

Şekil 25: Kuyruklu Yıldız görüntüsünü andıran hasarlı DNA görüntüleri



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Mastitlerin Sınıflandırılması

Tablo 2: İGM hakkındaki yayınların dünya genelinde dağılımı-1

Tablo 3: İGM Türkiye Çalıştayı Klinik sınıflama

Tablo 4.1: Endojen Antioksidanlar

Tablo 4.2: Ekzojen Antioksidanlar

Tablo 5: Demografik Veriler-1

Tablo 6: Demografik veriler-2

Tablo 7: Hastaların polikliniğe başvuru nedenleri

Tablo 8: Hasta grubundaki kişilerin lezyonlarının taraf dağılımı

Tablo 9: Lezyonların kadranlara göre Lokalizasyonları

Tablo 10: Hasta grubunun klinik özellikleri

Tablo 11: Hasta ve Kontrol grubunun karşılaştırmalı Tam Kan Sayımı, Biyokimyasal ve TOS, TAS, OSİ, 8-OHdG ve OSİ Verileri

Tablo 12: Kontrol ve hasta grubu TOS değeri ROC eğrisi

Tablo 13: Kontrol ve hasta grubu 8-OHdG değeri ROC eğrisi

Tablo 14: Kontrol ve hasta grubu OSİ ROC eğrisi

Tablo 15: Kontrol ve hasta grubu Tail İntensity, Tail Moment analizi

Tablo 16: Kontrol ve hasta grubu Tail Moment analiz grafiği

Tablo 17: Kontrol ve hasta grubu Tail intensity analiz grafiği

Tablo-18: Kontrol ve hasta grubunun DNA hasarı, 8-OHdG ve Oksidatif Stres verilerinin Korelasyonu

Tablo-19: Kontrol ve hasta grubunun DNA hasarı, 8-OHdg ve Oksidatif Stres verilerinin Korelasyon Grafiği



İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT HASTALARINDA OKSİDATİF STRES VE MONONÜKLEER LÖKOSİT DNA HASARININ ARAŞTIRILMASI

ÖZET

Amaç: İdiyopatik granüloamatöz mastit (İGM), memenin nadir görülen, etiyojisi net olarak açıklığa kavuşturulamamış, kronik inflamatuvar hastalıdır. Benign bir hastalık olmasına karşın bazen komplike ve tedaviye dirençli olup nükslerle seyredebilir. Etiyojide otoimmünite dahil birçok faktörden bahsedilmiştir. Klinik ve radyolojik olarak meme kanseri ile ayırıcı tanı yapılması gereken ve kronikleşme eğilimi nedeni ile selim meme hastalıklarından sayılmasına rağmen hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalık olduğu için önemlidir. İdiyopatik granüloamatöz mastitin ülkemizde görülme sıklığı ve bu konu hakkında yapılan çalışmalar çoğu ülkelere oranla fazlalık göstermektedir. Literatürde İGM ile DNA hasarı ve oksidatif stresi birlikte değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Projenin amacı, İGM hastalığının oksidatif stres ve DNA hasarına neden olup olmadığını göstermektir. Tedavi protokolünde net bir şemaya sahip olunamayan bu hastalıkta DNA hasarı ve oksidatif stresin varlığını göstermek; oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarını önleyici tedavi seçeneklerinin de alternatif olabilmesine olanak sağlayacak, tedavi şemalarının geliştirilmesinde yol gösterici olabilecektir.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ekim 2023 – Ekim 2024 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği ve İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Granüloamatöz mastit polikliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak kanıtlanmış granüloamatöz mastit tanısı alan, etiyojide neden bulunamayan idiyoapatik olarak değerlendirilen, son 6 ayda hiç kortikosteroid ya da immunsupresif tedavi almamış 28 hasta ve yaşları hasta grubuna benzer 27 sağlıklı kadın dahil edildi. Çalışmaya Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı. İGM hastalarından poliklinik başvurusu sırasında alınan rutin kanlara ek olarak steril koşullarda bir adet EDTA'lı tüpe 10cc venöz kan ve ayrı bir kaba idrar örneği alınarak laboratuvara getirildi. Bu

kan ve idrar örneklerinden mononükleer lökosit DNA hasarı, Total Antioksidan Seviye (TAS) ve Total Oksidan Seviye (TOS) analizleri yapıldı. Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı. Hastaların sosyodemografik özellikleri, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları da değerlendirildi.

Bulgular: Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 37.3 ± 5.3 iken, sağlıklı gönüllü grubunun yaş ortalaması 35.4 ± 8.6 idi. Kontrol ve hasta grupları arasında hastaların yaşı anlamlı farklılık göstermemiştir ($p=0.081$). Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin çalışma için kan ve idrar örneği verdikleri dönem ile aynı zamanda ya da en az 1 aylık yakın bir zaman içerisinde bakılan hemogram, biyokimya ve seroloji değerleri de not edildi. Hasta grubunda lökosit, nötrofil, lenfosit değeri, nötrofil/lenfosit oranı, Üre, Kreatinin, LDH ve Potasyum değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ayrıca hasta grubunda CRP ve Sedimentasyon değerlerine de bakıldı. CRP ve Sedimentasyon değerleri ortalaması sırasıyla 23.78 ve 20.62 ile normalin üst sınırında izlendi. Hasta grubunda TOS, OSİ ve İdrar 8-Hidroksideoksiguanozin değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. ($p=0.009$; $p=0.028$; $p=0.024$). Kontrol ve hasta grupları arasında TAS değeri anlamlı farklılık göstermemiştir. ($p=0.534$) DNA hasarı için yapılan Comet Assay analizinde hasta grubunda tail intensity yüzdesi ve tail moment değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek bulundu. ($p=0.029$; $p=0.016$)

Sonuç: Yapılan bu çalışma ile İdiyopatik Granüloamatöz Mastit hastalığında oksidatif stres ve mononükleer lökosit DNA hasarı araştırılmıştır. Çalışmamız sonucunda İGM hastalarında plazma TOS seviyesi ile idrardaki 8-OHdG düzeyinin arttığı, Oksidatif Stres İndeksinin de belirgin düzeyde arttığı saptanmıştır. Çalışmada DNA hasarını belirlemek için; hasar tespit yöntemlerinden biri olan Comet Assay yöntemine göre DNA hasar seviyesi ölçülmüş; Tail moment ve Tail intensity oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Elde edilen sonuçlar göz önünde bulundurulduğunda, İGM hastalarında oksidatif stresin ve buna bağlı olarak DNA hasarının önemli derecede arttığı, dolayısı ile oksidatif stresin azaltılması ve DNA hasarının yavaşlatılmasının İGM hastalarında alternatif bir tedavi modalitesi yaratabileceği sonucuna varılmıştır. Hastalığın oluşturduğu oksidatif stres hasarının önlenmesinde doğal ya da sentetik antioksidanların kullanımı bir seçenek olabilir.

Anahtar Kelimeler: İdiyopatik Granüloamatöz Mastit, Oksidatif stres, DNA hasarı

INVESTIGATION OF OXIDATIVE STRESS AND MONONUCLEAR LEUKOCYTE DNA DAMAGE IN IDIOPATHIC GRANULOMATOUS MASTITIS PATIENTS

ABSTRACT

Objective: Idiopathic granulomatous mastitis (IGM) is a rare, chronic inflammatory disease of the breast, the etiology of which has not been clearly clarified. Although it is a benign disease, it is sometimes complicated and resistant to treatment and may progress with relapses. Many factors, including autoimmunity, have been mentioned in the etiology. IGM is particularly important because it requires a differential diagnosis from breast cancer based on clinical and radiological findings, and although it is considered a benign breast disease due to its tendency to become chronic, it negatively affects the quality of life of patients. The incidence of idiopathic granulomatous mastitis in our country and the studies on this subject are higher than in other countries. In the literature, there is no study evaluating IGM together with DNA damage and oxidative stress. The aim of this project is to investigate whether IGM disease causes oxidative stress and DNA damage. Demonstrating the presence of DNA damage and oxidative stress in this disease, which does not have a clear scheme in the treatment protocol will allow alternative treatment options that prevent DNA damage caused by oxidative stress and may be a guide in the development of treatment protocols.

Material and Methods: The study included 28 patients who applied to Bezmialem Vakıf University Faculty of Medicine Hospital General Surgery Clinic and Istanbul University-Cerrahpaşa Medical Faculty Granulomatous Mastitis Polyclinic between October 2023 and October 2024, were diagnosed with granulomatous mastitis, confirmed clinically and histopathologically, and deemed idiopathic due to the absence of any identified etiology. These patients had not received corticosteroid or immunosuppressive therapy in the last 6 months. Additionally, 27 healthy women

of similar age to the patient group were included in the study. The study was approved by the Ethics Committee of Bezmialem Vakif University Faculty of Medicine.

In addition to the routine blood taken from IGM patients during outpatient clinic admission, 10cc venous blood and urine samples were taken into an EDTA tube under sterile conditions and brought to the laboratory. Mononuclear leukocyte DNA damage, total antioxidant level (TAS) and total oxidant level (TOS) analyzes were performed from these blood and urine samples. Oxidative stress index (OSI) was calculated. Sociodemographic data, laboratory and imaging results of the patients were also evaluated.

Results: The mean age of the patients included in the study was 37.3 ± 5.3 years, while the mean age of the healthy volunteer group was 35.4 ± 8.6 years. The age of the patients did not differ significantly between the control and patient groups ($p=0.081$). Blood and urine samples were collected for the study, and hemogram, biochemistry, and serology values measured during the same period or within one month were also recorded. Leukocyte, neutrophil, lymphocyte values, neutrophil/lymphocyte ratio, Urea, Creatinine, LDH and Potassium values were significantly ($p<0.05$) higher in the patient group than in the control group.

In the patient group, leukocyte, neutrophil, lymphocyte counts, neutrophil/lymphocyte ratio, urea, creatinine, LDH, and potassium levels were significantly higher than the control group ($p<0.05$). CRP and Sedimentation values were also analyzed in the patient group. The mean CRP and sedimentation values were 23.78 and 20.62 respectively, which were in the upper limit of normal. TOS, OSI and Urine 8-Hydroxydeoxyguanosine values in the patient group were significantly higher than the control group. ($p=0.009$; $p=0.028$; $p=0.024$). TAS value did not differ significantly between the control and patient groups. ($p=0.534$) In Comet Assay analysis for DNA damage, tail intensity percentage and tail moment value were significantly higher in the patient group than in the control group. ($p=0.029$; $p=0.016$)

Conclusion: This study investigated oxidative stress and mononuclear leukocyte DNA damage in Idiopathic Granulomatous Mastitis (IGM) patients. The results revealed that IGM patients exhibited increased Total Oxidant Status (TOS), elevated urinary 8-OHdG levels, and significantly higher Oxidative Stress Index (OSI) and oxidative pressure. To assess DNA damage, parameters of DNA fragments were measured using the Comet Assay, a recognized method for detecting DNA damage;

the tail moment and tail intensity ratios were found to be significantly higher. Considering these findings, reducing free radical production and slowing DNA damage could provide an alternative treatment modality for IGM patients. The use of natural or synthetic antioxidants may be an option in the treatment of the disease.

Keywords: Idiopathic granulomatous mastitis, Oxidative stress, DNA damage



1.GİRİŞ VE AMAÇ:

İdiyopatik granüloamatöz mastit (İGM), memenin nadir görülen, etiyojisi net olarak açıklığa kavuşturulamamış, kronik inflamatuvar hastalığıdır. Benign bir hastalık olmasına karşın bazen komplike ve tedaviye dirençli olup nükslerle seyredebilir. Hastalık ilk defa 1972’de Kessler ve Wolloch tarafından tanımlanmıştır (1) İGM’nin etiyojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte ilişkili olabileceği durumlardan bahsedilmiştir. Otoimmünite, doğum veya emzirme öyküsü, oral kontraseptif (OKS) kullanımı, hiperprolaktinemi, sigara kullanımı, alfa-1 antitripsin (AAT) eksikliği gibi çeşitli hipotezler üzerinde durulmuştur. Temel mekanizmanın vücutta gelişen otoimmün yanıt sonucu olduğu varsayılmaktadır (2–4). Klinik ve radyolojik olarak meme kanseri ile ayırıcı tanı yapılması gereken ve kronikleşme eğilimi nedeni ile selim meme hastalıklarından sayılmasına rağmen hastaların yaşam kalitesini olumsuz etkileyen bir hastalık olduğu için önemlidir (5). İGM’nin kesin tanısı meme dokusundan alınan biyopsinin histopatolojik incelemesi ile konulur. Aktive olmuş makrofajların agregatlar haline gelmesiyle oluşan özel bir kronik inflamasyon söz konusudur. Travma veya yabancı cisim öyküsü olmaksızın histopatolojik olarak meme lobüllerine sınırlı kazeifiye olmayan granülomların gösterilmesi kesin tanı için gereklidir (6). Etnik predispozan faktör bildirilmemiş olup literatüre göre prevalansın Akdeniz ve Asya ülkelerinde fazla olduğu görülmektedir. Akdeniz bölgesi ve Asya’daki gelişmekte olan ülkelerde raporlanması çevresel etkenlerle beraber genetik bir yatkınlık olabileceğini düşündürmektedir (7). Hastalar genellikle memede akut başlangıçlı, ağrılı, cilt yüzeyinde kızarıklık bulunan, palpe edilebilir kitle ile başvururlar. Fistül ve aksiller lenfadenopatinin eşlik ettiği kronikleşmiş vakalar da mevcuttur (8).

İGM tedavisinde standart tedavi protokolü henüz belirlenmemiştir. Kronik, kendini sınırlayan benign bir hastalık olması nedeniyle tedavisi klinik bulgular ışığında şekillenmiştir ve tedavisiz takipten lokal ya da sistemik steroid, antibiyotik, immunoterapi, fitoterapi ve hatta mastektomiye kadar geniş bir tedavi seçeneği mevcuttur (9,10).

Deoksiribonükleik asit (DNA) hücrenin kalıtım materyalidir ve devam eden DNA hasarı, DNA tarafından kodlanan proteinlerde değişikliğe, mutasyonlara ve kansere kadar giden çeşitli hastalıklara neden olabilir (11). DNA zincirinin kırılmasına, nükleotid kaybına ve nükleotidlerdeki organik bazlarda farklı modifikasyonlara yol açan DNA hasarının en önemli nedeni oksidatif strestir. Kronik inflamasyon ile oksidatif stres arasında sıkı bir ilişkinin bulunduğu çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir (12). Oksidatif stres, hücrelerde ve dokularda reaktif oksijen türlerinin (ROS) aşırı üretimi sonucu oksidan/antioksidan dengenin oksidanlar lehine kaymasını ifade eder. Oksidatif stresin artması, DNA, proteinler ve lipitler gibi hücrel moleküllerin zarar görmesine neden olabilir. Özellikle hidroksil radikallerinin DNA moleküllerinin tüm komponentlerine; hem pürin hem pirimidin bazlarına, hatta deoksiriboz yapısına da hasar verdiği bilinmektedir (13). DNA hasarını analiz etmek için kullanılan alkalin tekli hücre elektroforezis (Comet Assay) yöntemi geniş çapta kabul gören bir yöntem olup, insan biyoizleme, genotoksikoloji, ekolojik izlem dahil olmak üzere çok çeşitli uygulamalarda ve bir dizi DNA'ya zarar veren ajana yanıt olarak farklı hücre tiplerinde DNA hasarını ve onarımını araştırmak için bir araç olarak kullanılmaktadır (14). Diğer bir adıyla DNA'nın tek veya çift zincir kırılmaları sonucu oluşan farklı yük ve molekül ağırlığına sahip DNA parçaları elektroforetik ortamda farklı hızlarda göç edeceklerinden, hasarın derecesine göre kuyruklu yıldız şeklinde dağılım gösterirler. Comet analizi, nispeten basit ve ucuz bir teknik olduğu için klinik uygulamada kullanım için son derece uygundur (15). Oksidatif DNA hasarının diğer bir biyobelirteci 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG) analizidir. Modifiye bir baz olan 8-OHdG, ROS'un DNA'da yaptığı oksidatif baz hasar ürününden biri olup guaninin 8. karbon atomuna hidroksil radikali atakları sonucu oluşan, oksidatif DNA hasarının hassas bir göstergesidir. ROS'un DNA'da yaptığı bu baz hasar ürünlerinden en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinen 8-OHdG'dir. 8-Hidroksideoksiguanozin DNA onarım enzimleri tarafından kesilerek uzaklaştırılır, periferik dolaşıma geçer ve idrarla atılır. Plazma ve idrarda bulunan 8-OHdG, ELISA yöntemi ile ölçülebilmekte ve oksidatif stres markeri olarak değerlendirilmektedir (16).

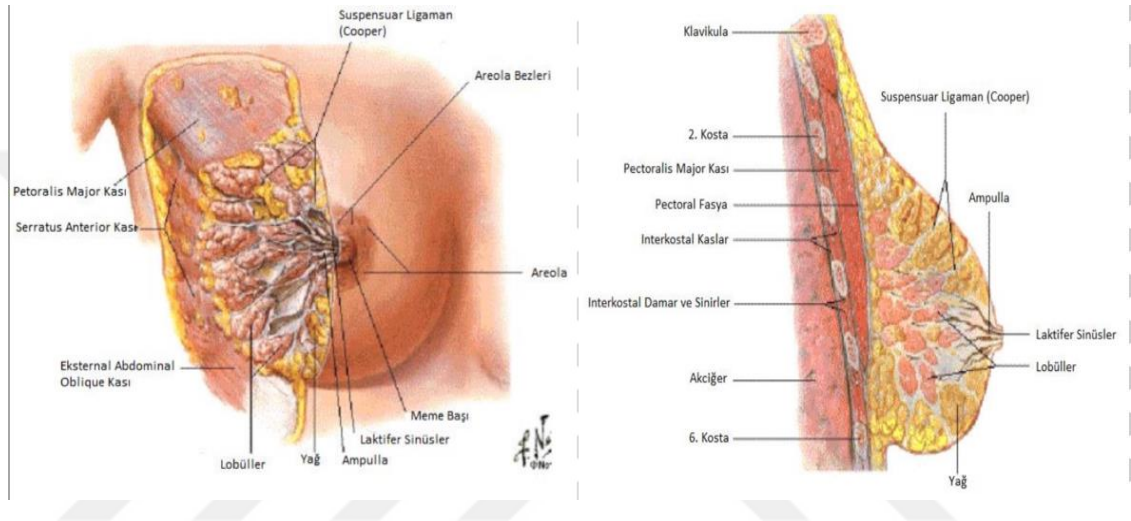
İdiyopatik granülomatöz mastitin ülkemizde görülme sıklığı ve bu konu hakkında yapılan çalışmalar diğer ülkelere oranla fazlalık göstermektedir. Literatürde IGM ile DNA hasarı ve oksidatif stresi birlikte değerlendiren herhangi bir çalışma

bulunmamaktadır. Bu çalışmanın amacı IGM hastalığının oksidatif stres ve DNA hasarına neden olup olmadığını göstermektir. Hasta ve kontrol grubundan alınan venöz kan ile oksidatif stresin en önemli belirteçlerinden olan plazma Total Oksidan Seviye (TOS), Total Antioksidan Seviyeleri (TAS) fotometrik yöntem ile analiz edildi, Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.(TOS/TASx100) DNA hasarı ise venöz kanda Tek Hücre Jel Elektrofrezisi, diğer adıyla Comet Assay Yöntemi ile hesaplandı ve idrar numunelerinden de oksidatif DNA hasarının diğer bir biyobelirteci olan 8-OHdG analizi ELISA yöntemi ile ölçüldü. Etiyolojide birçok faktör araştırılmasına rağmen net bir sebep bulunamazken, otoimmünite ve kronik inflamasyon üzerine yapılan çalışmaların artması, dünyada ülkemiz de dahil belirli bölgelerde görülme oranının anlamlı derecede yüksek olması bizleri DNA hasarı ve oksidatif stresin çalışılmasına itmiştir. Tespit edilebilecek DNA hasarı ile ileride hastalığın temelinde yatan bir genetik patoloji olup olmaması hakkındaki yeni çalışmalara öncülük edebilecektir. Aynı zamanda tedavi protokolünde net bir algoritmaya sahip olunamayan bu hastalıkta DNA hasarı ve oksidatif stresin varlığını göstermek, oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarını önleyici tedavi seçeneklerinin de alternatif olabilmesine olanak sağlayacak, tedavi şemalarının geliştirilmesinde yol gösterici olabilecektir.

2. GENEL BİLGİLER:

2.1 Memenin Anatomisi:

Meme ikinci ve yedinci costalar arasında göğüs duvarının yüzeysel pektoral fasyasının yüzeysel ve derin tabakaları arasında bulunur. Lateralinde, anterior ya da mid-aksiller çizgi, medialinde sternumun lateral sınırı yer alır. Posteriorda ise Pectoralis majör kası bulunmaktadır. Memenin kuyruk bölümü aksillaya kadar uzanmakta olup buna Spence'in kuyruğu (aksiller proçes) denmektedir (17).

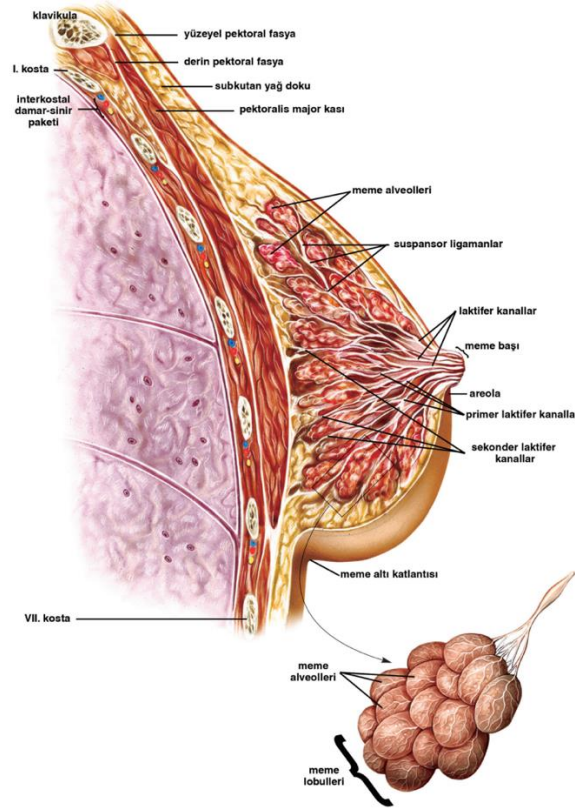


Şekil 1: Memenin bölgesel anatomisi Anterolateral ve Sagittal kesiti(17)

Memenin çapları ve sınırları, kişiler arası farklılık gösterebileceği gibi aynı kadında sağ ve sol meme arasında, gebelik, emzirme, yaşlılık ya da kiloya bağlı olarak da hayatın değişik dönemlerinde de farklılık gösterebilir. Meme ortalama 10-12 cm çapında 150-225 gr ağırlığında iken laktasyon döneminde memenin ağırlığı 500 gr'ı geçebilir (18). Cooper ligamanları olarak adlandırılan bağ dokusundaki fibröz kalınlaşmalar pektoralis majör kasının üzerindeki yüzeysel fasyadan cilt altına kadar uzanarak memeye destek sağlar ve bu asıcı bağlar özellikle memenin üst kısmında belirgindir. Bu asıcı bağların malign infiltrasyonla kısılması, meme karsinomu üzerindeki karakteristik deri çukurluğuna (Peau d'orange) neden olur (19).

Gelişmiş meme alveollerden, duktuslardan ve stromal elemanlardan meydana gelir. Anatomik olarak her bir meme 10-100 alveolden oluşan 20-40 lobül ve lobüllerden oluşan 15- 20 lobdan oluşur (20).(Şekil 2). Her bir lob meme şeklinin oluşmasında etkilidir ancak memenin asıl büyüklüğünü belirleyen yağ dokusu miktarıdır. Embriyolojik gelişime bağlı olarak memenin üst dış kadranı diğer

kısımlarına göre diğer kadranlarda daha fazla glandüler yapı içerir ve bu kadranda meme neoplazmları daha sık görülür (21).



Şekil 2: Meme anatomisi; Laktifer duktus ve sinüsler(22)

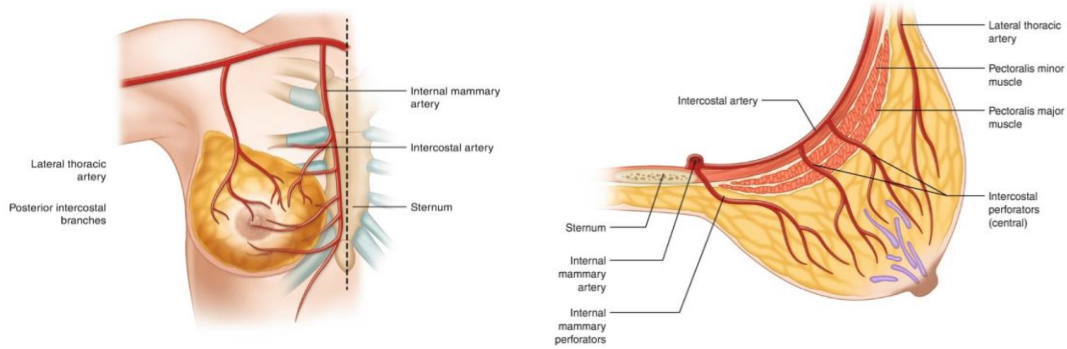
Meme başı (papilla) genellikle dördüncü interkostal aralık ile orta klaviküler çizgide bulunan, laktiferöz kanalların açıldığı, çok sayıda duyu siniri ve dermal papilladaki Meissner yapılarını içeren çıkıntıdır. Meme başını çevreleyen 15-60 mm çapında olan pigmente alana areola denir. Meme başı ve areolanın pigmentasyonu pubertede artar, gebelikte ise areola büyüyerek daha da pigmente hale gelir. Areolada ter bezleri, yağ bezleri ve aksesuar meme bezleri (Montgomery) bulunur. Aksesuar meme bezleri areolada kabarıklıklar şeklinde görülür ve bu kabarıklıklara Montgomery tüberkülleri denir(23).

Memenin arka yüzünde farklı bir anatomik yapı olan ve retromammarian bursa adı verilen bir bölge vardır. Bu bölge memenin yüzeysel fasyasının derin tabakası ve pektoralis majör ile onun bitiştiğindeki göğüs duvarı kaslarının derin fasyası arasında yer alıp memenin toraks duvarı üzerinde hareketliliğini sağlar. Lenfatik damarlar ve küçük kan damarlarını içerir. Bir kanserin bu boşluktan alttaki pektoralis fasyasına derin infiltrasyonu, göğüs duvarı invazyonunun işaretidir. Pektoralis majör kasının

derininde yer alan pektoralis minör kası klavipektoral fasya ile çevrilidir. Klavipektoral fasya koltuk altı fasyası ile birleşmek için dış yana uzanır (24,25).

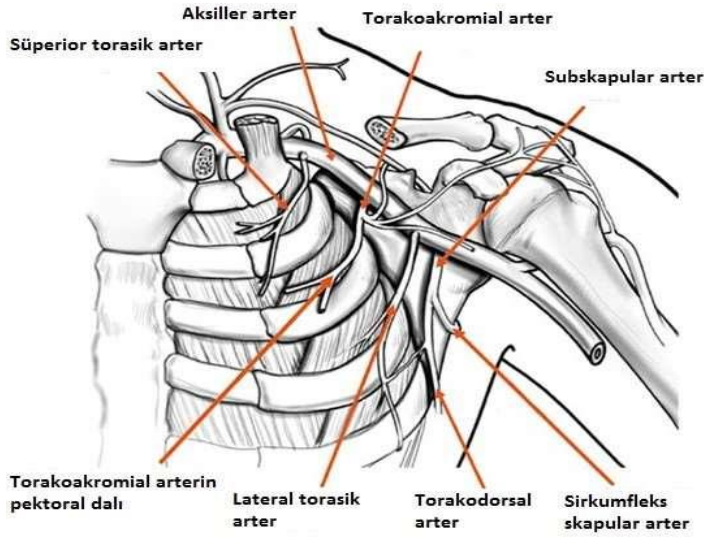
2.1.1 Memenin Arterleri:

Meme kanlanması iyi olan birçok kaynaktan beslenen bir organdır. Çokça varyasyonu olmakla birlikte memenin beslenmesini sağlayan başlıca üç damar bulunmaktadır. Bunlar internal torasik arter, aksiller arterin dalları ve interkostal arterlerdir. Memenin yaklaşık %60'ı, özellikle medial ve santral kısımları internal torasik (mammarian) arterin ön perforan dalları ile beslenir (26). (Şekil 3) Subklaviyan arterin bir yan dalı olan internal torasik arterden çıkan bu perforan dallar ilk altı interkostal boşluktaki interkostal kasları ve pektoralis majör kasını geçerek memenin medial yarısını ve onu saran deriyi besler. Memenin lateral ve üst kadranlarının kanlanmasını ise aksiller arterin dalları olan superior torasik arter, lateral torasik arter ve torakoakromial arterler sağlar. Bunların en önemlisi lateral torasik arterdir. Memenin lateral kısmını bu aksiller arter orijinli dallar besler. Bunların dışında memenin lateral yarısının beslenmesinde üçüncü, dördüncü ve beşinci interkostal arterlerden ayrılan dallar da görev alır. Bu damarlar laktasyon esnasında genişlerler (27).



Şekil 3: Memenin arteryel dolaşımı-1 (Atlas of Breast Surgery 2019:11)(26)

Subskapuler arter aksiller arterin en büyük dalıdır. Seyri esnasında torakodorsal arter ismini alır ve primer görevi latissimus dorsi ve serratus anterior kaslarını beslemektir. Torakodorsal arterin memenin arteryel beslenmesinde yeri yoktur ancak meme cerrahisi esnasında aksiller diseksiyon aşamasında bu arterin yaralanma ihtimali nedeniyle klinik önemi mevcuttur. Bu arter santral ve skapular lenf gangliyonu gruplarının yakınında seyrederek (Şekil 4) (28)



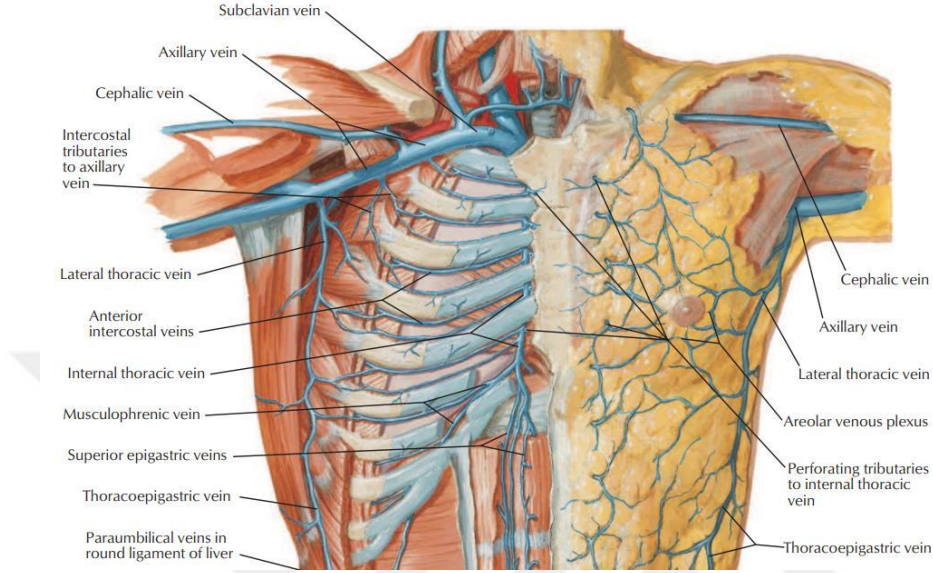
Şekil 4: Memenin arteriyel dolaşımı-2 (22)

2.1.2 Memenin Venleri:

Memeyi drene eden venler arterlere ve lenfatik damarlara eşlik edip bu ağlara paralel olarak seyrederek. Ana venöz drenaj aksillaya doğrudur. Meme parankiminin yüzeyel venöz pleksusu geniş anastomozlar yapmıştır ve bu pleksuslar meme üzerindeki cilt yüzeyinden de seçilebilir. Meme başı etrafında bu yüzeysel venlerin yaptığı dairesel anastomozlara sirkulus venosus denir. Memenin medial yarısından çıkan perforan venler internal torasik vene açılırlar ve internal torasik ven de brakiosefalik vene katılır. Basilik ven ve brakial ven birleşerek aksiller veni oluşturur. Aksiller ven, memeden gelen bir veya iki pektoral dalı da alarak birinci kostanın lateral kenarını çaprazlayıp subklavyen ven adını alır. İnterkostal venler önde internal torasik ven aracılığıyla brakiosefalik venle birleşirken, arkada ise vertebraların venöz sistemi ile bağlantılıdır. Posterior interkostal venler vertebral venler aracılığıyla sağda azigos venöz sistemine solda ise hemiazigos venöz sistemine katılırlar. Hemiazigos venöz sistemi azigos ven ile devamlılık sağlarken azigos ven ise superior vena cava ile devamlılık gösterir (Şekil 5)(17,26).

Meme venlerinin dağılımı ve özellikle yaptıkları anastomozlar meme kanserinin en sık metastaz yaptığı uzak organları belirler. Bu venöz yollar ile ilerleyen metastatik emboli kalbe ve oradan da akciğerlere giderek, akciğerlerin kapiller yatağında kalır. Diğer bir metastaz yolu ise Batson pleksusu olarak adlandırılan

vertebral ven pleksusudur. Bu pleksus vertebrayı çevreleyerek sakrumdan kafa tabanına kadar uzanır. Bu venöz kanallarda hem valvül olmaması hem basıncın da düşük olması nedeniyle retrograd kan akımı kolayca oluşur. Böylece meme kanserindeki metastatik emboli vertebralar ve santral sinir sistemine ulaşabilir(29).

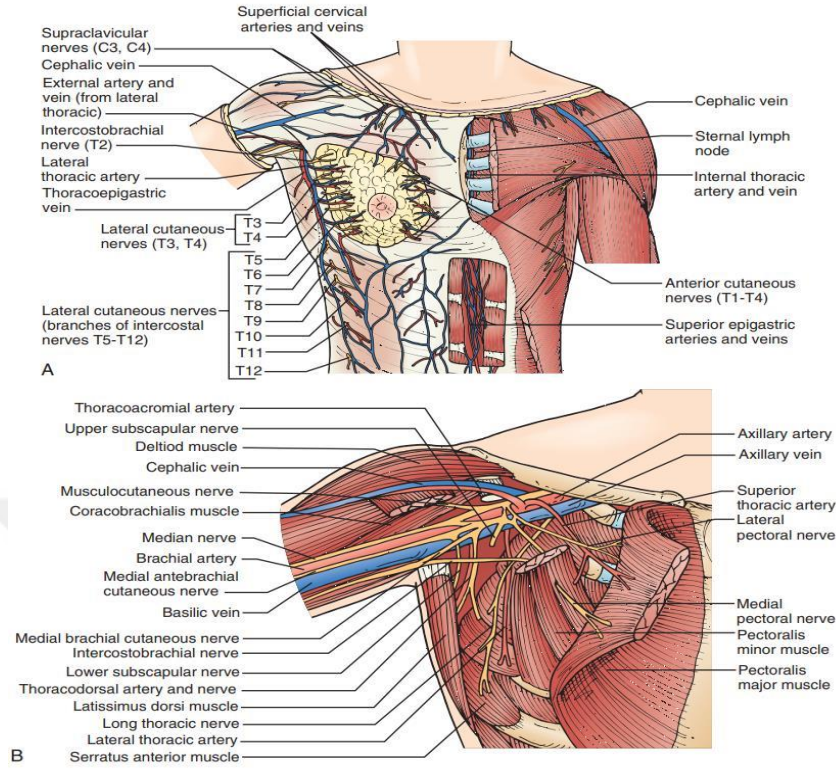


Şekil 5: Memenin Venöz Dolaşımı (17)

2.1.3 Memenin İnnervasyonu

Memenin innervasyonu genelde 4, 5 ve 6. interkostal sinirlerin anterior ve lateral kutanöz dalları ile olmaktadır ve 4. interkostal sinir dalları meme başını innerve etmektedir. Ayrıca 2, ve 3. interkostal sinirlerin lateral ve anterior kutanöz dalları ile C3 ve C4'ten gelen supraklaviküler sinirin anteromedial dalları da memenin üst kadrantlarını innerve eder. İnterkostal sinirlerin lateral dalları interkostal aralıktan geçerken serratus anterior kasına göre anterior ve posterior dallara ayrılırlar. Lateral mammaryen dallar olarak adlandırılan anterior dallar toraks duvarına innervasyon amacıyla lifler gönderirler. İkinci interkostal sinirin lateral dalından interkostobrakial adı verilen geniş bir sinir köken alır (30). (Şekil 6) Bu sinir, aksilla tabanından ilerleyerek kolun medial kutanöz sinirine katılır, seyrettiği rota nedeniyle aksilla cerrahisi esnasında aksiller disseksiyon yapılırken dikkat edilmezse yaralanabilir. Bu sinirin yaralanması durumunda hastanın aksiller ve kolun süperomedial kısmında duyu kaybı yaşanabilmektedir. İnterkostal sinirlerin anterior dalları, sternumun lateralinden interkostal boşluğu terkeder. Bu sinirler toraks duvarının lateral ve medialine dallar

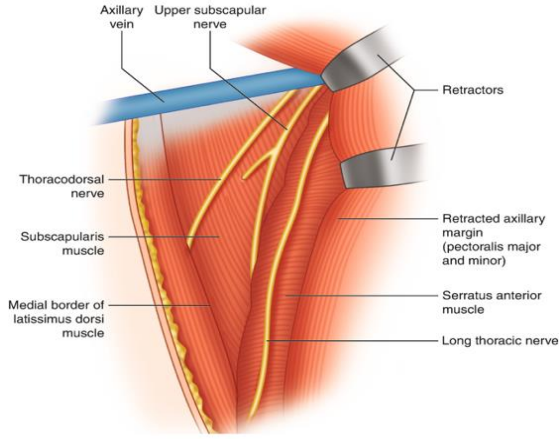
gönderir. Memenin medialine ulaşan bu dallara medial mammarian sinirler de denmektedir (31).



Şekil 6: Memenin İnnervasyonu -1(32)

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

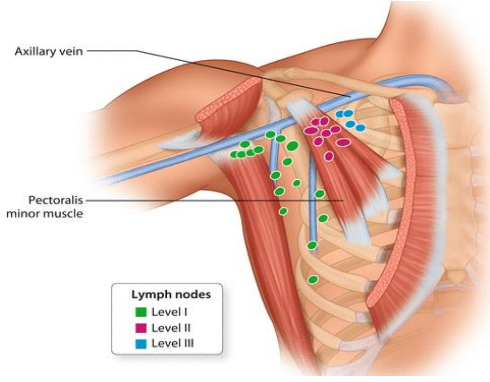
Koltuk altı diseksiyonu sırasında karşılaşılan ikinci ana sinir torakodorsal sinirdir. Bu sinir, aksillanın posteriorundaki boşlukta torakodorsal damarların olduğu bölgede görülerek tanımlanır. Latissimus dorsi kasını innerve eden bu sinir torakodorsal arter ve ven ile yakın komşulukta seyrederek. Bu sinire bağlı bir hasar gelişmesi durumunda omuzun abduksiyon ve internal rotasyon hareketlerinde zayıflık ortaya çıkar. Medial pektoral sinir pektoralis majör kasını innerve eder ve kasın lateral kenarını saran nörovasküler bir demet içinde yer alır (26). (Şekil 7) Aksiller venin yerini belirlemek için iyi bir çıkış noktasıdır. Diseksiyon esnasında korunması gerekir. Hasar gelişmesi durumunda pektoral kaslarda denervasyon atrofisi, omuz hareketlerinde kısıtlılık ortaya çıkar (33).



Şekil 7: Memenin innervasyonu-2 (26)

2.1.4 Memenin Lenfatik Drenajı

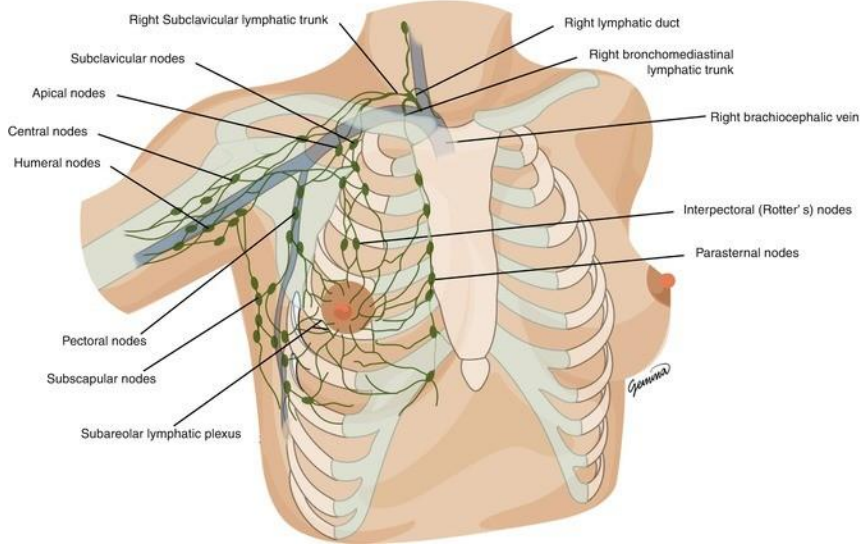
Meme; lenfatik dolaşımı zengin bir organdır. Özelleşmiş lenfatik kanallar meme başı ve areola altında toplanır. Bu kanallara, 1885'te tanımlayan anatomiste İthafen Sappey pleksusu adı verilir. Lenf akışı ciltten subareolar pleksusa, sonrasında meme parankimindeki interlobüler kanallara doğru olur. Lenfatik akım başlıca aksiller lenf nodlarıdır ancak bunun yanısıra nonaksiller lenf nodları olan mammaria interna arteri ve veni boyunca lokalize mammaria interna lenf nodlarına da bazı kimselerde akım mevcuttur (32). Mammaria interna lenf nodları interkostal aralıklarda ve parietal plevra önünde lokalizedir. Lenfatik kanallar arasındaki bağlantılar nedeniyle kollateral memeye geçiş olabilmektedir. Sadece aksillaya drenaj % 80-97, hem aksilla hem mammaria interna lenf nodlarına drenaj % 20-25 oranda ve sadece mammaria interna lenf nodlarına akım ise % 3-6 oranında gerçekleşmektedir (33). Aksiller bölgede pektoral minör kası komşuluğuna göre gruplandırılan 20-40 adet lenf nodu vardır. Aşağıdan yukarıya doğru, Level I; alt grup lenf nodları pektoral minör kasının laterali ve aşağısında, Level II; orta grup lenf nodları pektoral minör kasının arkasında, Level III; üst grup lenf nodları ise pektoral minör kasının yukarısındaki lenf nodlarını kapsamaktadır. (Şekil 8)



Şekil 8: Memenin lenfatik drenajı-1 (26)

Diğer bir gruplandırmada ise aksiller lenf gangliyonları altı grupta incelenir (30,33). (Şekil 9)

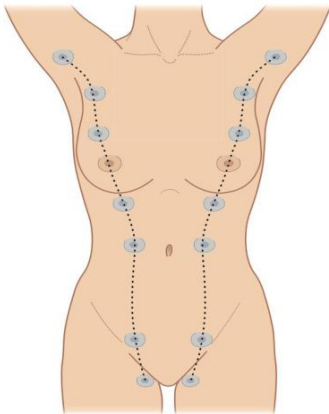
- a) Aksiller ven grubu; aksiller venin medial ve posteriorunda yerleşim gösteren 4-6 adet lenf gangliyonundan oluşur. Üst ekstremiteden gelen lenf drenajının büyük bölümü bu gangliyonlara olur.
- b) Eksternal mammaryen grup; 4-5 lenf gangliyonundan oluşan bu grup pektoralis minör kasının alt sınırı boyunca lateral torasik damarlara yakın olarak yerleşim gösterir. Bu lenf gangliyonları memenin lenfatik drenajının büyük bölümünü sağlar. Lenf akımı bu lenf gangliyonlarından santral ya da subklavikuler lenf gangliyonlarına doğrudur.
- c) Skapular grup ; skapulanın lateral sınırı boyunca, aksillanın posterior duvarında yerleşen ve 6-7 lenf gangliyonundan oluşan bu grup boyun, omuz ve gövdenin posterior kısmının lenfatik drenajını sağlar. Lenf buradan santral ve subklavikuler lenf gangliyonlarına akar.
- d) Santral grup; 3-4 lenf gangliyonundan oluşur. Genelde pektoralis minör kasının posteriorunda yer alır. Diğer üç gruptan ve direkt olarak memeden lenf akımı alır. Bu grup hemen cildin altında yağ dokusu içerisinde yerleşim gösterdiğinden genelde palpabldır.
- e) Subklavikuler grup ;pektoralis minör kasının üst sınırının posteriorundaki 6-12 adet lenf gangliyonundan oluşan bu grup, aksiller venin mediali boyunca aksilla apeksine kadar uzanır. Bu gangliyonlardan çıkan lenfatik damarlar birleşerek subklavian trunkusu oluştururlar.
- f) İnterpektoral grup (Rotter grubu); pektoralis majör ve minör kasları arasında 1-4 adet küçük lenf gangliyonundan oluşan bu gruptan çıkan lenfatikler santral ve subklavikuler lenf gangliyonlarına giderler (33).



Şekil 9: Memenin lenfatik drenajı-2(30)

2.2 Memenin Embriyolojisi :

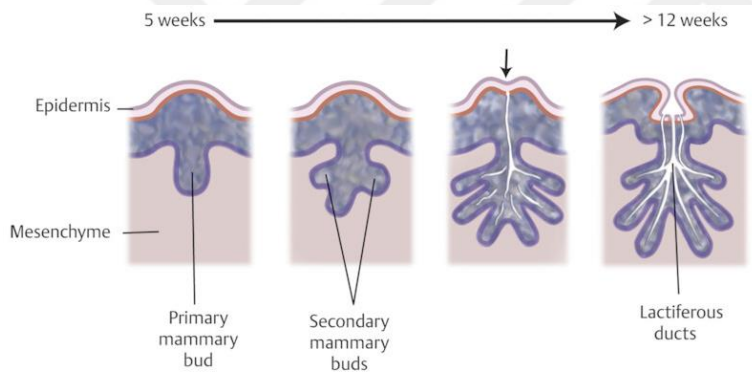
Memenin hücresel elemanları ektodermden, kan damarları ve bağ dokusu mezodermden gelişir. Cooper ligamanını oluşturan fibriller ise her iki tabakadan birden gelişir. Fetal gelişimin 5. haftasında görülmeye başlanan vücudun ön yüzünde aksilladan kasığa kadar uzanan, hafif kalınlaşmış süt çizgisi olarak bilinen meme bezlerinin oluşum yeri olan ektoderm kaynaklı iki bant belirir (34). Bu hatta gelişen meme dokularının çoğu kaybolur, ancak bu regresyonda hata olması durumunda aksesuar meme ve aksesuar meme başı oluşur (Şekil 10).



Şekil 10: Süt Çizgileri ile aksesuar meme başlarının ve meme bezlerinin en sık gözlendiği yerler(34)

Meme parankimi 7-8. haftada altındaki stromayı invaze etmeye başlar ve meme diski ortaya çıkar. Areola altındaki mezenkim kaynaklı sirküler ve radyal düz kas katmanı ortaya çıkar. Bu yapının hemen üzerindeki areola, ektodermin proliferasyonu ile kalınlaşır ve epidermal sebace Montgomery glandlarını meydana getirir (35).

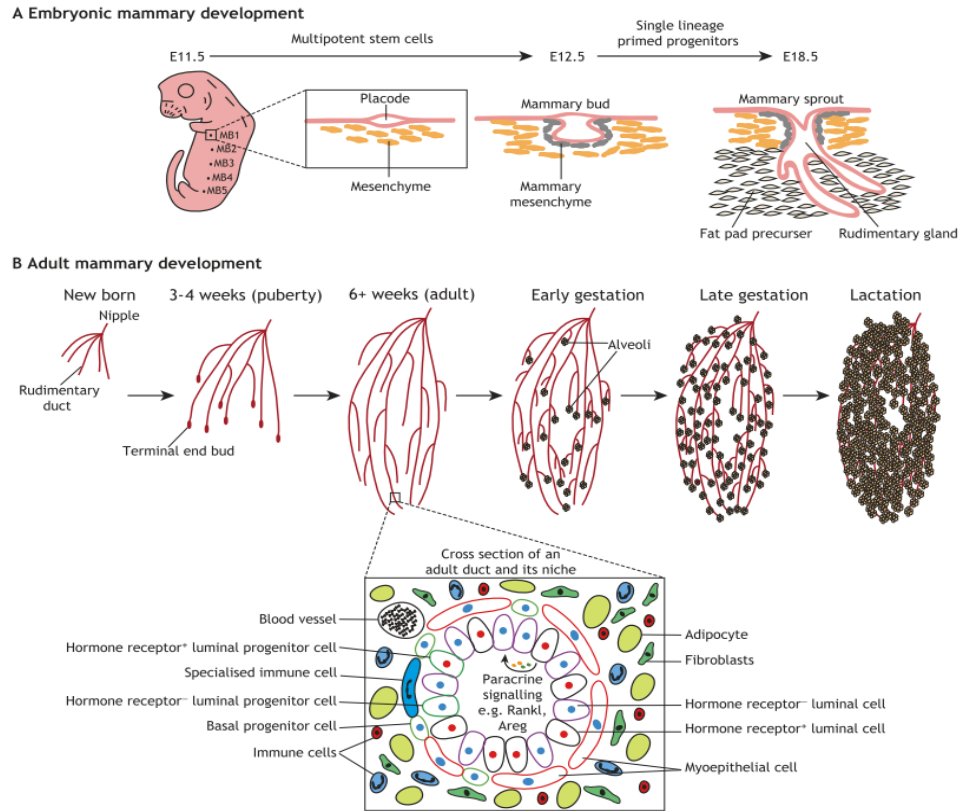
Gelişmekte olan memedeki terminal uç tomurcuklar büyür ve dallanır, yeni dallanmalar ve alveoler tomurcuk adı verilen kanallar oluşturur, etraftaki stromal doku artar (36). Alveoler tomurcuklar morfolojik olarak terminal uç tomurcuktan daha gelişmiş fakat olgun memenin terminal dokusu olan asinustan daha ilkel yapı olarak tanımlanmaktadır. Alveoler tomurcukların dallanarak küçülmesi ve sayılarının artması ile duktuslar oluşur. Ortalama 11 alveoler tomurcuk-kanal sisteminin duktus etrafında şekillenmesi sonucunda lobül oluşur. Tüm bu etkileşimler sonucu meme dokusu karakteristik olarak şekillenmektedir. (Şekil 11)(37)



Şekil 11: İntrauterin meme gelişimi(37)

Puberteye kadar meme bezi büyümesi izometrik ve benzer anatomide kalır. Puberte ile birlikte meme büyümesi allometrik hale gelir. Hipofiz bezi, hipotalamus, ve gonadlardan gelen hormonal uyarı ile duktusların mezenkimal tarafları gelişir, alveoler form alır ve sekretuar hücreler görülmeye başlar (38). Östrojen meme kanallarının gelişimini uyarırken, progesteron dallanmış meme kanallarında bulunan salgı alveollerinin gelişimini tetikler. Sonuç olarak yağ yastığını dolduran oldukça dallanmış bir kanallar ve yan dallar ağı oluşur. Daha sonra, her menstrüel döngüde tersiyer dalların döngüsel genişlemesi ve gerilemesi meydana gelir. (Şekil 12)

Hamilelik esnasında östrojen, progesteron, prolaktin ve plasental laktojenin etkisiyle meme kanallarındaki salgı alveollerinin gelişimi hızlanır. Gebeliğin ortalarında, alveolar lümen hücrelerinde salgı farklılaşması başlar (39,40). Meme bezi stroması vaskülarize olur ve yağ dokusu içeriği azalır. Gebelik sonrası progesteron düşüşü ve alveoler hücreler üzerindeki prolaktin reseptörlerinin artmasıyla, alveoler hücreler protein, yağ ve besin maddelerini kanala atarlar. Laktasyon sona erdiğinde involüsyon dönemi başlar. Meme bezi alveolleri apoptoz geçirip eski haline döner (41).



Şekil 12: Embriyolojik ve yetişkin meme bezi gelişiminin evreleri(40)

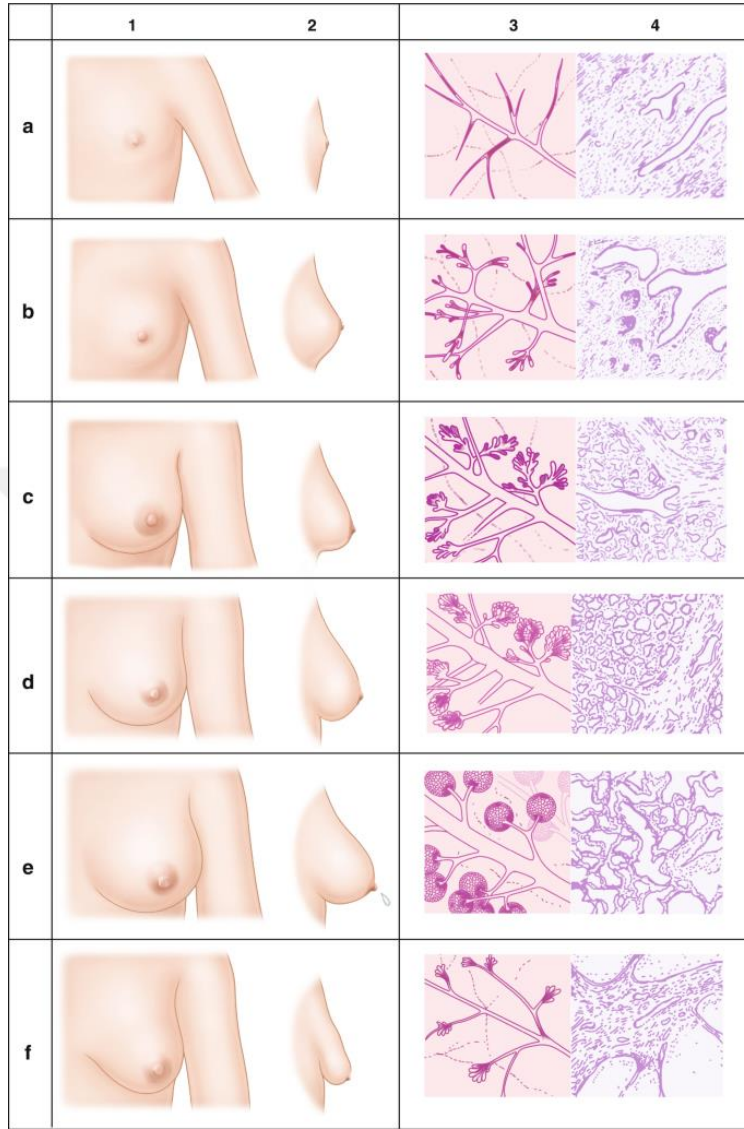
2.3 Memenin Fizyolojisi

Memenin gelişimi ve fonksiyonel hale gelmesi hormonların etkisi ile başlayıp devam eder. Östrojen duktal gelişimden, progesteron lobüler gelişim ve epitelin diferansiyasyonundan, prolaktin (PRL) ise laktogenezis için primer hormonal stimülüsü sağlar. Bu hormonlara ek olarak oksitosin, tiroid hormonları, kortizol ve büyüme hormonunun (GH) da meme gelişimi ve fonksiyonu üzerine etkileri vardır. Bu hormonların salgısı hipotalamus, hipofiz ve overlerin nörohümorale kontrolündedir (42). Puberte başlangıcı ile hipotalamustan salgılanan Gonadotropin Salgılatıcı

Hormon (GnRH); Follikül Uyarıcı Hormon (FSH) ve Luteinize edici Hormon (LH) sekresyonunu regüle eder. Pubertede overlerin östrojen ve progesteron üretmesi ile meme bezi gelişimi başlar ve bu döneme telarj ismi verilir. Menstrüasyon siklusun başlangıcında duktuslar çok küçük lümenli kordlar halindedir. Östrojen artışı ile luminal hücreler uzar, sekresyonların alveol ve duktuslarda birikmesini, stromanın daha vasküler hale gelmesini sağlar. Duktal büyümede etkili diğer hormonlar büyüme hormonu ve glukokortikoidlerdir (43). Premenstrüal dönemde memedeki büyüme ve rahatsızlık hissi interlobüler ödem gelişmesi nedeniyledir. Menstrüasyonun 5-7.günlerinde hormonların hızla düşmesi ile ödem ve sekretuar aktivite azalır, bu günlerde meme hacmi minimumdadır. Progesteron ise PGR-A ve PGR-B reseptörleri üzerinden etki eder. Duktal büyümede etkili olmayıp, tubuloalveolar gelişimden sorumludur (44). Tubuloalveolar gelişimde etkili diğer hormonlar ise Prolaktin, GH, Östrojen ve Glukokortikoid'lerdir.

Hamilelik sırasında dolaşımdaki over ve plasenta kaynaklı östrojen ve progesteronun artması ile meme duktal ve lobüler epitel proliferer olur, meme genişler, areolar derinin rengini koyulaştır. Gebeliğin son dönemlerinde prolaktin, sütteki yağ ve protein sentezini stimüle eder (45). Prolaktin meme dokusundaki etkisini; PG yıkım enzimi olan 20α -hidroksisteroid dehidrogenaz'ı inhibe ederek gösterir. PRL hem meme bezinin büyüme ve gelişimini hem de süt sentezi ve sekresyonunu sağladığı için laktasyonun en önemli hormonudur. PRL salınımı hipotalamustan salgılanan Dopamin tarafından inhibe edilir (46). Plasentanın çıkmasından sonra, dolaşımda düşen östrojen ve progesteron seviyeleri prolaktinin laktojenik etkisini ortaya çıkarır. Laktasyonun diğer hormonu olan ve hipotalamustan sentezlenen Oksitosin memedeki myoepitelyal hücrelere etki ederek sütün laktifer duktuslara enjeksiyonunu sağlar. Meme başı-areola kompleksindeki sinir uçlarından kaynaklanan nöral refleks arkı tarafından kontrol edilen laktasyonun devam etmesi için gereklidir (47). Süt kesildikten sonra prolaktin ve oksitosin salınımı azalır, memede bekleyen süt alveol ve duktuslarda basıncı arttırıp epitelin atrofisine neden olur (48). Menapoz ile birlikte de overden salınan östrojen ve progesteron miktarı azalır, ve böylelikle meme duktus ve alveollerin hacmi küçülür. Etraftaki fibröz bağ dokusunun yoğunluğu azalır ve meme dokusunun yerini yağ dokusu alır (49). (Şekil 13) Meme gelişiminde etkili diğer moleküler regülatörler; Amferegulin, Hepatosit growth faktör (HGF), Epidermal

growth faktör (EGF), Transforming growth faktör- α (TGF- α), İnsülin benzeri growth faktör (IGF), Fibroblast growth faktör (FGF-3) 'dür (50).



Şekil 13: Meme bezi gelişimlerinin şematik temsili, memenin ön ve yan görünüşleri ile mikroskopik görüntüleri ve kanallar ile lobüllerin aşağıdaki dönemlerdeki görünüşlerini göstermektedir. (a) prepubertal, (b) puberte, (c) reproduktif (d) gebelik, (e) laktasyon (f) postmenapozal dönem (Reproduced with permission from Copeland EM III, Bland KI: The Breast (Section II, Chapter 2). Philadelphia. WB Saunders, 1987) (49)

2.4 Mastitler

Mastit meme dokusunun bir bölümü ya da tamamının inflamasyonudur. En sık laktasyon döneminde olmakla birlikte üreme çağında, 18-50 yaş arası kadınlarda daha sık görülür. Meme, laktasyonel dönemde mikroorganizmalar için iyi bir besiyeri olup emzirme sürecinde de kronik bir travmaya maruz kalması nedeni ile inflamatuvar olaylara açık bir organdır (51,52). Mastitleri patolojik etkenleri dikkate alarak enfeksiyöz, nonenfeksiyöz ve malign olarak sınıflandırabiliriz. 2009 yılında Kamal ve ark tarafından yapılan mastitlerin sınıflandırılması Tablo 1’de gösterilmiştir(51).

ENFEKSİYÖZ MASTİT	NON-ENFEKSİYÖZ MASTİT	MALİGN MASTİT
1. Basit Mastitler 1.1. Laktasyonel Mastit 1.2. Laktasyonel olmayan Mastit	1. Periduktal Mastit /Duktal Ektazi 2. Plazma hücreli Mastit 3. Diyabetik Mastopati 4. Radyasyon mastiti	1. İnflamatuvar Meme Kanseri 2. Malign Apse
2. Komplike Mastitler 2.1. Apse 2.2. Fistül 2.3. Enfekte kistler 2.4. Enfekte galaktosel	5. Granümatöz Mastit 6. Sekonder Mastit 6.1. Vasküler Hastalıklar 6.2. Kollajen Yapı Bozuklukları 6.3. Post Travmatik Yağ Nekrozu 6.4. Yabancı cisimlere bağlı Mastit	
3. Spesifik Mastitler 3.1. Tüberküloz mastiti 3.2. Fungal Mastit		

Tablo 1: Mastitlerin sınıflandırılması(51)

Meme dokusundaki bu inflamasyon, basit mastitten inflamatuvar meme kanserine uzanacak kadar geniş bir spektrumda karşımıza çıkabilir. Mastitte klinik ve histopatolojik özellik etiyolojik faktöre göre farklılıklar gösterir. En sık görülen fizik muayene bulguları; memenin etkilenen bölgesinde ağrı, şişlik, renk değişikliği, ısı artışı ve ödemdir. Apse varlığında fluktuasyon, memede sıcaklık artışı, üşüme, titreme, yüksek ateş, ciltte incelme, meme başı akıntısı ya da fistüller görülebilir. Laboratuvar sonuçlarında lökositöz ve akut faz reaktanlarında artış görülebilir (53).

Meme apsesi memenin benign hastalıkları içinde acil girişim gerektiren tek durumdur. Aps e şüphesi varlığında; mastit ile karışabileceğinden dolayı meme ultrasonografisi (USG) yapılmalı, apse saptanırsa drenaj ve etkene spesifik antibiyoterapi başlanabilmesi için kültür alınıp çalışılmalıdır (54). Mastitte tedavi etiyolojik faktöre spesifik olması esasına dayanır, bu nedenle özellikle tekrarlayan mastit ve apse saptanan hastalarda inflamatuvar meme kanseri, granülomatöz mastit veya tüberküloz mastiti açısından mutlaka trucut biyopsi ya da cerrahi drenaj esnasında doku biyopsisi alınmalı ve tetkik edilmelidir. Nadir görülen mastit türlerinden olan periduktal mastit, sarkoidoz mastiti, diyabetik mastopati ve tüberküloz mastitten de kısaca bahsedilecektir.

2.4.1. Laktasyonel (Puerperal) Mastit

Laktasyon döneminde görülen mastit tüm dünyadaki en sık mastit şeklidir. Görülme sıklığı %3 ile %22 arasında değişmekte olup, doğum sonrası emzirme döneminin herhangi bir zamanında görülmekle birlikte en sık erken postpartum dönemde, ilk 6 hafta içinde görülmektedir (55). Laktasyonel mastit gelişiminin en sık nedeni süt stazıdır. Genellikle emzirmede güçlük ve yetersiz emme öyküsü vardır. Memede ağrı, kızarıklık ve şişlik ile birlikte ateş, halsizlik de eşlik edebilir. Her iki memede eşit sıklıkta görülür. Meme başında emzirmeye bağlı oluşan çatlak mastit gelişimi için erken farkedilebilecek bir risk faktörüdür (56). En sık etken Stafilokokus aureustur. Streptokok ve Stafilokokus epidermidis de günümüzde sıkça ortaya çıkan etkenlerdendir (57). Sütteki bakteri sayısı ile mastitin ilişkisini araştıran Schalén ve ark.'nın çalışmasında; 466 sağlıklı verici sütü ve 192 mastitli süt araştırılmış olup, sağlıklı kişilerin de sütlerinde yüksek oranda patojen bakteri tespit edilmiştir. Böylece klinik tablonun sütteki bakteri sayısı ile ilişkili olmadığı tespit edilmiştir (58). Sütün

mikrobiyolojik içeriğini inceleyen Rodríguez ve ark.'nın çalışmasında ise 20 emziren mastitli kadının sütünde stafilokokların arttığını, laktobasillerin ise azaldığını tespit etmişlerdir (59). Laktasyonel mastitin tedavisi için ilk yapılması gereken, varsa emzirme tekniğindeki yanlışlıkları düzeltmektir. Mastit sırasında dikkat edilmesi gereken diğer bir önemli nokta ise emzirmenin bırakılmaması hatta daha sık aralıklarla emzirilmesi gerektiğidir. Çeşitli nedenlerden dolayı mastit sırasında emzirilemiyorsa memedeki süt mutlaka yardımcı yöntemlerle boşaltılmalıdır (60).

Rodríguez ve ark.'nın bir başka çalışmasında ise mastitli hastalarda antibiyotiğe alternatif olarak oral lactobacillus fermentum ve lactobacillus salivarius kullanılarak tedavi edilen 352 vaka 3 grupta incelenmiş ve probiyotik grubunda, 14 gün sonra klinik bulguların kaybolduğu izlenmiştir. 21 günlük tedavi sonunda probiyotik alanların sütlerinde daha az bakteri görülerek bu grupta istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha düşük ağrı skoru ve hastalık yinelemesi saptanmış ve Lactobasillerin antibiyotiklere alternatif olarak kullanılabilceği belirlenmiştir (61). Özellikle antibiyotik direnci ya da yan etkisi (diyare, vaginal kandidiazis gibi) olan hastalarda probiyotikler faydalı olabilirler. Emzirmeden veya emme işleminden hemen önce sıcak kompres veya sıcak duş, memeden süt salınımını kolaylaştırabilir. Emzirmeden veya pompalamadan sonra ve emzirme arasında soğuk kompresler, olası ağrı veya ödemi azaltacaktır (62). Konservatif tedaviye yanıtı olmayan olgularda antibiyoterapi önerilir. Oral antibiyotik olarak Amoksisilin+Klavulonat ya da Ampisilin+Sulbaktam (2x1gr/ gün) kullanılır. Sefalekssin, dikloksasilin veya kloksasilin (4x500mg/ gün) ya da penisilin allerjisi varsa makrolid grubu antibiyotikler (eritromisin, klaritromisin) tercih edilebilir. 10-14 günlük tedavi uygundur. Nadiren septik bulguları olanlarda IV antibiyotik ve hospitalizasyon gerekebilir (63). Klinik tablo apseye ilerleyebilir. İnflamasyon ile apse ayrımında şüphede kalınırsa USG yardımcı olur, ve abse varlığında uygun drenaj işlemi uygulanmalıdır (64).

2.4.2 Periduktal Mastit

Periduktal mastit (PDM), çoğunlukla üreme çağındaki kadınlar arasında emzirme dönemi dışında görülen subareolar kanalların inflamatuvar bozukluğudur. Duktal ektaziye benzeyen fakat daha sonra ayrı bir antite olduğu anlaşılan periduktal mastit, klinik olarak periareolar inflamasyon ve apse gelişimi ile karakterizedir. Erkek

hastalarda da nadir vakalar bildirilmiştir (65). Klinik tablo ilk olarak Zuska ve arkadaşları tarafından tanımlanmış olup, genellikle küboidal epitel ile kaplı olan süt kanallarının skuamöz metaplazisi ile karakterizedir. Bu histolojik değişiklik, kanal içinde skuamöz epitel hücrelerinin birikmesine neden olarak kanalın iltihaplanmasına ve enfeksiyonuna yol açabilir ve nihayetinde deriden kanala doğru rüptür ve fistül oluşumuna ilerleyebilir (66). Sigara en önemli etken olmakla beraber obezite, diyabetis mellitus gibi kronik hastalıklar da etkenler arasında yer almaktadır. Klinik bulguları laktasyonel mastit ile benzerdir (67). Areola etrafında hissedilen ağrı en sık karşılaşılan şikayettir. Meme başı retraksiyonu, eritem, meme başından pürülan akıntı, meme cildinde fistüller ve ele gelen kitle de diğer yaygın belirtileridir (68). Tanıda klinik bulgular dışında radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik yöntemler kullanılmaktadır. Malignite ayırıcı tanısında histopatolojik değerlendirme önemlidir. Sıklıkla duktal epitelin skuamöz metaplazisi ile birlikte kronik inflamasyon ve süt kanallarının genişlemesini gösterir (69). Anaerob ve aerob bakteriler etkenler arasındadır. Geniş spektrumlu antibiyotikler daha uzun süreli kullanılmakta ve sigara içen hastalara mutlaka sigarayı bırakması önerilmektedir (70). Apse eşlik ediyor ise drene edilmeli, nüks hastalık durumunda ise eksizyon veya subareolar diseksiyon gibi daha agresif cerrahi seçenekleri gündeme gelmelidir (71).

2.4.3 Sarkoidozda Meme Tutulumu

Sarkoidoz etiyojisi net bilinmeyen sıklıkla genç erişkinlerde görülen, akciğer infiltrasyonu, göz ve deri lezyonları, hiler lenfadenopati, non-kazeifiye granülomlarla seyreden kronik, inflamatuvar, multisistemik, granümatöz bir hastalıktır (72). Meme tutulumu sarkoidoz vakalarının %1'inde gözlenir ve klinikte ağrısız kitle olarak farkedilir. Memede granümatöz inflamasyon saptanan olgularda sarkoidoz ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmelidir (73). İlk olarak 1921'de Stanberg tarafından sistemik sarkoidozu olan bir olguda meme tutulumu tanımlanmıştır, ancak meme sarkoidozu histolojik olarak doğrulanmamıştır. İlk kez 1938'de Scott yeterli klinik ve histolojik belgelerle meme sarkoidozunu bildirmiş, 1952'de de Prior medüller adenokarsinom ile birlikte görülen ilk meme sarkoidozu vakasını sunmuştur (74). Non-kazeifiye granülomlarla karakterize Wegener Granülomatozu ve İGM gibi lezyonlardan ayırıcı tanısı önemlidir. Tedavide kortikosteroidler kullanılmaktadır ve sistemik sarkoidoz gibi immünsüpresif tedavi gerektirmemektedir. Meme

tutulumunda az sayıda olgu sunumu olmakla beraber bu vakalarda cerrahi eksizyon sıklıkla önerilmiştir (75).

2.4.4 Diyabetik Mastopati

Diyabetik mastopati uzun süreli diyabetis mellitusu olan hastalarda görülen nadir bir durumdur. Genellikle uzun süreli diyabet öyküsüne sahip 40 yaş civarı premenapozal hastalarda ve sıklıkla diyabetik komplikasyonlarla birlikte gelir (76). Bu durum ilk kez Soler ve Khardori tarafından 1984 yılında "meme fibroz hastalığı" olarak bildirilmiştir (77). Epiteloid benzeri fibroblastlar, keloid benzeri yoğun fibrozis, Diyabetik Mastopati için patognomik olduğu ve lobül etrafı lenfoid infiltrasyon ve duktal inflamasyonun Diyabetik Mastopati'ye özgü olduğu öne sürülmüştür. Bu antitede klinik olarak takip önerilir ve tedavi gerektirmez (78).

2.4.5 Tüberküloz Mastiti

İlk olarak 1829 yılında Sir Ashley Cooper tarafından tanımlanan meme tüberkülozu akciğer dışı organ tüberkülozlar arasında nadir görülür.(79) Tüberküloz mastiti (TM) endemik bölgelerdeki tüm meme lezyonlarının %3-4'ünü oluşturmakta iken gelişmiş ülkelerdeki oranı %0.1'dir. En sık üreme çağındaki kadın hastalarda görülmesinin yanında hastaların %4'ü erkektir (80). TM gelişiminde immüsupresyon, laktasyon, multiparite, malignite, önceden travma ya da süperatif mastit geçirme öyküsü, tüberküloz öyküsü risk faktörleri arasındadır. % 3 bilateral tutulum görülebilir (81).

Tüberküloz mastiti, primer veya sekonder olabilir. Hastada meme dışında sıklıkla akciğer olmak üzere bir odak mevcut ise sekonder tüberküloz mastiti adını alır. Tüberküloz enfeksiyonu primer odaktan memeye hematogen, lenfatik, komşuluk ya da direkt duktal yolla bulaşabilir. Meme dokusu tüberkülozun hematogen yayılımı için dirençli olarak bulunmuştur. Bulaşta en yaygın görüş; mediastinel, servikal, aksiller lenfatiklerle retrograd yayılım ile tüberküloz mastitin gelişmesidir (82) Meme tüberkülozu olgularının % 50-75 kadarında aksiller lenf nodüllerinde de tutulum olması, en sık yerleşim yerinin meme üst dış kadran olması bu görüşü desteklemektedir. Primer meme tüberkülozunun, derideki abrazyon veya meme

başındaki açık duktuslardan enfeksiyonun doğrudan edinilmesi şeklinde geliştiği ileri sürülmektedir (83).

TM, kitle ya da apse ile kendini gösterebilir. Duktusları enfekte ederken lobülleri bozar. En sık görülen semptom ağrısız kitledir. Bu kitle ince sınırlı, irregüler, sert ve bazen karsinomdan ayırımı zor olabilir. Nadiren fistül traktının eşlik ettiği meme apsesi şeklinde de karşımıza çıkabilir. Genç kadında piyojenik meme apsesi, yaşlı kadında ise kansere benzer klinik tablo ile karışabilir (84). Klinikte, endemik bölgelerde sinüs traktı ve deri ülseri ilişkili kitle ile başvuran hastalarda şüphelenmeli, benzer klinik prezentasyon nedeniyle granülomatöz mastit ile de ayırıcı tanısı yapılmalıdır (85).

Radyolojik olarak mamografide irregüler kitle, fokal ve diffüz asimetrik dansite artışı, meme başı çekintisi, kaba retiküler yapı, lokalize veya yaygın cilt kalınlaşması, sinüs traktı görülebilir. Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG) memede halkasal kontrast tutulum, aksiller patolojik lenf nodülleri, toraks duvarında ve kemikte değişiklikler görülebilir. Ultrasonografide ise iyi sınırlı internal eko ve septalar içeren sıvı içerikli kitle ve granülomatöz solid kesime uyan ekojen alan şeklinde görünüm olabilir. Toraks bilgisayarlı tomografi ve MRG lezyonun plevra ve toraks duvarı ile ilişkisini gösterme ve akciğer parankiminde lezyonun varlığını araştırmada önemlidir (86). Patolojik doğrulama olmaksızın yalnız USG, mamografi ve MRG gibi yöntemlerle malignite ve mastit birbirinden ayırt edilemez.

Tüberküloz mastit tanısı basilin mikrobiyolojik olarak gösterilmesi ve/veya histopatolojik olarak kazeöz nekrozlu granülomatöz iltihabın saptanması ile koyulur. Etken sıklıkla Mycobacterium Tuberculosis'dir (87). Ancak basilin izolasyonu zordur. Tanıda en önemli adım, olgunun meme tüberkülozu olabileceğinin düşünülmesi ve klinik ile histopatolojik bulguların birlikte değerlendirilmesidir. Ayırıcı tanıda meme kanseri, piyojenik apse, sarkoidoz, yağ nekrozu, idiyopatik granülomatöz mastit akla gelmelidir (88). Tüberküloz mastitin tedavisinde akciğer tüberkülozunda uygulanan medikal tedavi protokolleri uygulanır. Bu protokole göre 2 ay dördü (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol), daha sonra 4 ay ikili (izoniazid ve rifampisin) olmak üzere 6 ay boyunca standart anti-tüberküloz tedavi verilir. Tıbbi tedaviye yanıt tam değilse cerrahi tedavi (soğuk apse drenajı, rezidüel kitlenin çıkarılması)

uygulanabilir. Basit mastektomi ancak komplike, malignite ekarte edilemeyen veya yaygın ağrılı ve ülseratif kitle mevcudiyetinde düşünölmelidir (89).

2.4.6 Granölatöz Mastit

Granölatöz mastit (GM) memenin nadir görölen, etiyojisi bilinmeyen, benign, kronik bir inflamatuvar lezyonudur. Granölatöz mastit spesifik ve non spesifik olmak üzere ikiye ayrılır. Non spesifik granölatöz mastite idiyopatik granölatöz mastit (İGM) veya granölatöz loböler mastit de denilmektedir. Spesifik GM; tüberküloz, sarkoidoz, Wegener granölatozisi, poliarteritis nodosum, dev hücreli artrit, yabancı cisim reaksiyonu, sifiliz, parazitik veya mikotik enfeksiyonlarla beraber görölr. İGM tanısı için spesifik GM nedenlerinin olmadığının gösterilmesi gerekir(90)

2.4.6.1 İdiyopatik Granölatöz Mastit

İdiyopatik granölatöz mastit, klinik ve radyolojik olarak meme karsinomunu taklit edebilen nadir, kronik inflamatuvar bir meme lezyonudur. Genellikle unilateral nadiren de olsa bilateral tutulum gösterebilir. Benign bir hastalık olmasına karşın bazen rekürrens ve relapslarla komplike seyredebilir. İlk kez 1972 yılında Kessler ve Wolloch tarafından abse ve çok sayıda granölatom ile karakterize lezyonu olan beş olgu bildirilmiştir. Ardından 1977 yılında Cohen tarafından beş vakalık başka bir seri(91) ile ayrıntılandırılmış, Fletcher ve ark.(92) ise klinik ve histopatolojik tanımlandırılmasına katkı sağlamışlardır. Ayırıcı tanıda meme kanseri, piyojenik apse, sarkoidoz, yağ nekrozu akla gelmelidir (88).

2.4.6.1.1 Etiyoloji

İdiyopatik Granölatöz Mastitin etiyojisi net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Literatürde hormonal dengesizlik, otoimmünite, sigara, mikrobiyolojik ajanlar, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi birçok etkene bağı olabileceğı düşünölse de net bir sonuç elde edilememiştir. İGM genellikle 3.-4. dekad genç-orta yaşlı kadınlarda ortaya çıkmasına rağmen, literatürde bildirilen yaş aralığı (11-83 yaş) oldukça geniştir. Genellikle doğum yaptıktan sonraki ilk 5 yıl içerisinde görölr ve hastaların çoğunluğu en az bir canlı doğum ve emzirme öyküsüne sahiptir (93,94).

Etnik predispozan faktör bildirilmemiş olup yapılan yayınlara bakarak prevelansının Akdeniz ve Asya ülkelerinde fazla olduğu görülmekte ve bu çevresel etkenlerle beraber genetik bir yatkınlık olabileceğini de düşündürmektedir (95). Sarmadian ve ark.'nın yaptığı bir meta-analiz çalışmasında toplam 65 çalışma ve 3212 hasta incelenmiş olup bu 65 yayının 32'si (%49.2) Türkiye'den yapılmış olan çalışmalardan oluşmaktadır (96). Zhang ve ark.'nın 2000-2024 yılları arasında yayınlanan toplam 347 yayının incelendiği analizde; son 24 yıl boyunca yayın sayısı istikrarlı bir şekilde artış göstermiştir ve Türkiye; yayın ve atıf sayıları açısından en büyük katkıyı sağlayan ülke olmuştur (97). (Şekil 14) (Tablo 2)



Şekil 14: İGM hakkındaki yayınların dünya genelinde dağılımı-1

Country	TP	Percentage(%)	TC	ACPP	H-index
TURKEY	104	29.97	2473	25.99	31
CHINA	80	23.05	855	10.69	15
USA	57	16.43	1463	25.67	22
IRAN	16	4.61	432	27	11
ENGLAND	11	3.17	401	36.45	7
INDIA	11	3.17	69	6.27	4
JAPAN	11	3.17	234	21.27	8
CANADA	7	2.09	196	28	5
SOUTH KOREA	7	2.09	213	30.43	5

Tablo 2: İGM hakkındaki yayınların dünya genelinde dağılımı-2 (TP: total publication, TC:total citation, ACP: average citations per publication)

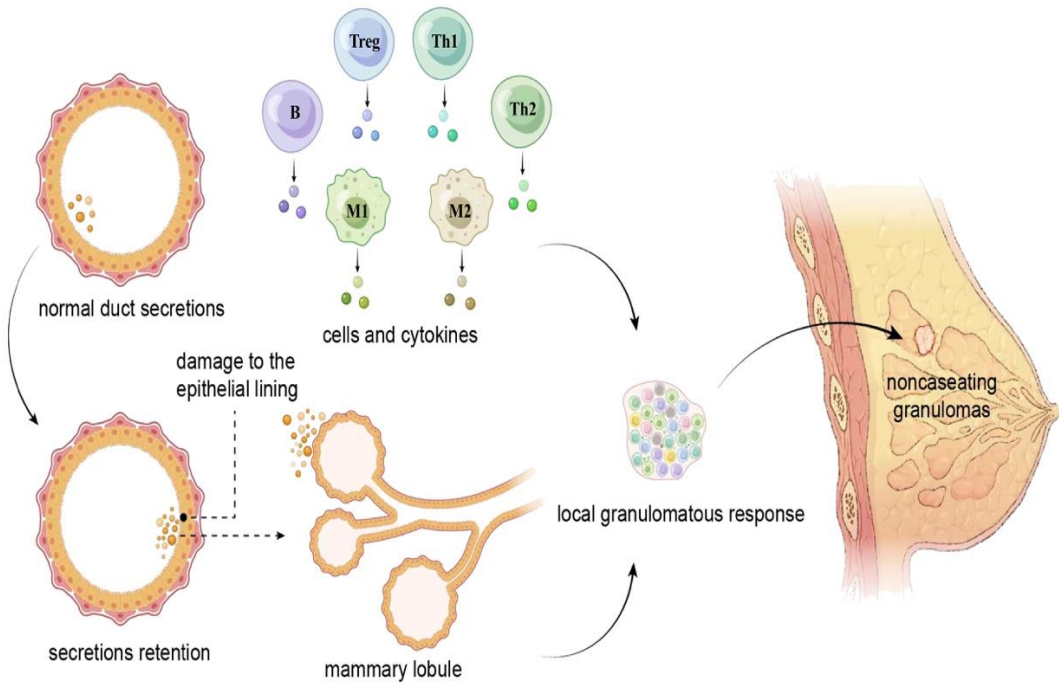
Alfa-1 antitripsin (AAT), hepatic hücrelerden sentezlenen bir glikoproteindir ve serin-proteaz inhibitörü ailesinin bir üyesidir. AAT'nin birincil işlevi, aktif hale gelen nötrofillerden salınan proteazların yıkıcı etkilerini önlemektir. Schelfout ve arkadaşları, 2001 yılında yayınladıkları vaka sunumunda, İGM tanısı alan 37 yaşındaki bir kadın hastada AAT eksikliğini göstermiştir. Bu çalışmada, yazarlar başka bir etiyolojik faktör belirlememiş ve AAT eksikliğinin etiyolojik faktör olabileceğini öne sürmüşlerdir; ancak daha fazla çalışma yapılmamıştır (98).

Oral kontraseptiflerin (OKS) de memede sekresyonu artırarak etiyolojide potansiyel bir faktör olabileceği düşünülmektedir (99). Ancak, OKS kullanımı ile İGM arasında kesin ve anlamlı bir ilişki belirlenmemiştir. Oran ve arkadaşları, OKS kullanım öyküsü olan 10 vaka (10/46; %21,7) bulmuş(8); Gurleyik ve arkadaşları OKS kullanım öyküsü olan sekiz vaka (8/19, %42,1) bulmuş(100); ve Al-Khaffaf ve arkadaşları OKS kullanım öyküsü olan beş vaka (5/18, %27,7) bildirmiştir (101). Buna karşılık, Baslain ve arkadaşları, 20 hastanın hiçbirinde OKS kullanım öyküsü olmadığını rapor etmiştir (102). Sonuç olarak, İGM ile OKS kullanımı arasındaki ilişki literatürde %0 ile %42 arasında çeşitli oranlarda bildirilmiştir. Laktasyondaki değişikliklere benzer şekilde hiperprolaktinemi de meme parankimini aşırı uyararak İGM patogenezinin sorumlu hormonal bozukluklardan biri olarak düşünülmüştür (99). 1984 yılında yapılan bir olgu sunumunda Rowe bir İGM vakasında prolaktinoma tespit etmiştir. Ancak ilerleyen çalışmalarda prolaktin seviyelerine dair detaylı bilgi verilmemiştir (103).

Sigara kullanımı, hastalığın etiyolojisinde düşünülen faktörler arasında yer alsa da, sigara ile İGM arasında kesin bir ilişki henüz kurulmamıştır (8,93,102,104) Mikrobiyolojik ajanlardan özellikle Corynebacterium türleri etiyolojide suçlanmıştır ancak Corynebacterium'un histolojik olarak zor gösterilmesi ve genellikle normal deri florası ile kontaminasyon düşündürmesi nedeniyle etiyolojide çok fazla incelenmemiştir (105). Taylor ve ark. yaptığı çalışmada Corynebacterium izole edilen hastalarda fistül gelişme sıklığının ve bilateral meme tutulumunun daha fazla olduğu görülmüştür (106,107).

2.4.6.1.2 Patogenez ve Histopatoloji

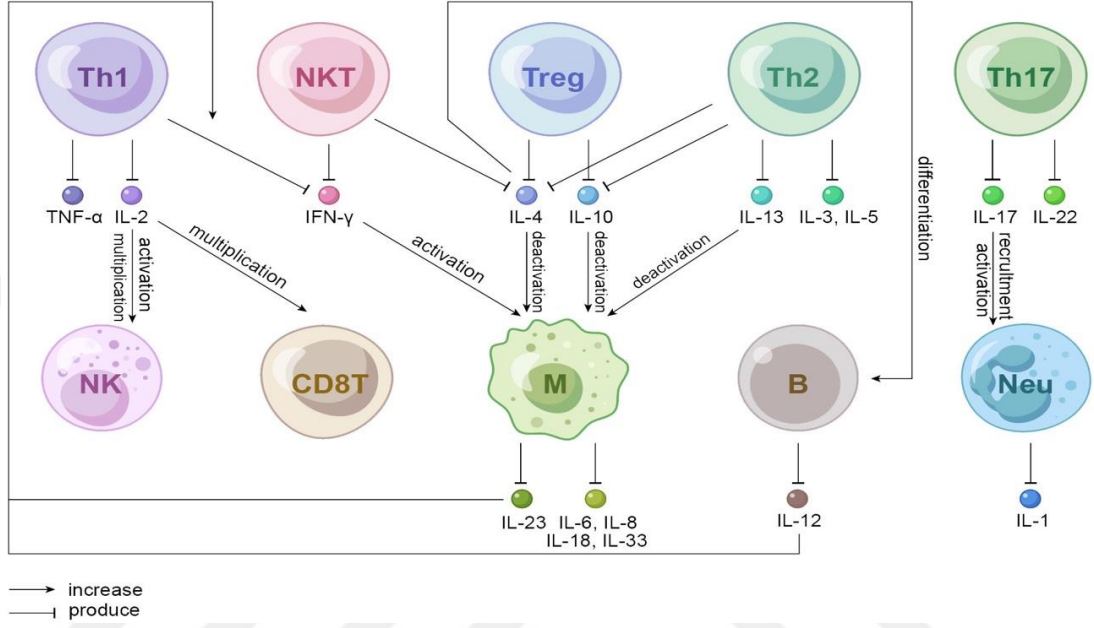
İGM'nin patogenezini sırasıyla; lokal travma, hormonal değişiklikler, otoimmünite, kimyasal iritanlar veya enfeksiyon nedeniyle duktal sekresyonların birikmesine bağlı olarak duktal epitelial örtünün zarar görmesi; lümeninden duktal içeriğin çevredeki lobüler bağ dokusuna sızması; duktal içeriğe karşı olan lokal inflamasyon; lenfositlerin ve makrofajların periduktal bölgelere göçü ve en sonunda nekrotik olmayan granülomların oluşumu ve lokal granülomatöz yanıt olarak açıklanabilir (108–110). (Şekil 15) Diğer bir görüş olarak, histopatolojik incelemede inflamatuvar hücrelerde lobüler dağılım izlenmesi nedeniyle, memenin histolojik elemanlarına karşı oluşmuş hücresel aracılı bir reaksiyon olabileceği düşünülmüş ve diğer otoimmün hastalıkların da eşlik ettiği olgular bildirilmiştir (3,111,112).



Şekil 15: Granülomatöz mastit immun patogenezini(109)

Sitokinler, hücrelerin büyümesini, farklılaşmasını, olgunlaşmasını ve yanıtlarını düzenler. Th1 hücreleri, Natural Killer (NK) hücrelerini aktive eden ve CD8T ile NK hücrelerini çoğaltan IL-2 üretir. Natural Killer T hücresi (NKT) ve Th1 hücreleri tarafından üretilen IFN- γ , makrofajları aktive eder. Makrofajlar, IL-23 dahil olmak üzere çeşitli interlökinler üretir; IL-23, Th1 hücrelerinden üretilen IFN- γ seviyesini artırır. IL-4 (NKT, Treg ve Th2 hücreleri tarafından üretilir), IL-10 (Treg ve

Th2 hücreleri tarafından üretilir) ve IL-13 (Th2 hücreleri tarafından üretilir) makrofajları inaktive eder. IL-4, ayrıca B hücrelerinin farklılaşmasını indükler. Th17 hücreleri tarafından üretilen IL-22, dokuların ve organların proliferasyonunu, yeniden şekillenmesini ve onarımını teşvik ederek konak savunma mekanizmasını sürdürür. IL-17, nötrofillerin aktivasyonu ve toplanmasına katılır. İGM’de yer alan otoimmün hücrelerin mekanik hipotez şeması aşağıdaki gibidir (109). (Şekil 16)

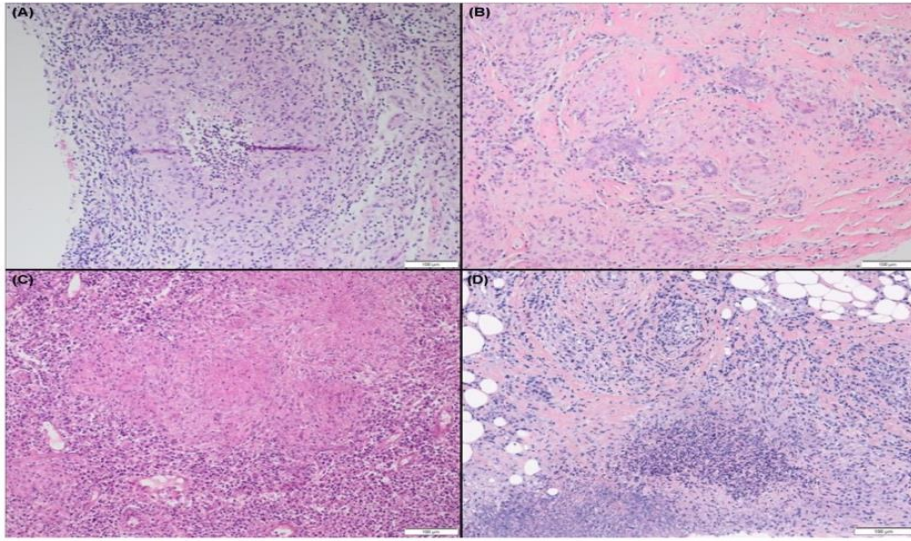


Şekil 16: İGM’de yer alan otoimmün hücrelerin mekanik hipotezi

Günümüzde İGM’nin otoimmün temellere dayandığına dair teori üzerinde oldukça fazla durulmaktadır. Literatürde kortikosteroid. ve immunsupresif tedavilere iyi yanıt vermesi, eritema nodosum veya artrit gibi meme dışı tutulumların eşlik ettiği hastaların bildirilmesi ve immünohistokimyasal çalışmalarda T-lenfosit baskınlığının gösterilmesi otoimmünite hipotezini desteklemektedir (3,94,111,113,114). Erhan ve ark’nın yaptıkları immünohistokimyasal bir çalışmada 18 vakanın 14’ünde T hücre baskınlığı tespit edilmiş ve bu bulgu duktal hasara karşı reaktif T hücre aracılı inflamasyon ve sentrilobüler granülomlarla ilerleyen otoimmün patofizyolojik bir süreç olarak yorumlanmıştır (115). Saydam ve ark.’nın 26 hasta üzerinde yaptığı başka bir çalışmada serum İL-22 ve İL-23 konsantrasyonları hasta grubunda yüksek bulunmuş; ve kontrol grubu ile arasında anlamlı farklılık göstermiştir (116).

Histolojik olarak granülomatöz mastit, epitelooid histiyositlerle ilişkili, lobüller etrafında merkezlenen nekrotik olmayan granülomlar ile tanımlanır. (şekil17-A). Meme kanseri ve enfeksiyöz hastalıklarda da granülomatöz paternler gösterilebilir. Kesin tanı için histopatolojik inceleme ve mikrobiyolojik araştırma gerektirmektedir.

Granülomatöz meme enfeksiyonları arasında en yaygın olanı kazeifikasyon nekrozuna yol açan tüberküloz mastitidir (şekil 17-C), bunu çeşitli enfeksiyonlar (Corynebacterium veya kedi tırmığı hastalığı) takip eder. Üçüncü bir etiyolojik grup olan sarkoidoz, Wegener polianjitis, Chron gibi otoimmün hastalıklarda ise lenfoplazmositik reaksiyon ve fibrozis ile lobül içeren, nekrotize olmayan epiteloïd ve dev hücreli granülomlar görülür (şekil 17-B). Ayrıca daha yakın dönemde tanımlanan IgG4 ile ilişkili hastalık, sistemik lupus eritematozus veya Sjögren sendromu gibi durumları da göz önünde bulundurup; bu nedenlerin hepsi dışlandıktan sonra İdiopatik Granülomatöz Mastit tanısı düşünülebilir (117).



Şekil 17: Farklı histolojik granülomatöz mastit örnekleri

(A) Polimorfonükleer nötrofil mikro apse ile idiyopatik granülomatöz mastit tanısına yol açan granülomatöz mastit; (B) Lenfoplazmasitik reaksiyon ve fibrozis ile lobülü içeren nekrotize olmayan epiteloïd ve dev hücreli granülomlar, meme sarkoidozu tanısına yol açar; (C) Kazeifikasyon nekrozu ile granülomatöz mastit, tüberküloz mastiti tanısına yol açar; (D) Akciğer ve cilt tutulumu olan granülomatöz polianjiitis vaskülitli 34 yaşındaki bir hastada nötrofil mikro apse ile granülomatöz mastit (Hematoksilin ve eozin boyaması, büyütme $\times 100$).

2.4.6.1.3 Klinik Bulgular

Genellikle tek taraflı, memenin herhangi bir kadranında görülebilse de sıklıkla üst dış kadranda, elle hissedilen çoğunlukla ağrılı veya ağrısız sert kitle olarak ortaya çıkar. Zaman zaman meme başı akıntısı, portakal kabuğu görünümü, eritem, meme başı çekilmesi, meme asimetrisi, akıntılı sinüsler gibi, memenin inflamatuvar

hastalıklarını ve meme kanserini taklit eden bir klinik gösterebilir. Kronikleşen vakalarda abse ve fistül oluşumu, ülserasyon, meme ve meme başı deformitesi görülebilir.(Şekil 18) Nadiren aksillada palpabl lenf nodları saptanabilir. Ateş gibi sistemik semptomlar genelde görülmez. Bilateral İGM'lerde nüks oranı daha yüksek olup, tek taraflı İGM'lere göre tıbbi tedavilere daha dirençlidir (95,101,109,115,118,119). Literatürde hastalığı evreleyerek tedavi optimizasyonu sağlamak amacıyla çeşitli sınıflandırmalar önerilmiştir. Türk Meme Hastalıkları Federasyonu, SENATURK ve Meme Cerrahisi Derneği'nin ortak değerlendirmesiyle 2024 yılında ulusal bir İGM çalıştayı düzenlenmiş ve bu çalıştayı bir sonucu olarak İGM Türkiye klinik sınıflaması olarak tanımlanan yeni bir sınıflama oluşturulmuştur (120) (Tablo 3).

TİP 1	< 2 cm lezyon ve/veya koleksiyon
TİP 2	Cilt inflamasyon bulgularına eşlik eden Tip 1 bulguları ya da >2 cm lezyon ve/veya koleksiyon
TİP3	Ciltte ülserasyon veya sinüs ile birlikte lezyonlar ve/veya sistemik bulguların varlığı (örn. Eritema Nodosum, poliartrit vs) ve/veya multipl odak
TİP 4	Nüks ve /veya tedaviye dirençli vakalar

Tablo 3: İGM Türkiye Çalıştayı Klinik sınıflama



Şekil 18: İdiyopatik Granülomatöz mastit tanılı hastaların klinik muayenesi

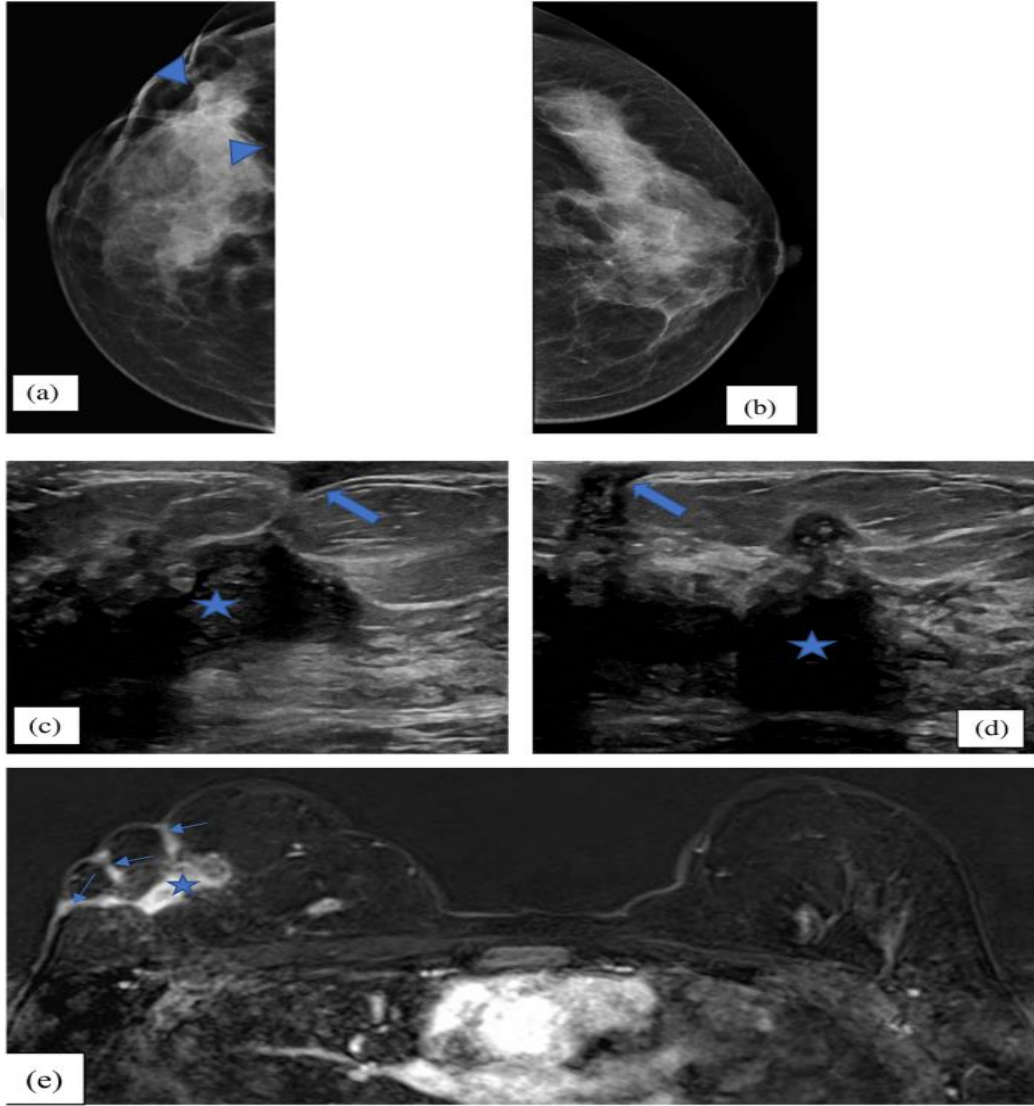
2.4.6.1.4 Tanı

İGM'nin kesin tanısı detaylı alınmış bir anamnez, klinik bulgular, görüntüleme yöntemleri ve histopatolojik örnekleme ile konulur. Genel olarak uzun süreli bir hastalık öyküsüne sahip hastaları, inflamatuvar meme kanseri başta olmak üzere diğer ayırıcı tanıları da göz önüne alarak tetkik etmek gerekir (121). Klinik ve radyolojik olarak benzer bulguları olması nedeniyle kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmalı, mikrobiyolojik inceleme ile de enfeksiyöz nedenler ekarte edilmelidir (118). İGM'nin radyolojik olarak değerlendirilmesi tanıdan çok takibinde tedaviye yanıtı değerlendirmek, nüks ya da başka odak gelişimini tespit etmektir. Meme Ultrasonografi (USG) tanı basamaklarında radyolojik yöntemler içinde ilk kullanılandır. Genç hastalarda yoğun meme parankimi nedeniyle Mammografinin (MMG) düşük duyarlılıkta olması, uygulama ve ulaşım kolaylığı nedeniyle USG en çok kullanılan tetkiktir. USG'de ciltte kalınlaşma, düzensiz sınırlı heterojen hipoekoik kitle ve kitleyle devamlılık gösteren hipoekoik tübüler uzantılar, diffüz artmış dansite, akustik gölgelenme veya parankimal distorsiyon izlenebilir. Bir ya da daha fazla loküle koleksiyon, apse kavitesi, bazen fistülün eşlik etmesi ya da aksiller bölgede reaktif lenfadenopati de saptanabilir (94,112,122).

Yoğun meme parankimi olan hastalarda MMG negatif olabilir ancak 35 yaş üstü kitlesel lezyon ile başvuran hastalarda USG ile birlikte istenmektedir. Bulgular tamamen normal olabileceği gibi İGM'e spesifik de değildir, malignite ile benzerlik gösterebilir. En sık kitle olmadan cilt kalınlaşması, spiküler uzanımları olan, genellikle maligniteden farklı olarak mikrokalsifikasyon içermeyen ve parankimal distorsiyona neden olmamış fokal asimetric dansite artışları şeklinde görülür(4,5,94)

Manyetik rezonans görüntüleme (MRG), granümatöz mastitli hastaların değerlendirilmesinde, özellikle ileri, agresif veya tedaviye dirençli hastalık durumlarında mamografi ve ultrasona ek olarak yararlı bir yöntemdir. MRG bulguları inflamasyonun şiddetine bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Her ne kadar yapılan çalışmalarda granümatöz mastit lezyonlarının malignitelerden net olarak ayırt edilemediği bildirilse de hastalığın yaygınlığı ve karşı memenin tutulumu açısından en iyi tahmini yapmamızı sağlar (121,123) MRG'de malignite gibi düzensiz sınırları olan, heterojen şekilde kontrastlanan fokal kitleler olarak görülür. İleri vakalarda ise,

apselerle uyumlu olarak T2 sekanslarda hiperintens, periferik olarak kontrastlanan kitleler, T1 sekanslarda sıvı dansitesinde izointens görünüm izlenebilir. Dinamik kontrastlı MRG, lezyonun vasküler yapısını ortaya çıkarma yeteneği ile benign neoplastik lezyonları malign lezyonlardan ayırt edebilir ancak malign bir lezyon ile inflamatuvar bir lezyonu ayırt edemez. Klinik olarak gereklilik halinde tanı ve ayırıcı tanılarda diğer modalitelerle birlikte görüntüleme yöntemi olarak kullanılabilir (122,124). (Şekil 19)



Şekil 19: Granülomatöz mastitli bir hastanın radyolojik bulguları.

(a, b) Mamogram görüntüleri, sağ memenin dış kısmında cilt retraksiyonu ile birlikte bozulma ve fokal asimetri (mavi ok başları) göstermektedir. (c, d) Aynı hastaya ait iki ardışık ultrason görüntüsü, deri ile bağlantılı sinüs yolları olan düzensiz bir apseyi

(mavi yıldız) göstermektedir. (e)İlgili MRG, sinüs yollarıyla ilişkili ve cilt retraksiyonu ile bağlantılı apsenin varlığını doğrulamaktadır (122).

2.4.6.1.5 Tedavi

İdiyopatik Granülomatöz Mastitin ilk tanımlanmasından bu yana 52 yıl geçmesine rağmen standart bir tedavi protokolü hakkında görüş birliği mevcut değildir. Literatürdeki çalışmalar çeşitli değişkenlerin olduğu küçük hasta gruplarını içermekte ve tedavi seçenekleri klinik izlemde radikal cerrahi rezeksiyona kadar geniş bir yelpazede seyretmektedir. Tüm bu tedavi algoritmaları optimal olarak uygulansa bile %20-50 arasında tedaviye yanıtızlık veya nüks görülebilmektedir. Tedaviye başlamadan önce ayırıcı tanıda mutlaka malignite, tüberküloz mastiti ya da diğer granülomatöz mastit yapabilecek hastalık ekartasyonları yapılmalı histopatolojik olarak İGM tanısı konulan hastalara kliniğinin şiddetine göre uygun tedavi protokolü uygulanmalıdır (125,126).

Davis ve ark. 2019 yılında yayınladıkları 120 hastayı içeren retrospektif çalışmasında İGM'nin sadece drenajla immünsupresif ajan kullanılmadan tedavi edilebileceğini savunmuşlardır ve ortalama 5,1 aylık bir sürenin sonunda bulguların spontan regrese olduklarını; bunlardan 19 (%16) hastanın nüks ettiğini bildirmişlerdir. Nitekim İGM hastalığının tedavisinde medikal tedavinin gereksiz olduğu, cerrahi tedavinin sadece sıvı birikimi olduğunda drenajla sınırlı kalması gerektiği ve destek bakımı, hasta eğitimi, hastanın tedaviye ikna edilmesi ve yakın takibin İGM tedavisinde iyi bir yönetim şekli olabileceğini savunmuşlardır (127). Çetinkaya ve ark. ise 2021 yılında yayınladıkları çalışmasında 118 İGM hastasının %42,4'ünde bu yolu izlemiş, tam remisyona görmüş ve sadece 1 hastada rekürrens oluşmuştur (128).

Birçok olguda İGM tanısı koyulmadan önce eşlik eden enfeksiyon bulguları nedeniyle antibiyotik kullanım öyküsü ya da apse var ise drenaj öyküsü bulunmaktadır. Apseler veya ikincil enfeksiyonlarla komplike hale gelmiş olan İGM tablosunda, apse mevcut ise drenaj ve uygun antibiyoterapi ve non-steroid anti inflamatuvar (NSAİD) ilaçlar genellikle komplikasyonun gerilemesine yardımcı olur (129). Ampirik tedavi olarak amoksisilin-klavulanat(875mg, günde 2 kez), alternatif olarak ise dikloksasilin(500mg, günde 4 kez) veya sefalekssin(500mg, günde 4 kez) uygulanabilir. Eğer anaerobik mikroorganizmalardan şüpheleniliyorsa metronidazol

(500mg, günde 3 kez) tedaviye ek olarak uygulanabilir. MRSA enfeksiyonu riski yüksek ise trimetoprim-sulfametoksazol veya doksisiklin(100mg, günde 2 kez) uygun tedavi rejimidir. Beta laktam hipersensitivitesi mevcut ise klindamisin(300-450mg, günde 3 kez) uygulanabilir. Yalnızca Corynebacterium üremesi mevcut ise; doksisiklin(100mg, günde 2 kez), yanıtızsızsa linezolid(600mg, günde 2 kez) uygulanması önerilmektedir. Antibiyoterapi seçiminde varsa kültür üremesi ve duyarlılık testleri de dikkate alınmalıdır (7,61).

Patogenezinde birçok enfektif mikroorganizmalar rol oynayabilir ve bunların bir kısmı atipik mikroorganizmalar olup, standart kültür koşullarında izole edilmesi zordur. Rifampisin, çoğu Gram-pozitif ve birçok Gram-negatif bakterinin büyümesini, ayrıca İGM'nin patogenezinde yer alabilecek atipik Mycobacterium türlerini de inhibe eder. Bu nedenle, Rifampisin Corynebacterium enfeksiyonu olan ya da olmayan İGM hastalarında, hastalığın tüm evrelerinde kullanılabilir. Farouk ve ark. İGM tanısı konulan 30 hastayı içeren prospektif bir çalışmada, rifampisin tedavi rejiminin etkinliğini başarıyla kanıtlamışlardır. Çalışmada, hastalara 300 mg rifampisin günde iki kez uygulanmış ve bu tedavi 6-9 ay süreyle devam etmiştir. Tüm hastalarda, hastalığın tüm evrelerinde tam klinik ve ultrasonografik yanıt elde edilmiştir. Ortalama 15,5 ay takip süresinde hiçbir nüks, cerrahi eksizyon veya kortikosteroid kullanımına ihtiyaç duyulmamıştır (130) .

1980 yılında DeHertogh ve arkadaşları ilk kez sistemik kortikosteroidleri nüks eden veya tedaviye dirençli vakalarda kullanmış ve başarılı sonuçlar bildirmiştir (9). Başlarda 60 mg/gün steroid ile başlanıp birkaç hafta içinde kademeli olarak azaltılıp kullanılsa da ilerleyen çalışmalarda yan etkilerinin fazla olması nedeniyle 0.5mg/kg/gün veya 25mg/gün gibi daha düşük dozlarda kullanılmış ve yine başarılı sonuçlar elde edilmiştir. Erözgen ve ark. standart tedavi dozlarının günde iki kez 16 mg prednizolon olduğunu ve bu dozu 2 hafta boyunca uyguladıklarını, ardından dozu yavaş yavaş azalttıklarını ve tedaviyi 2 ay sonra sonlandırdıklarını bildirmiş, 25 İGM hastasının yalnızca birinde 11 ay sonra nüks meydana gelmiştir. Ancak çalışmadaki hastalara steroid tedavisi öncesi apse drenajı veya cerrahi eksizyon uygulamışlardır (131).

Klinik bulguları daha hafif olan veya sistemik steroid tedavisi uygulanamayan hastalara günde 2 kez etkilenen bölgeye uygulanan topikal kortikosteroid ile de başarılı sonuçlar elde edilmiştir (132–134) İlk kez 2012 yılında Munot ve ark. (135) tarafından 4 vakalılık bir seride intralezyoner steroid tedavisinden söz edilmiş, sonraki yıllarda birçok çalışmada intralezyoner steroid enjeksiyonunun hastalık süresini kısalttığı ve iyileşmede etkili olabileceği düşünülmüştür (133,136) Toktaş ve arkadaşlarının 78 hastalık çalışmasında lokal steroid uygulanan grubun oral steroid tedavisi alan gruba göre daha düşük oranlarda nüks ve daha düşük oranlarda cerrahi işlem gerekliliği olduğu saptanmıştır (137). Steroid tedavisi uygulanan hastalarda genellikle ortalama 4 haftalık bir tedavi sonrasında eritem ve ağrı şikayetleri gerilemektedir. Bu süreçte ortalama 8-12 haftalık tedavi protokolü boyunca steroid dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir (138).

Velidedeoglu ve ark.'nın literatürdeki geniş hasta sayısı ve uzun takip süresini içeren çalışmalardan olan serisinde toplam 152 hastanın 32'si (%21) bekle-gör yöntemi ile iyileşirken, 14'ü (%9) antibiyotiklere yanıt vermiş, 65'i (%43) kortikosteroid tedavisi, 20'si (%13) tüberküloz tedavisi almış, 16'sına (%11) eksizyon uygulanmış ve 5'i (%3) nonsteroid antiinflatuar ilaçlara yanıt vermiştir. 51 hastada (%33) nüks görülürken; bunlardan 30'u ikinci basamak tedavi ile, 16'sı eksizyon ile ve 5'i de gözlemlenerek iyileşmiştir. Çalışmada uygulanan steroid tedavi protokolü günlük 0.5 mg/kg başlangıç dozu ile 6 hafta boyunca oral prednizolon kullanımını içermiştir. Bu doz, altıncı hafta itibarıyla kısmi veya tam yanıt elde edilirse haftada 5 mg azaltılmıştır. Ancak, doz azaltma sürecinde kitle ilerleme gösterirse daha yüksek bir doza geri dönmüşlerdir (139)

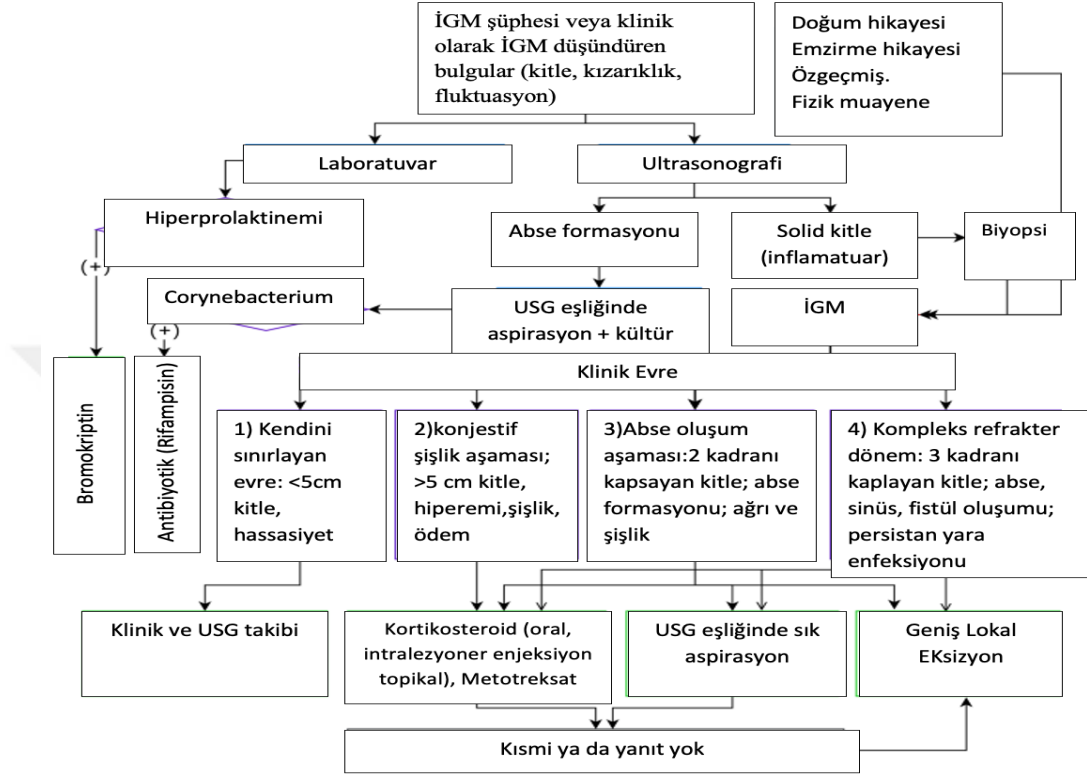
Steroid tedavisine yanıtız ya da doz azaltılırken semptomların yeniden alevlenmesi durumu gözlenirse hastalarda ayırıcı tanıya yönelik yapılmış testleri negatif olsa bile izole edilemeyen atipik mikobakterilere yönelik Anti-Tbc ilaçların, immünsupresyon yapan ajanlar ve cerrahi tedaviler gibi daha radikal seçenekler öncesinde denenmesi gerektiği konusunda yapılmış olumlu sonuçlanan çalışmalar bulunmaktadır (140). Son zamanlarda Metotreksat (MTX) kullanımı da yaygınlaşmış ve tedaviye eklendiğinde steroid dozunun azaltılmasına paralel olarak yan etkilerin azaldığı birçok çalışmada ileri sürülmüştür. Azatiyoprin (AZA) ise MTX'e tolerans göstermeyen hastalar için bir alternatif olarak görülebilir. Her iki ilaç da inflamatuvar

süreci düzenler ve ileri komplikasyonları önler. AZA immünsupresif bir ajan olarak otoantikor oluşumunu baskılar, T, B ve Natural-killer hücrelerinde azalmaya neden olarak hem hücresel hem de humoral bağışıklığı etkiler. Metotreksat genellikle diğer tedavilerle kombinasyon halinde, 7.5–15 mg doz aralığında ve 6-24 ay süreyle kullanılmıştır. MTX; folik asit analogu olan Dihidrofolat redüktazı reversible inhibe eder; bu sebeple hastalara haftada iki doz folik asit ile birlikte verilmelidir. Üreme çağındaki kadınlar için MTX kullanımı sırasında doğum kontrolü sağlanmalı, alopesi gelişebileceği unutulmamalıdır. Tedavi sırasında karaciğer ve böbrek fonksiyonlarının bozulması, kemik iliği baskılanması, interstisyel pnömoni, folik asit eksikliği ve gastrointestinal reaksiyonlar gibi yan etkiler yakından izlenmelidir (141) Literatürde diğer tedavilerle kombinasyon halinde kullanılsa da Kundaktepe ve ark.'nın 64 hastalık çalışmasında monoterapi olarak uygulanmış ve %81 oranında hastalarda tam iyileşme gözlenmiş gelecekte birinci basamak tedavi için ilk tercih olabileceğini belirtmiştir (142).

Sistemik ozon tedavisi alternatif tedavi metotları içerisinde bilimselliği kanıtlanmış tedavi modalitelerindedir. Ozon terapi, tüm otoimmün ve enflamatuar hastalıklarda kullanılabilen, kişinin kendisinden alınan kanın ozonlanması ve kişiye yeniden uygulanmasını içeren, tamamen fizyolojik bir tedavi biçimidir. Seanslar halinde uygulanır ve doz ayarlaması hastaya göre planlanır. Cabioğlu ve ark.'nın çalışmasında dirençli İGM hastalarında tam yanıt oranını arttırmış ve steroid tedavisinin de süresini kısaltmıştır (143). Geleneksel çin tıbbında otoimmün hastalıklarda sıklıkla kullanılan zerdeçal kökü, karahindiba otu, alıç yaprağı, poria mantarı gibi bitkiler de İGM hastalarında denenmiş ve kür oranını arttırdığını ve tedavi süresini anlamlı derecede kısalttığını tespit etmişlerdir (144)

Yavaş yara iyileşme süreci, medikal tedavi seçenekleriyle karşılaştırıldığında nüks ve tedavi yanıtlarında belirgin üstünlüğü olmaması ve oluşabilecek skar ya da fistül sebebiyle cerrahi eksizyon ilk planda önerilmez. Medikal olarak hastalığın kontrol altına alınmadığı veya başlangıçtan itibaren ağır klinik bulgularla (tekrarlayan abse, fistül) seyreden ya da malignite ekarte edilemeyen olgularda cerrahi kaçınılmaz ve definitif tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir (104). Çeşitli dozlarda ve çeşitli kombine yöntemlerle tedavi edilmeye çalışılan bu hastalıkta rutin bir doz ve algoritmanın olmaması en büyük handikaptır. Bu nedenle tedavi klinik

duruma göre bireyselleştirilmeli, tedavi modaliteleri kombine edilmeli ve tedavilerin birbirlerini tamamlayıcı etkisinden faydalanılmalıdır. 2021 yılında Yuan ve ark. yayınladıkları uluslararası multidisipliner consensusa göre klinik yönetim algoritması şeklindeki gibidir (108) (Şekil 20).



Şekil 20: İGM klinik yönetim algoritması

2.5 DNA Hasarı ve Oksidatif Stres

2.5.1 Serbest Radikaller ve Oksidatif Metabolizma

Atomların son yörüngesinde eşleşmemiş elektronu bulunan ve diğer moleküllerle etkileşime girerek onların yapısında değişiklik yapan moleküllere "serbest radikal" ya da "oksidan molekül" denir (145). Atomlar en dış orbitalleri tam dolu ya da boşken kararlı formdadırlar. Ancak, serbest radikallerin eşleşmemiş elektronları olduğu için bunlar reaktif ve kararsızdır. Kimyasal formüllerde serbest radikaller, sağ üst köşeye konulan bir nokta ile gösterilir. Oksijen molekülü (O₂) doğal olarak O₂ şeklinde bulunmaktadır ve stabil değildir. O₂ bir elektron aldığı zaman süperoksit radikali oluşur ve eşleşmemiş bir elektronu olduğundan kararsızlaşarak

oksitleyici veya indirgeyici olabilir (146). Serbest radikaller, bazlarda ve deoksiribozlarda kırılmalar ve hasarlar oluşturur. Kısa ömürlü olsalar da çok tahrip edicidirler. DNA zincirinde kırılmalara yol açarak mutasyon, malign değişim ve hücre toksisitesine neden olabilirler. En önemli serbest oksijen radikalleri O_2^- (süperoksit) radikali, H_2O_2 (hidrojen peroksit), OH^- (hidroksil radikali) ve singlet oksijendir. Bunların dışında $HOCl$ (hipoklorid), ROO (peroksil radikali), $RCOO$ (organik peroksit radikali) gibi reaktif oksijen türevleri de mevcuttur (147).

Oksidanları oluşturan kaynaklar endojen ve eksojen olarak sınıflandırılır. Endojen kaynaklar; mitokondriyal elektron transport zinciri, sitokrom P 450, fagositik hücreler, sitokrom b5, ksantin oksidaz, triptofan dioksijenaz, lipooksijenaz, prostoglandin sentetaz, hemoglobin, flavoproteinler, lipid peroksidasyonu, ve oto-oksidasyon reaksiyonlarıdır. Eksojen kaynaklar ise; sigara, pestisitler, çözücüler, petrokimya ürünleri, ilaçlar, alkol, güneş ışınları, X-ışınları ve strestir (145,147)

2.5.2 Serbest Radikallerin Biyolojik Etkileri

Serbest radikaller hücrel lipit, protein ve DNA'da çeşitli derecelerde hasara neden olabilmektedir. Oksijen endoplazmik retikulumda, mitokondride, plazma membranında, peroksizomlarda ve sitozollerde oksidatif enzimler tarafından süperoksit anyonuna dönüştürülmektedir. Oluşan süperoksit anyonları, süperoksit dismutaz (SOD) enzimi ile hidrojen peroksite dönüştürülmektedir. Cu^{+2}/Fe^{+2} ile katalize olan Fenton reaksiyonu yoluyla hidroksil radikalleri oluşmaktadır. Burada ayrıca süperoksit anyonları, Fe^{+3} 'ün Fe^{+2} 'ye indirgenmesini katalize eder ve Fenton reaksiyonu sayesinde hidroksil oluşumuna katkıda bulunurlar (147)

Reaktif oksijen türleri (ROT)'nin biyolojik sistemlerde hem yararlı hem zararlı etkileri vardır. Yararlı etkilerine örnek olarak enfeksiyöz ajanlara karşı defans oluşturması, hücrel sinyal sisteminde rol oynaması ve düşük konsantrasyonlarda mitojenik yanıtı uyarması gösterilebilir. Buna karşın, yüksek konsantrasyonlarda ROT'lar; lipidler, membranlar, proteinler ve nükleik asitler dahil olmak üzere hücre yapılarına önemli ölçüde hasar verebilirler. Hücre membranlarında lipid serbest radikalleri (L) ve lipid peroksit radikallerinin (LOO) oluşması, reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu hücre hasarının önemli bir özelliği olarak kabul edilir.

Lipit peroksidasyonu, serbest radikallerin yağ asitlerinden hidrojen atomunu çıkarmak için yaptıkları atakla başlamakta ve zincir reaksiyonu şeklinde ilerlemektedir. Lipit peroksidasyonu ile meydana gelen membran hasarı geri dönüşümsüzdür (148)

Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Aterogenez, amfizem/bronşit, Parkinson hastalığı, Duchenne tipi kas distrofi, gebelik preeklampsis, serviks kanseri, alkolik karaciğer hastalığı, hemodiyaliz hastaları, diabetes mellitus, akut renal yetmezlik, Down sendromu, yaşlanma, serebrovasküler bozukluklar, iskemi/reperfüzyon injürisi gibi durumlarda serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarı söz konusudur (149)

2.5.3 Antioksidan Sistemler

ROT' ların zararlı etkileri enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından dengelenmektedir. Ancak hücrelerin antioksidan savunma sisteminin varlığına rağmen oksidatif hasar yaşam döngüsü boyunca birikir. DNA, lipitler ve proteinlere karşı oluşan bu radikal aracılı hasarın yaşa bağlı hastalıkların oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir (150). Antioksidan moleküller, vücut tarafından üretilen endojen kaynaklı ya da dış ortamdan gıdalar ile alınabilen ekzojen kaynaklı da olabilen, oluşan serbest radikallere ve oksidan moleküllere bir elektron vermesi sayesinde radikalın hasarını engelleyen kararlı bir yapıdırlar. Antioksidan savunma mekanizması ile oksidan ve radikallerin miktarı oksidatif dengede ise organizma sağlıklıdır denilebilir. Bu dengenin bozulması durumunda ise "oksidatif stres" ortaya çıkar (13,151)

Endojen antioksidanlar, enzim olarak görev yapanlar ve enzim olmayan antioksidanlar olarak iki grupta incelenmektedir. Enzim olan antioksidanlar, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPx), katalaz (CAT), glutatyon transferaz (GST), glutatyon redüktaz ve mitokondrial oksidaz sistemidir. Enzim olmayanlar ise, bilirubin, albumin, ürik asit, alfa tokoferol, askorbik asit, seruloplazmin, transferrin, ferritin ve glutatyon gibi maddelerdir. Bunlar oksijen radikallerine karşı ilk savunma sistemini oluşturmaktadırlar. (Tablo 4.1) Ekzojen antioksidan olarak da allopurinol, folik asit, B12, B2, B5, C vitamini, E vitamini, flavinoidler, asetilsistein, mannitol,

adenozin, kalsiyum kanal blokerleri, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar ve demir şelatörleri sayılabilir (149). (Tablo 4.2)

ENDOJEN ANTIÖKSİDANLAR		
ENZİMATİK ANTIÖKSİDANLAR	NONENZİMATİK ANTIÖKSİDANLAR	
Süperoksit dismutaz (SOD)	Glutasyon	Koenzim Q 10
Katalaz (CAT)	Melatonin	Selenyum
Glutasyon peroksidaz (GPx)	Ürik asit	α -lipoik asit
Glutasyon redüktaz (GR)	Bilirubin	Transferrin
	Albümin	Seruloplazmin

Tablo 4.1: Endojen Antioksidanlar

EKSOJEN ANTIÖKSİDANLAR	
VİTAMİN EKSOJEN ANTIÖKSİDANLAR	İLAC OLARAK KULLANILAN EKSOJEN ANTIÖKSİDANLAR
α -Tokoferol (Vitamin E)	Ksantin oksidaz inhibitörleri (allopürinol, oksipürinol, pterin aldehit, tungsten)
β -karoten (Vitamin A)	NADPH oksidaz inhibitörleri (adenozin, lokal anestezikler, kalsiyum kanal blokerleri, nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar)
Askorbik asit (Vitamin C)	Rekombinant süperoksit dismutaz
Folik asit (Vitamin B9)	Trolox-C (vitamin E analogu)
	Endojen antioksidan aktiviteyi artıranlar (GPx aktivitesini artıran ebselen ve asetilsistein)
	Nonenzimatik serbest radikal toplayıcılar (mannitol, albümin)
	Demir redoks döngüsü inhibitörleri (desferroksamin)
	Nötrofil adezyon inhibitörleri
	Sitokinler (TNF ve IL-1)
	Barbitüratlar
	Demir şelatörleri

Tablo 4.2. Ekzojen Antioksidanlar

2.5.4 Oksidatif Stres, DNA Hasarı ve Ölçümü

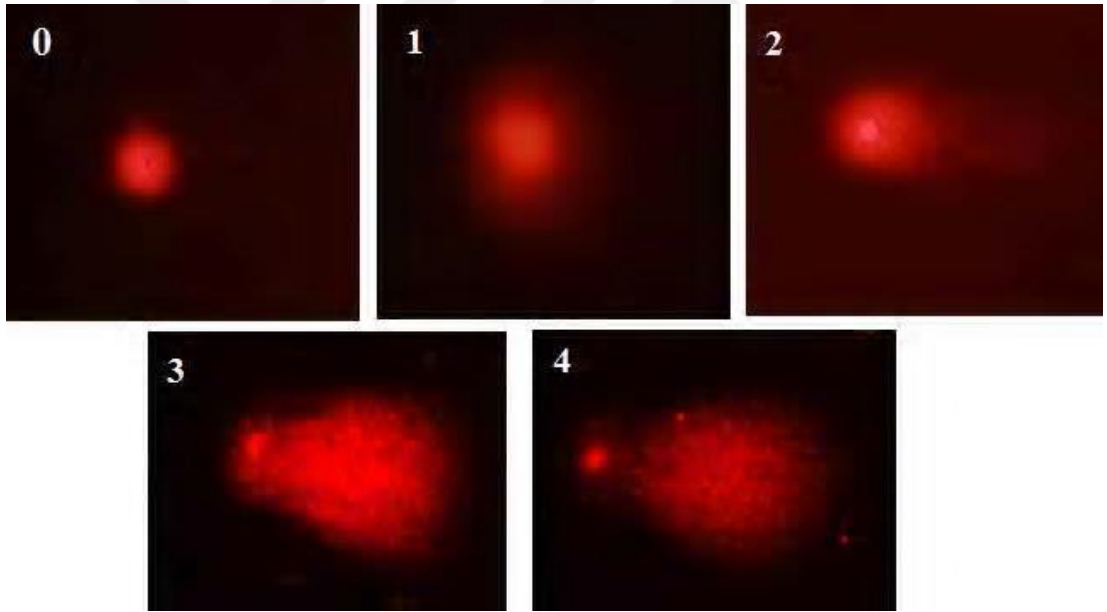
Bir insan hücresinin günde yaklaşık 150.000 kez hidroksil radikalleri (OH^\ominus) ve diğer serbest radikallerden kaynaklanan oksidatif saldırılara maruz kaldığı düşünülmektedir. Vücut, bu radikalleri antioksidan mekanizmalarla dengelemeye çalışır. Oksidatif stres, çok fazla oksidan madde maruziyeti veya antioksidan sistemlerin yetersiz kalması şeklinde ifade edilebilir. Oksidatif hasarın irreversibl şekilde birikimi; hücre, doku ve organ düzeyinde yapısal ve fonksiyonel bozukluklara neden olabilir (152). Deoksiribonükleik Asit (DNA), organizmaların genetik bilgilerini gelecek kuşaklara taşıyarak devamlılığı sağlayan ve birçok reaktif molekülün etkilemesiyle kolay hasar alabilen bir biyomoleküldür. Hidroksil radikallerinin, DNA molekülünün tüm bileşenleriyle etkileşime girerek hem deoksiriboz hem de bazlara zarar verdiği bilinmektedir. Oksidatif hasarın genetik materyalde neden olduğu değişiklikler, mutasyon, kanser gelişimi ve yaşlanmanın ilk adımlarını oluşturur (153).

Organizmada normal şartlarda oluşan düşük düzeylerde oksidatif DNA hasarı, DNA onarım enzimleri sayesinde minimal hata riski ile etkin bir şekilde onarılabilir. Ancak DNA onarım enzimleri ve DNA polimerazın oksidatif stres altında hasarlanmaları doğru replikasyon ve transkripsiyon olasılığını azaltmaktadır. Onarım tamamlanıncaya kadar, hücreler bölünmelerini genellikle durdurarak kendilerini korumaktadırlar (154).

Serbest radikallerin kansere yol açan hasarları birçok kanser hücresinde gözlenmiştir. Reaktif oksijen türlerinin (ROT) neden olduğu DNA hasarı, tek veya çift sarmallı DNA kırıkları, pürin ve pirimidin bazlarında ya da deoksiribozda değişiklikler ve DNA'da çapraz bağlanmalar gibi sorunlara yol açar. Bu hasar, kansere yatkınlık yaratan genomik dengesizlik, transkripsiyonun durması veya uyarılması, sinyal iletim yollarının aktive edilmesi ve DNA'nın çoğaltılması sırasında hatalara neden olabilir (145).

Hasar, DNA molekülünün fiziksel ve kimyasal yapısındaki değişikliklerle ya da çevresel etkenlerle oluşur. DNA hasarı kromozom anomalilerine ve mutasyona neden olur (155) DNA hasarının doğru ve hassas bir şekilde ölçülebilmesi için çeşitli teknikler kullanılabilmektedir. Bu yöntemlerden biri de Tek Hücre Jel Elektrofrezisi

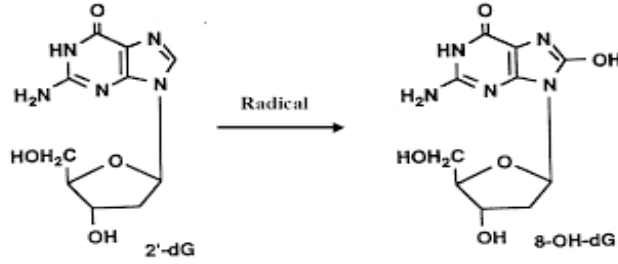
(SCGE), diğ er adıyla ‘‘Comet Assay Yöntemi’’dir. Bu teknik; birçok canlı çeşidinde DNA hasarını belirlemek için kullanılan non-invaziv, hızlı, hassas ve basit floresan bir mikroskopik yöntemdir. Alkali pH’da farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yükü e sahip DNA moleküllerinin elektriksel alanda farklı göç etmeleri esasına dayanmaktadır. Tek hücreler veya çekirdekçikler agarozta yerleştirilir ve lizisten sonra zarar görmemiş DNA’lar taşınma sırasında comet (kuyruk) oluşturmazlar. Oysa DNA fragmente olmuşsa fragmentler (nükleik asitler) farklı moleküler ağırlıklarına ve farklı elektrik yüklerine sahip olacaklarından elektriksel alanda farklı hızlarda hareket ederek kuyruk şeklinde bir görüntü oluştururlar. Negatif yüklü DNA anoda doğru hareket eder ve ekstrüzyon uzunluğu, hasarın göstergesi olan DNA süper sarmalının gevşekliğinin artmasını gösterir. (Şekil 21) Comet Assay yöntemi; apoptozis, yaşlanma, klinik ve genetik toksikoloji, oksidatif stres, antioksidan çalışmalarında tercih edilmektedir (15,155).



Şekil 21: Comet Assay Jel Elektroforezinde kategorize edilmiş hasarlı DNA görüntüleri

0.derecede hasarsız dairesel şekilde olan hiç kuyruk oluşturmamış DNA’lar, 1.derecede çok az hasarlı DNA’lar, 2. derecede az hasarlı DNA’lar, 3.derecede hasarlı DNA’lar, 4.derecede ise çok hasarlı DNA (Collins 2004; Bowden ve diğ. 2003; Hellman ve diğ., 1995) Bilgisayar ile görüntü analizi, mikroskoba yerleştirilen dijital kamera sistemi ile otomatik yapılır. Teknolojik analiz programlarında; Her preparattan 40X’de rastgele 100 Comet sayılır ve 0-4 arasında sınıflandırılarak her sınıftan Comet sayısı tespit edilir. DNA hasarını tespit etmek için elde edilen değerler formüle edilirler.

Reaktif Oksijen radikalleri DNA'da 20'nin üzerinde oksidatif baz hasar ürünü meydana getirmektedir. Hasara uğrayan bazlar arasında en sık karşılaşılan ve mutajenitesi en iyi bilinen 8-Hidroksideoksiguanozin (8-OHdG)'dir (156). DNA'daki oksidatif hasarın doğrudan göstergesi olarak kabul edilmekte olan 8-OHdG düzeyi, lökositlerde veya idrarda ölçülebilmektedir. Reaktif oksijen metabolitlerinin artmasına sebep olan tüm etkenler, 8-OHdG oluşumuna yani oksidatif DNA hasarına katkıda bulunur (16). (Şekil 22).



Şekil 22: 8- Hidroksi- 2'Deoksiguanozin (8-OHdG)'in Oluşumu

2.5.4.1 Total Antioksidan Seviye (TAS)

Birçok oksidan ve antioksidan molekülün serum veya plazma düzeylerini ölçen çeşitli analitik yöntemler bulunmaktadır. Ancak bu moleküllerin ayrı ayrı ölçülmesi hem zaman alıcı hem de zordur. Ayrıca bu moleküller plazmada etkileşim halinde olmaları nedeni ile tek başına yaptıkları etkinin toplamından daha fazla etki oluşturmaktadırlar. Bu sebeple Total Antioksidan Seviyesinin (TAS) ölçümü, antioksidanların tek tek ölçümünden daha değerli bilgiler vermektedir (157).

2.5.4.2 Total Oksidan Seviye (TOS)

Oksidan türlerinin oksidatif etkilerinin aditif olması da göz önünde bulundurularak Erel O. tarafından tüm oksidanların durumunu yansıtan yeni bir yöntem geliştirilmiştir. Tam otomatik ve kolorimetrik olan bu yöntem ile in vitro TOS ölçümü yapılabilmektedir (158)

2.5.4.3 Oksidatif stres indeksi (OSİ)

Organizmadaki oksidan/antioksidan dengesini gösterir. TOS değerleri TAS değerlerine oranlanarak bulunur ve oksidatif stresin derecesinin göstergesi olarak kullanılır.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 Etik Kurul Onamı

16.10.2023 tarihinde, E.126508 sayılı klinik araştırmalar için etik kurul onayı, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alındı. (Ek-1)

3.2 Hasta ve Kontrol Grubu Seçimi

Çalışmaya Ekim 2023 – Ekim 2024 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Granüloamatöz mastit polikliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak kanıtlanmış granüloamatöz mastit tanısı alan, etiyolojide neden bulunamayarak idiyopatik olarak değerlendirilen, son 6 ayda hiç kortikosteroid ya da immunsupresif tedavi almamış 28 hasta ve yaşları hasta grubuna benzer 27 sağlıklı kadın dahil edildi. Tüm hastalara ve kontrol grubundaki bireylere çalışma hakkında detaylı sözlü bilgi verilmesinin ardından aydınlatılmış onam okutuldu ve imzalatıldı.

3.2.1 Dahil Edilme Kriterleri

1. 18 yaş ve üstü kadın cinsiyette olması
2. Bezmialem Vakıf Üniversitesi ve İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Hastanesinde 2023-2024 yılları arasında hasta grubunu oluşturacak olanların meme biyopsi sonuçlarında granüloamatöz mastit ile uyumlu sonuç gelmesi ve granüloamatöz mastit için herhangi bir etiyolojik neden bulunmamış olması,
3. İdiyopatik Granüloamatöz mastit için aktif olarak lokal ya da sistemik kortikosteroid veya immunsupresif ilaç kullanmamış olması,
4. Gönderilen doku veya aspirasyon materyal kültüründe , tüberkülöz ve mantar kültüründe üreme olmaması

3.2.2 Dışlanma Kriterleri

1. 18 yaş altında ve erkek cinsiyet olması

2. Hasta grubunu oluşturacak olanların meme biyopsi sonucunun granüloamatöz mastit olmaması veya etiyolojik olarak başka bir sebep bulunması
3. Gönderilen doku veya aspirasyon materyal kültüründe , tüberküloz ve mantar kültüründe üreme olması
4. Kronik otoimmün bir hastalığa bağlı aktif olarak antiinflamatuvar tedavi alıyor olması
5. Malignite tanılı hastalar
6. Hiperprolaktinemisi olan hastalar
7. Tüberküloz Mastiti olan hastalar

3.3 Kan örneklerinin alınması ve saklanması

Kliniğimizde ve İstanbul Üniversitesi- Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesinde İGM hastalarından poliklinik başvurusu sırasında alınan rutin kanlara ek olarak steril koşullarda bir adet EDTA'lı tüpe 10cc venöz kan alınarak laboratuvara getirildi. Santrifüj öncesi bu venöz kanın 250 µL'si ayrı bir ependorfa aktarılıp DNA hasarı çalışılması için -80°C de saklandı. EDTA'lı tüpte kalan kan 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrıldı ve biyokimyasal testler çalışılncaya kadar -80°C de depo edildi. Ayrıca, hastalardan 8-OHdG analizi için alınan idrar örnekleri de ependorfa aktarılıp deney gününe kadar -80°C de saklandı. Bu kan ve idrar örneklerinden mononükleer DNA hasarı, total antioksidan seviye (TAS) ve total oksidan seviye (TOS) analizleri yapıldı. Oksidatif stres indeksi (OSİ) hesaplandı.

3.4 Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar

1. Tris HCl (1 kg)
2. 1X steril PBS (buffered saline) 500ML, gibco
3. Tris Buffered Saline (TBS) (100ml)
4. Ethidium bromide solution 10 mg/mL in H₂O (10ml)
5. Agorose (100gr)
6. Low melting temperture agarose (10gr)
7. Disodium EDTA
8. Sodium chloride
9. 8-OHdG ELISA kiti
10. Triton® X-100 biorad

11. TAS-Rel-Assay Diagnostic Kit
12. TOS- Rel-Assay Diagnostic Kit
13. Nest 10 ul Filtreli Steril Pipet Ucu Steril
14. Nest, 200 ul Filtreli Steril Pipet Ucu Steril
15. 1000 ul Filtreli Steril Pipet Ucu Steril
16. 1.5 ML Mikrosantrifüj Tüpü Steril
17. 2 ML Mikrosantrifüj Tüpü Steril
18. Hassas Terazî
19. Mikrodalga Fırın
20. Dijital pHmetre
21. Yatay elektroforez tankı ve güç kaynağı
22. Otoklav
23. Distile Su
24. Lam ve Lameller
25. Ependorf Tüpleri

3.5 Laboratuvar Yöntemleri

3.5.1 Total oksidan seviye (TOS) ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir.

Reaktif 1: 140 mM'lık NaCl çözeltisi içerisine 25 mM H₂SO₄ çözülerek ana solüsyon hazırlanır. Ana solüsyonda önce % 10 oranında gliserol çözülüp daha sonra total volümde 250 µM Xlenol orange çözülerek hazırlanır.

Reaktif 2: Ana solüsyon içerisinde önce 10 mM o-Dianisidine dihydrochloride çözülüp sonra 5 mM amonyom ferröz sülfat çözülerek reaktif hazırlanır.

Prensip : Örnekte bulunan oksidanlar ferröz iyon-o-dianisidine kompleksini ferrik iyona oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırarak yaklaşık üç katına çıkarmaktadır. Ferrik iyonlar asidik ortamda xlenol orange ile renkli bir kompleks oluştururlar. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülmektedir.(158) Birim; µmol H₂O₂ Eqv. / L

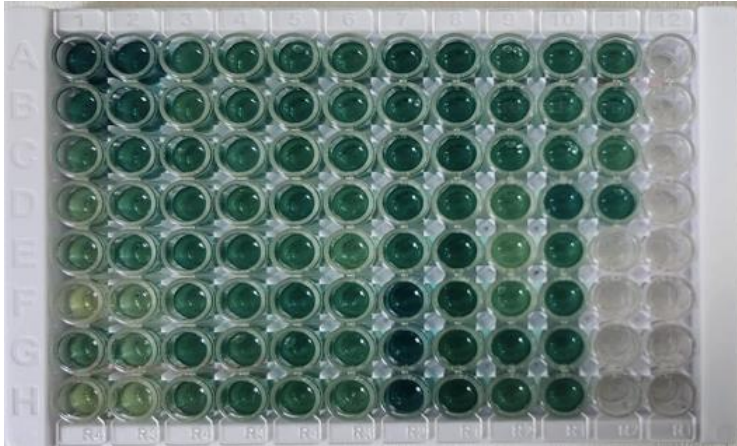
3.5.2 Total antioksidan seviye ölçümü (TAS) ölçümü

Erel tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metoddur.(157)

Reaktif 1: 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde 10 mM o-Dianisidine ve 45µmol (NH₄)₂ Fe(SO₄)₂·6H₂O çözülerek hazırlandı.

Reaktif 2: 7,5 mM hidrojen peroksit 75 mM Clark tamponu (pH=1.8) içerisinde karıştırılarak hazırlanır.

Prensip: Fe⁺² –o-dianisidine kompleksi hidrojen peroksit ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH⁻ radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenerek düşük pH'da renksiz o-dianisidine molekülü ile reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidyl radikallerini oluştururlar. Dianisidyl radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılarak renk oluşumu artmaktadır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdurmaktadırlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek sonuç verilmektedir. Birim; µmol Trolox Eqv./L (Şekil 23)



Şekil 23: TAS ölçümü

3.5.3 Oksidatif stres indeksi (OSİ) Hesaplanması

Total Oksidan Seviye (TOS) / Total Antioksidan Seviye (TAS) şeklinde bölünerek Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) hesaplandı.

$$OSİ = TOS (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 \text{ Eqv/L}) / TAS (\text{mmol Trolox Eqv/L}) \times 100$$

3.5.4 Comet Assay Yöntemi ile DNA Hasar Tayini

Mononükleer lökosit DNA hasarı, alkali tek hücre elektroforezi (Comet Assay) yöntemi modifiye edilerek çalışıldı. Yöntemin prensibi, alkali pH'da farklı molekül ağırlıklarına ve farklı elektrik yüküne sahip DNA moleküllerinin elektriksel alanda farklı göç etmeleri esasına dayanmaktadır.

Comet Assay uygulama basamakları

- Hücrelerin Hazırlanması
- Lamların Hazırlanması ve hücrelerin agara gömülmesi
- Lizis (Hücrenin membranının eritilmesi, DNA sarmalının çözülmesi)
- Elektroforez
- Nötralizasyon
- Boyama
- Değerlendirme

-Hücrelerin Hazırlanması ve agara gömülmesi

Comet Assay Yöntemi ile DNA Hasar Tayini için -80°C 'da depo edilen kan örnekleri, analizinden hemen önce su banyosunda (37°C , 1–2 dakika) çözüldü. Kan örneklerinden $10 \mu\text{L}$ alınarak, $90 \mu\text{L}$ önceden ısıtılmış düşük erime noktalı agar (LMP) içinde (%0.65) süspansiyon edildi. Süspansiyondan alınan $90 \mu\text{L}$ %1 normal erime noktalı agar ile önceden kaplanmış mikroskop lamı üzerine her yarısında bir örnek olacak şekilde yayıldı, her örneğin üzerine bir lamel kapatıldı, sertleşmesi için buz dolabında bekletildi.

-Lizis Aşaması

Agaroz jel kurduktan sonra lameller kaldırılarak slaytlar 1 gece $+4^{\circ}\text{C}$ 'da yüksek konsantrasyonda tuz ve deterjan içeren soğuk lizis solüsyonunda bekletilerek hücre ve çekirdek zarı lizise uğrattıldı. Lizis solüsyonunun içeriği 2,5 M NaCl, 0,1 M Na₂EDTA, 10 mM Tris ve %1 Triton® X-100'den oluşmaktadır ve PH'sı 10'a ayarlanmıştır.

-Elektroforez

Lizisten sonra lamalar nötralizasyon buffer (0,4 M Tris-HCl tamponu (pH 7,5) ile 15 dakika yıkanıp elektroforez tankına yerleştirildi. Tanka elektroforez çözeltisi (0,3M NaOH, 1mM EDTA) eklendikten sonra lamalar 50 dakika akım uygulanmadan +4°C ' de bekletildi. Ardından uygun akım (25V, 300mA) ayarlandı ve 20 dakika, +4°C ' de elektroforez gerçekleştirildi. Bu işlem basamağındaki amacımız; oluşan negatif yüklü tek zincir kırıklarının agaroz jel tabakaları arasında çekirdekten uzaklaşarak katottan anoda doğru (-)→(+) göç ederek Comet (kuyruklu yıldız) görüntülerinin elde edilmesidir. Negatif yüklü parçacıkların elektroforezde elektrik akımının sebebiyle aldığı yol; net yük ile doğru, elektroforetik ortamın akışkanlığı ve molekül büyüklüğü ile ters orantılıdır .

-Nötralizasyon

Elektroforezde yürütme işlemi tamamlandıktan sonra alkali tampon çözeltisini ortamdaki uzaklaştırmak için lamalar 3 dakika süre ile 3 kez nötralizasyon tamponu ile (0.4 M Tris-HCL, pH 7.5) yıkandı.

-Boyama

Nötralizasyonun ardından lamalar -20°C'lik etanole 5 dakika daldırıldı Etanolden çıkarılan lamalar düz bir zemine koyularak kurutuldu. Slaytlar daha sonra, 10 ug/ml etidyum bromür (Sigma) ile boyandı.

-Değerlendirme

Slaytlar boyandıktan sonra floresan mikroskop (Leika DM100, Germany) ile görüntüledi. 20x büyütme ile her bir slayttan ortalama 50 adet DNA Comet Assay IV(Perspective Instruments Ltd) analiz programı kullanılarak analiz edildi. DNA hasarının tanımlayıcıları olarak, kuyruk yoğunluğu (yani % kuyruk DNA'sı), kuyruk momenti (% kuyruk DNA'sı ve kuyruk uzunluğunun ürünü) kullanıldı. (Şekil 21)



Şekil 24: Comet Assay analizinde kullanılan kuyruk moment ve yoğunluk hesabı

3.5.5 İdrarda 8-OHdG Ölçümü:

Reaktif oksijen radikalleri, DNA'da 20'nin üzerinde oksidatif baz hasar ürünü meydana getirmektedir. Hasara uğrayan bazlar arasında 8-OHdG, en duyarlı ve en sık rastlanan oksidatif DNA hasarı belirteçidir. Düzeyi, lökositlerde veya idrarda ölçülebilmektedir. İdrarda 8-OHdG analizi için ticari olarak, ELISA yöntemi ile çalışan kitler temin edilmiştir. Analiz için ELISA plaka okuyucu (Thermo, USA) kullanılmıştır.

3.6 İstatistiksel Analiz:

İstatistiksel yöntem: Verilerin tanımlayıcı istatistiklerinde ortalama, standart sapma, medyan en düşük, en yüksek, frekans ve oran değerleri kullanılmıştır. Değişkenlerin dağılımı kolmogorov simirnov, shapiro-wilk test ile ölçüldü. Dağılımı normal olan nicel bağımsız verilerin analizinde bağımsız örneklem t test kullanıldı. Dağılımı normal olmayan nicel bağımsız verilerin analizinde mann-whitney u test kullanıldı. Nitel bağımsız verilerin analizinde ki-kare test, ki-kare test koşulları sağlanmadığında fischer test kullanıldı. Etki düzey ve cut off değeri ROC eğrisi ile araştırıldı. Etki düzeyi tek değişkenli ve çok değişkenli lojistik regresyon ile araştırıldı. Korelasyon analizinde pearson ve spearman korelasyon analizi kullanıldı. Analizlerde SPSS 27.0 programı kullanılmıştır.

4. BULGULAR

Çalışmaya Ekim 2023 – Ekim 2024 tarihleri arasında Bezmialem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Genel Cerrahi Kliniği ve İstanbul Üniversitesi-Cerrahpaşa, Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Granülomatöz mastit polikliniğine başvuran klinik ve histopatolojik olarak kanıtlanmış granülomatöz mastit tanısı alan, etiolojide neden bulunamayarak idiyopatik olarak değerlendirilen, gönderilen kültür materyallerinde üreme olmayan ve son 6 ayda hiç kortikosteroid ya da immunsupresif tedavi almamış 28 hasta ve yaşları hasta grubuna benzer 27 sağlıklı kadın dahil edildi.

Değerlendirilen tüm hasta ve gönüllüler kadındı. En genç hasta 27 yaşında, en yaşlı hasta ise 48 yaşında tanı almış olmakla birlikte, hastaların tanı anındaki yaş ortalaması 37.3 ± 5.3 yıl, kontrol grubunun ise 35.4 ± 8.6 yılı. Kontrol ve hasta grupları arasında yaş açısından anlamlı farklılık çıkmadı ($p=0.081$) Hastaların nüfusa kayıtlı illerinin coğrafi bölgelerine bakıldığında; en çok hastanın (10 hasta, %35.7) Marmara bölgesine, onu takiben Doğu Anadolu (9 hasta, %32.1) ve Karadeniz (6 hasta, %21.4) bölgelerindeki illere kayıtlı oldukları belirlendi.

Hasta grubunda menarş yaşı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol ve hasta grupları arasında doğum oranı, ilk doğum yaşı, doğum sayısı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Hasta grubunda abort oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol ve hasta grupları arasında kürtaj oranı anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. (Tablo 5)

	Kontrol Grubu (n=27)		Hasta Grubu (n=28)		
	Ort. \pm ss/n-%	Medyan	Ort. \pm ss/n-%	Medyan	
Yaş	35.4 ± 8.6	32.0	37.3 ± 5.3	37.5	0.081 ^m
Menarş Yaşı	13.7 ± 1.4	14.0	12.8 ± 1.1	13.0	0.006 ^m
Doğum	(-) 9	33.3%	4	14.3%	0.179 ^{X²}
	(+) 18	66.7%	24	85.7%	
İlk Doğum Yaşı	23.8 ± 5.5	21.0	23.5 ± 4.6	23.5	0.901 ^m
Doğum Sayısı	1.8 ± 0.7	2.0	2.6 ± 1.1	2.0	0.055 ^m
Abort	(-) 26	96.3%	21	75.0%	0.025 ^{X²}
	I 1	3.7%	6	21.4%	

	II	0	0.0%	1	3.6%	
	(-)	25	92.6%	23	82.1%	
Kürtaj	I	1	3.7%	4	14.3%	0.245 ^{X²}
	II	1	3.7%	1	3.6%	

Tablo 5: Demografik veriler- 1 m Mann-whitney u test / X² Ki-kare test

Çalışmamızda incelenen hastaların ve sağlıklı gönüllülerin kendilerinde otoimmün hastalık bulunup bulunmadığı da incelendi. Toplam 13 kişide eşlik eden bir otoimmün hastalık bulunurken; bunların en çoğunu Hashimoto Tiroiditi (8 hasta; 61.5%) oluşturmaktadır. Kontrol ve hasta grupları arasında otoimmün hastalık varlığı, ailede meme kanseri öyküsü, emzirme oranı anlamlı (p>0.05) farklılık göstermedi. Kontrol ve hasta grupları arasında menopoz durumu, sigara kullanım oranı ve OKS kullanım oranı da anlamlı (p>0.05) farklılık göstermedi. (Tablo 6)

	Kontrol Grubu (n=27)		Hasta Grubu (n=28)		p	
	n	%	n	%		
Emzirme	(-)	9	33.3%	4	14.3%	0.179 ^{X²}
	(+)	18	66.7%	24	85.7%	
Otoimmün Hastalık Varlığı	(-)	20	74.1%	22	78.6%	0.695 ^{X²}
	(+)	7	25.9%	6	21.4%	
Ailede Meme Kanseri Öyküsü	(-)	24	88.9%	25	89.3%	0.962 ^{X²}
	(+)	3	11.1%	3	10.7%	
Menopoz Durumu						
Premenopozal		24	88.9%	28	100.0%	0.111 ^{X²}
Postmenopozal		3	11.1%	0	0.0%	
Sigara Kullanımı	(-)	14	51.9%	18	64.3%	0.350 ^{X²}
	(+)	13	48.1%	10	35.7%	
OKS Kullanımı	(-)	26	96.3%	26	92.9%	1.000 ^{X²}
	(+)	1	3.7%	2	7.1%	

^{X²} Ki-kare test (Fischer test)

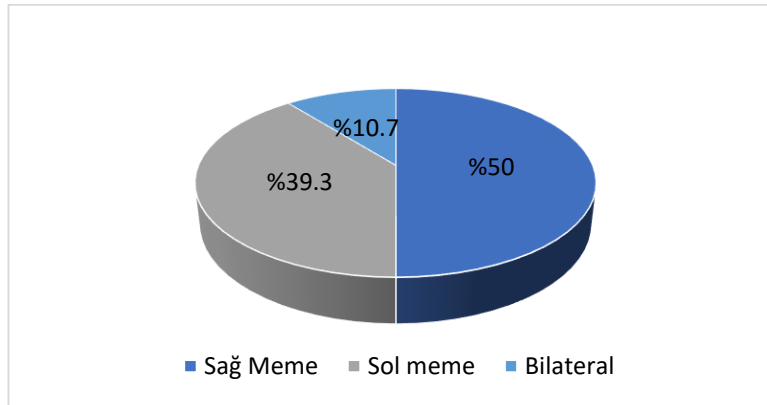
Tablo 6: Demografik veriler-2

Hastaların en sık polikliniğe başvuru şikayetleri memede ağrı iken bunu ele gelen şişlik, kitle, akıntı, kızarıklık ve meme başı çekintisi takip etmektedir. Hastaların başvuru esnasındaki şikayetleri incelendiğinde tüm hastalarda memede ağrı şikayeti mevcuttu. (Tablo 7)

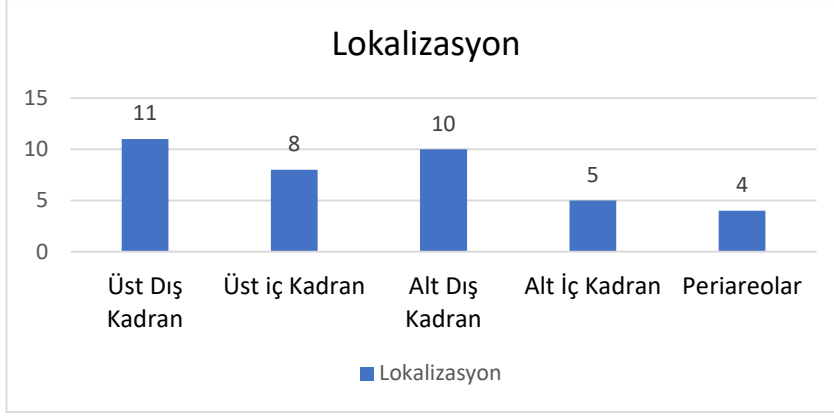
Memede ağrı	25 (45.5%)
Memede şişlik	22 (40%)
Memede akıntı	19 (34.5%)
Memede ele gelen kitle	13 (23.6%)
Memede kızarıklık	13 (23.6%)
Meme başı çekintisi	7 (12.7%)

Tablo 7: Hastaların polikliniğe başvuru nedenleri

Lezyonlar lokalizasyonuna göre sınıflandırıldığında; 14 hastada sağ memede, 11 hastada sol memede, 3 hastada ise her iki memede granümatöz mastit tablosu mevcuttu. Lezyonların meme kadrantlarındaki dağılımları da ayrı ayrı değerlendirildi. Her meme üst dış kadrant, üst iç kadrant, alt dış kadrant, alt iç kadrant ve periareolar olmak üzere 5 parçaya bölünerek hastalığın yaygınlığı sınıflandırıldı. Hasta grubunun verileri incelendiğinde; unilateral hastalık bilateral hastalıktan daha sık görünmekteydi ve yine lezyonların kadrantlara göre lokalizasyonları incelendiğinde üst dış kadrantındaki lezyonların sayısı diğer kadrantlara göre daha fazla olarak raporlandı. Hastalık en az periareolar ve alt iç kadranda raporlandı. (Tablo 8,9)



Tablo 8: Hasta grubundaki kişilerin lezyonlarının taraf dağılımı



Tablo 9: Lezyonların kadranlara göre lokalizasyonları

Hasta grubunu oluşturan kişilerin anamnezleri incelendiğinde 21 hastanın (75%) öncesinde en az bir kez abse drenaj öyküsü bulunmaktaydı. Görüntülemelerinde aksillada LAP'ı olan 21 hasta (75%), ve memede fistül varlığı olan 15 hasta (53.6%) saptandı. Hastaların %85.7'sinde (24 hasta) öncesinde antibiyotik kullanımı mevcut olup, %42.9'unda sistemik steroid, %35.7'sinin ise lokal steroid kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların hiçbiri en az 6 aydır lokal ya da sistemik steroid ya da immünosupresif tedavi almamıştı. Hastaların %78.6'sı tru-cut biyopsi ile, %17.8'i eksizyonel yöntem ile, %3.6'sı ise İİAB yöntemi ile İGM tanısı aldı. (Tablo 10)

		Hasta Sayısı	n-%
Abse Drenaj Öyküsü	(-)	7	25.0%
	(+)	21	75.0%
Aksillada Lap Varlığı	(-)	7	25.0%
	(+)	21	75.0%
Memede Fistül Varlığı	(-)	13	46.4%
	(+)	15	53.6%
Öncesinde Antibiyotik Kullanımı	(-)	4	14.3%
	(+)	24	85.7%
Geçmişinde Sis. Steroid Kullanımı	(-)	16	57.1%
	(+)	12	42.9%
Geçmişinde Lokal Steroid Kullanımı	(-)	18	64.3%
	(+)	10	35.7%
Biyopsi Yöntemi	Tru-cut	22	78.6%
	Eksizyonel	5	17.8%
	İİAB	1	3.6%

Tablo 10: Hasta grubunun klinik özellikleri

Hasta ve kontrol grubundaki kişilerin çalışma için kan ve idrar örneği verdikleri dönem ile aynı zamanda ya da en az 1 aylık yakın bir zaman içerisinde bakılan hemogram, biyokimya ve seroloji değerleri de not edildi. Hasta grubunda lökosit (WBC), nötrofil, lenfosit değeri ve nötrofil/lenfosit oranı kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Hasta grubunda Hemoglobin (Hb) ve Hematokrit (Hct) değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha düşüktü. Kontrol ve hasta grupları arasında platelet (PLT) , MCV, MCH, MCHC, AST, ALT, albümin, sodyum değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Hasta grubunda Üre, Kreatinin, LDH ve Potasyum değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Ayrıca vaka grubunda CRP ve Sedimentasyon değerlerine de bakıldı. CRP ve Sedimentasyon değerleri ortalaması sırasıyla 23.78 ve 20.62 ile normalin üst sınırında izlendi. Hasta grubunda TOS, İdrar 8-Hidroksideoksiguanozin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. Kontrol ve hasta grupları arasında TAS değeri anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermedi. Hasta grubunda OSİ değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksekti. (Tablo 11)

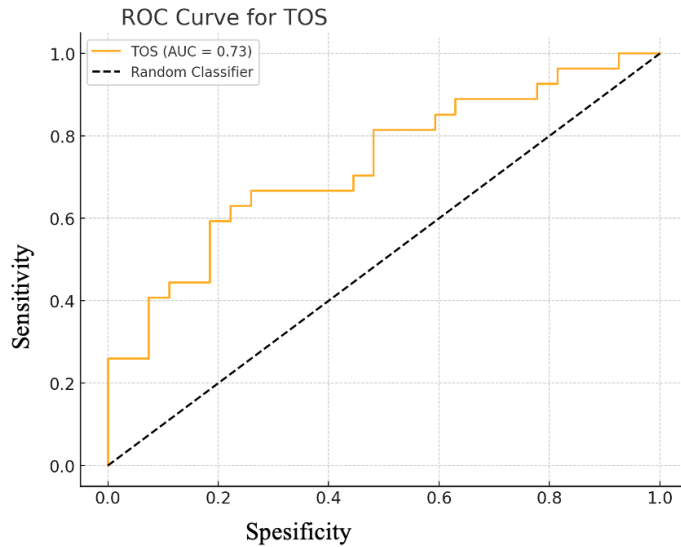
	Kontrol Grubu (n=27)		Hasta Grubu (n=28)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
WBC (K/ μ l)	7.5 ± 1.1	7.8	8.7 ± 1.4	8.61	0.002 ^t
Nötrofil (K/ μ l)	3.9 ± 1.1	3.8	6.5 ± 1.4	6.3	0.000 ^t
Lenfosit (K/ μ l)	1.8 ± 0.4	1.8	2.2 ± 0.7	2.2	0.027 ^m
Nötrofil/Lenfosit	2.04 ± 0.57	2.06	3.02 ± 1.1	3.05	0.007 ^m
HB g/Dl	13.5 ± 1.0	13.6	12.5 ± 1.2	12.6	0.003 ^t
HCT (%)	43.3 ± 2.8	44.4	40.4 ± 4.2	41.1	0.008 ^m
PLT (K/ μ l)	301.7 ± 44.4	312.0	291.0 ± 47.4	276.0	0.395 ^t
MCV (fL)	88.4 ± 2.8	88.6	88.2 ± 2.8	87.9	0.844 ^t
MCH (pg)	30.0 ± 1.6	29.9	29.9 ± 1.6	29.7	0.730 ^t
MCHC (g/dL)	33.6 ± 1.3	33.8	33.6 ± 1.2	33.7	0.821 ^t
Üre (mg/dL)	31.0 ± 5.5	29.7	47.1 ± 6.0	44.4	0.000 ^m
Kreatinin (mg/dL)	0.78 ± 0.20	0.74	1.14 ± 0.32	1.28	0.000 ^m
AST (U/L)	20.1 ± 6.1	19.0	21.5 ± 6.4	21.5	0.418 ^m
ALT (U/L)	29.9 ± 10.7	31.0	30.0 ± 11.1	29.5	0.970 ^t
LDH (U/L)	157.5 ± 35.9	149.0	274.8 ± 35.6	267.0	0.000 ^t

CRP (mg/L)	-	-	-	23.78 ± 15.6	19.3	
Sedimentasyon(mm/sa)	-	-	-	20.62 ± 8.4	21	
Albümin (g/dL)	3.9 ± 0.5	3.9		3.9 ± 0.6	3.9	0.993 ^t
Sodyum (mmol/L)	139.4 ± 3.8	139.0		138.9 ± 3.6	139.0	0.563 ^t
Potasyum (mmol/L)	3.8 ± 0.3	3.7		4.9 ± 0.5	4.9	0.000 ^m
TOS (µmol H2O2 Equiv./L)	1.04 ± 0.71	0.81		2.39 ± 2.27	1.43	0.009 ^m
TAS (mmol Trolox Equiv./L)	0.85 ± 0.32	0.91		0.89 ± 0.22	0.90	0.534 ^t
İdrar 8-OHdG (ng/ml)	23.62 ± 19.2	25.63		36.3 ± 8.5	35.0	0.024 ^m
OSİ (arbitrary unit, A.U)	155.2 ± 168.2	116.7		284.7 ± 296.5	178.3	0.028 ^m

^tBağımsız örneklem t test / ^mMann-whitney u test

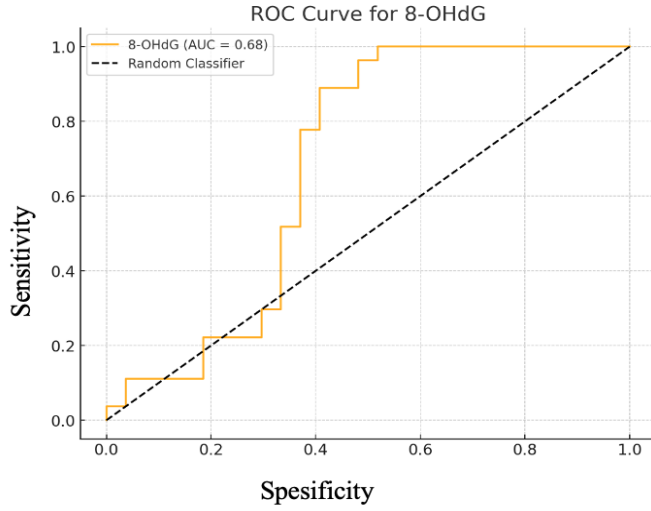
Tablo 11: Hasta ve Kontrol grubunun karşılaştırmalı Tam Kan Sayımı, Biyokimya, Seroloji ve TOS, TAS, OSİ, 8-OHdG ve OSİ verileri

Kontrol ve hasta grubu hastaların ayırımında TOS değerinin anlamlı (eğri altı alan 0.73) etkinliği gözlenmiştir. Kontrol ve hasta grubu hastaların ayırımında TOS 1.36 cut off değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir. (p=0.009) TOS 1.36 cut off değerinde kontrol ve hasta grubu hastaları ayırmada sensitivity (duyarlılık) %62.96, spesificity (özgüllük) %77.78, pozitif kestirim %73.91, negatif kestirim %67.74 olarak hesaplandı. (Tablo 12)



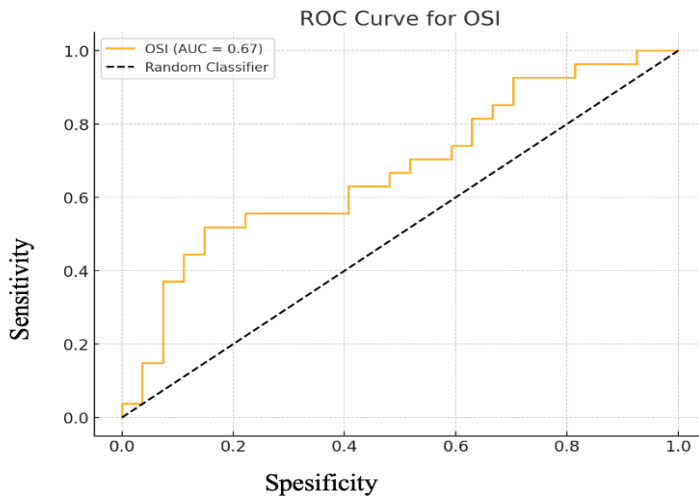
Tablo 12: Kontrol ve hasta grubu TOS değeri ROC eğrisi

Kontrol ve hasta grubu hastaların ayırımında idrar 8-OHdG değerinin anlamlı (eğri altı alan 0.68) etkinliği gözlenmiştir. Kontrol ve hasta grubu hastaların ayırımında idrar 8-OHdG 24.19 cut off değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir (p=0,0204) İdrar 8-OHdG 24.19 cut off değerinde kontrol ve hasta grubu hastaları ayırmada sensitivity (duyarlılık) %100, specificity (özgüllük) %48.15, pozitif kestirim %65.85, negatif kestirim %100 olarak hesaplandı. (Tablo 13)



Tablo 13: Kontrol ve hasta grubu 8-OHdG değeri ROC eğrisi

Kontrol ve hasta grubu hastaların ayırımında OSİ değerinin anlamlı (eğri altı alan 0.67) etkinliği gözlenmiştir. Kontrol ve hasta grubu hastaların ayırımında OSİ 178.39 cut off değerinin anlamlı etkinliği gözlenmiştir (p=0,028) OSİ 178.39 cut off değerinde kontrol ve hasta grubu hastaları ayırmada sensitivity (duyarlılık) %51.85, specificity (özgüllük) %85.19, pozitif kestirim %77.78, negatif kestirim %63.89 olarak hesaplandı. (Tablo 14).



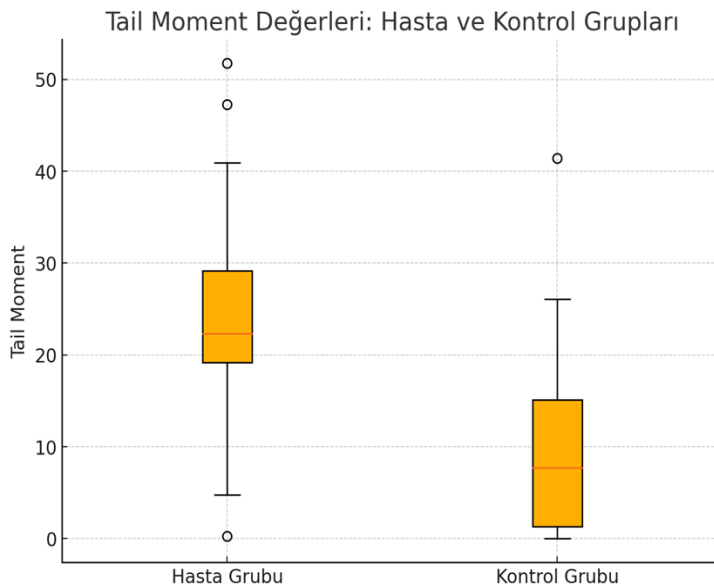
Tablo 14: Kontrol ve hasta grubu OSİ ROC eğrisi

Mononükleer lökosit DNA hasarının tespiti için alkali tek hücre elektroforezi (Comet Assay) yöntemi modifiye edilerek çalışıldı. EDTA'lı tüplerden alınıp santrifüj edilmeden önce 250 µL'si ayrı bir ependorfa aktarılan venöz kan örnekleri -80°C'den çıkarılıp su banyosunda çözülme ve düşük erime noktalı agar içinde süspansiyon edilmesi esnasında hücrelerin kaybolması nedeniyle 27 hastadan 14'ünün, 28 kontrol grubundan ise 15'inin Tail intensity ve Tail momentleri hesaplanabildi. Hasta grubunda tail intensity yüzdesi ve tail moment değeri kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksekti. (p=0.029; p=0.016) (Tablo 15,16,17) (Şekil 24)

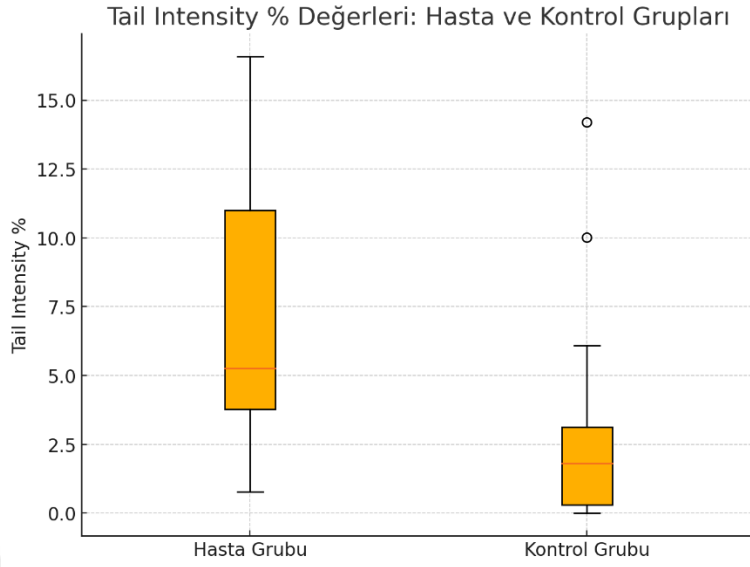
	Min-Mak	Medyan	Ort.±ss
Tail İntensity %	0.003 - 16.58	3.45	4.84 ± 5.0
Tail Moment	0.0001 - 51.74	16.51	17.16 ± 14.7

	Kontrol Grubu (n=15)		Vaka Grubu (n=14)		p
	Ort.±ss	Medyan	Ort.±ss	Medyan	
Tail İntensity %	3.15 ± 4.1	1.80	6.78 ± 5.3	5.26	0.029 ^m
Tail Moment	10.8 ± 11.9	7.71	24.0 ± 15.0	22.29	0.016 ^m

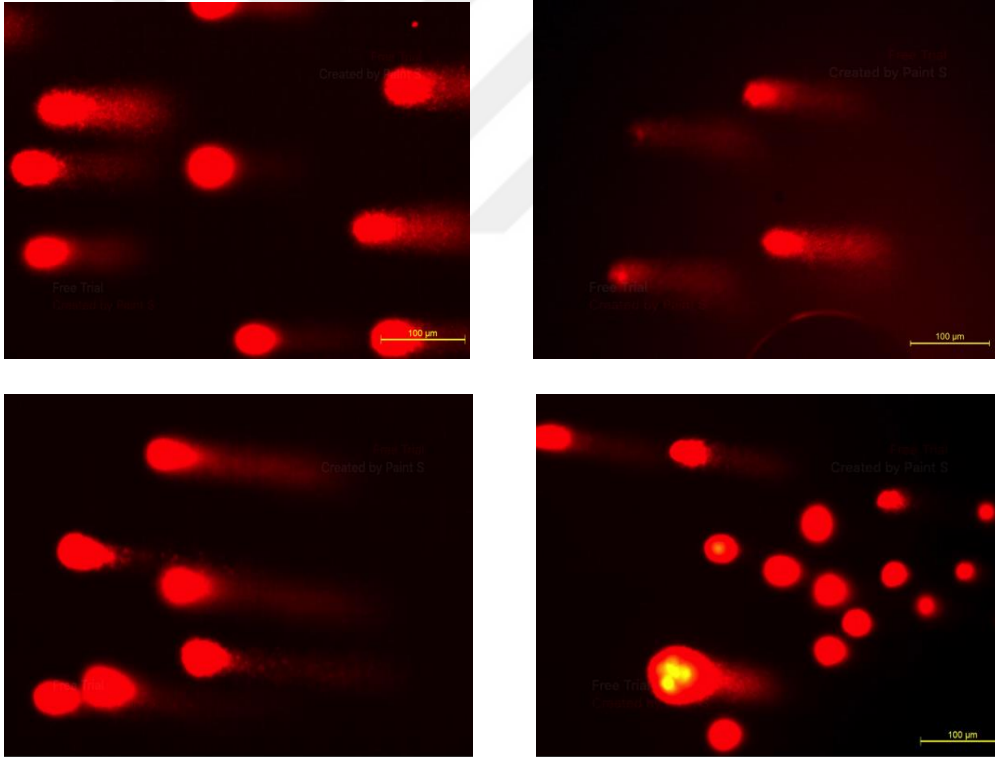
Tablo 15: Kontrol ve hasta grubu Tail intensity, Tail moment Analizi^m Mann-whitney u test



Tablo 16: Kontrol ve hasta grubu Tail Moment analiz grafiği



Tablo 17: Kontrol ve hasta grubu Tail İntensity analiz grafiği



Şekil 25: Hasta grubunun kuyruklu yıldız görüntüsünü andıran hasarlı DNA görüntüleri

Kontrol ve hasta grubunun DNA hasarı, 8-OHdg ve Oksidatif Stres verilerinin korelasyonu Pearson- spearman korelasyon testi ile hesaplandı. Tail intensity yüzdesi ile tail moment, TOS, OSİ, 8-OHdG değeri arasında anlamlı ($p < 0.05$) pozitif

korelasyon gözlemlendi. Tail intensity yüzdesi ile TAS değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon saptandı.

Tail moment değeri ile TOS, OSİ, 8-OHDG değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) pozitif korelasyon izlendi. Tail moment değeri ile TAS değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlemlendi.

TOS değeri ile TAS değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon bulundu. TOS değeri ile OSİ, 8-OHDG değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) pozitif korelasyon vardı.

TAS değeri ile OSİ, 8-OHDG değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) negatif korelasyon gözlemlendi. OSİ değeri ile 8-OHDG değeri arasında anlamlı ($p<0.05$) pozitif korelasyon saptandı. (Tablo 18,19)

		Tail Intensity %	Tail Moment	TOS	TAS	OSİ
Tail Moment	r	0.64				
	p	0.0007				
TOS	r	0.729	0.69			
	p	0.000	0.000			
TAS	r	-0.511	-0.528	-0.529		
	p	0.005	0.003	0.003		
OSİ	r	0.735	0.734	0.961	-0.727	
	p	0.000	0.002	0.001	0.001	
8-OHDG	r	0.449	0.556	0.664	-0.522	0.662
	p	0.015	0.002	0.000	0.004	0.000

Pearson-Spearman Korelasyon

Tablo-18: Kontrol ve hasta grubunun DNA hasarı, 8-OHdg ve Oksidatif stres verilerinin korelasyonu



Tablo-19: Kontrol ve hasta grubunun DNA hasarı, 8-OHdG ve Oksidatif stres verilerinin korelasyon grafiği

5. TARTIŞMA

İdiyopatik granüloamatöz mastit, klinik ve radyolojik olarak meme karsinomunu taklit edebilen nadir, kronik, enflamatuvar bir meme hastalığıdır. Genellikle unilateral nadiren de olsa bilateral tutulum gösterebilir (95) Benign bir hastalık olmasına karşın bazen rekürrens ve relapslarla komplike seyredebilir. İlk kez 1972 yılında Kessler ve Wolloch tarafından abse ve çok sayıda granülom ile karakterize lezyonu olan beş olgu bildirilmiştir (1). Ardından 1977 yılında Cohen tarafından beş vakalık başka bir seri(91) ile ayrıntılandırılmış, Fletcher ve ark.(92) ise klinik ve histopatolojik tanımlandırılmasına katkı sağlamışlardır. Tanısal açıdan meme kanseri ile karışabilmesi, belirli bir tedavi algoritmasının olmaması, elimizdeki tedavi seçeneklerinin uygulanmasına rağmen bazen tedaviye yanıtız olabilmesi veya nüks etmesi ile zorlayıcı olabilmektedir. İdiyopatik Granüloamatöz Mastitin etiyolojisi net olarak açıklığa kavuşturulamamıştır. Literatürde hormonal dengesizlik, otoimmünite, sigara, mikrobiyolojik ajanlar, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi birçok etkene bağlı olabileceği düşünülse de net bir sonuç elde edilememiştir (93,94) Literatür incelendiğinde İGM hastalarında oksidatif stres ve mononükleer lökosit DNA hasarını inceleyen bir çalışma bulunamamıştır. Çalışmamızın prospektif olması, çalışma popülasyonumuz üzerine bu konu ile alakalı literatürde yapılmış başka çalışma bulunmaması, çalışmayı literatürde öncül kılmaktadır.

Hastalığın gerçek prevalansı yıllık 100.000'de 2,4 ve insidans oranı %0,37'dir. Nadir görülmesi, klinisyenler için hem tanısal hem de terapötik bir zorluk teşkil eder. Literatürde her ırkta hastalık gözlemlense de Türkiye, Mısır, Hindistan, İran, Çin, Güney Kore, Singapur, Malezya gibi Asya, Akdeniz ve Orta Doğu ülkelerinde daha sık görülmektedir (159). Zhang ve ark'nın 2000-2024 yılları arasında yayınlanan toplam 347 yayının incelendiği analizde; son 24 yıl boyunca yayın sayısı istikrarlı bir şekilde artış göstermiştir ve Türkiye; yayın ve atıf sayıları açısından en büyük katkıyı sağlayan ülke olmuştur (97). Çalışmamıza dahil edilen hasta ve kontrol grubu kadınların tamamı Türkiye'de yaşamakta olup coğrafi bölgelere göre değerlendirildiğinde iki grup arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

İGM genellikle 3.ve 4. dekad genç-orta yaşlı kadınlarda ortaya çıkmasına rağmen, literatürde bildirilen yaş aralığı (11-83 yaş) oldukça geniştir. Genellikle

doğum yaptıktan sonraki ilk 5 yıl içerisinde görülür ve hastaların çoğunluğu en az bir canlı doğum ve emzirme öyküsüne sahiptir (93,94) Martinez-Ramos ve ark.'nın 70 çalışma ve 3060 hastayı içeren geniş çaplı derlemelerinde ortalama yaş 36 (19-49) olarak belirtilmiştir (140) Çalışmamızdaki hastaların en genci 27 yaşında, en yaşlısı 48 yaşında olmakla birlikte yaş ortalaması 37.3 ± 5.3 , kontrol grubunun yaş ortalaması ise 35.4 ± 8.6 olarak saptandı ve gruplar arası anlamlı fark olmamakla birlikte bulgular literatür ile uyumluydu. Çalışmamızdaki hastaların verileri incelendiğinde tüm hastaların doğum ve emzirme öyküsü olduğu, kontrol grubunun ise %66.7'sinin doğum ve emzirme öyküsü olduğu saptandı. Kontrol ve vaka grupları arasında doğum oranı, ilk doğum yaşı, doğum sayısı, emzirme geçmişi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

İGM'nin etiolojisi tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte hasar görmüş duktal epitele karşı lokal bir granüloamatöz enflamatuvar yanıtı içerdiği düşünülmektedir. Başlatıcı süreç intraluminal sekresyonların ekstrevasyonu olabilirken, bazı kanıtlar olası bir enfeksiyöz etiyojijiyi de işaret etmektedir (106,107) Çalışmamızda hasta grubunu oluşturan kişilerin anamnezleri incelendiğinde 21 hastanın (75%) öncesinde en az bir kez hastalıklı memeden abse drenaj öyküsü bulunmaktadır.

Oral kontraseptiflerin memede sekresyonu artırarak etiyojijide potansiyel bir faktör olabileceği düşünülmektedir. İGM ile OKS kullanımı arasındaki ilişki literatürde %0 ile %42 arasında çeşitli oranlarda bildirilmiştir (99) Gurleyik ve ark.'nın çalışmasında %42.1 oranında OKS kullanım ilişkisi bulunurken(100); Baslaim ve ark.'nın çalışmasında hiçbir hastada OKS kullanımı raporlanmamıştır (102). Çalışmamızda ise hasta grubunda 2 hastada (%7.1) OKS kullanımı mevcuttu. Sigara kullanımı da hastalığın etiyojijisinde düşünülen faktörler arasında yer alsa da, sigara ile İGM arasında kesin bir ilişki henüz kurulmamıştır (93) Hasta grubumuzda 10 kişinin (%35.7), kontrol grubumuzda ise 13 kişinin (%48.1) sigara kullanım öyküsü bulunmaktaydı. Etiyojijik incelemede hiperprolaktinemi de sorgulanması gereken diğer bir durumdur. Literatürde İGM'nin hiperprolaktinemi ile ilişkisi ile ilgili veriler oldukça sınırlı ve farklı sonuçları yansıtmaktadır. Bani-Hani ve ark.'larının çalışmasında 7 İGM hastasından 1'inde prolaktin yüksekliği tespit edilmiştir (160). Erhan ve ark.'larının çalışmasında nüks görülen 3 İGM hastasının 2'inde prolaktin

yüksekliği görülmüştür (115) Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki kişilerde hiperprolaktinemi tespit edilmedi. Kontrol ve hasta grupları arasında menopoz durumu, sigara kullanım oranı, OKS kullanım oranı ve hiperprolaktinemi anlamlı ($p>0.05$) farklılık göstermemiştir.

Birçok çalışmada, romatoid faktör (RF), antinükleer antikor (ANA) ve çift zincirli DNA'ya karşı antikor (anti-dsDNA) gibi çeşitli otoantikorlar ile IL-8, IL-10, IL-17 ve IL-23 gibi çeşitli sitokinler İGM hastalarında araştırılmıştır (3,161,162) Hastalığın otoimmünite ve bağışıklık düzensizliğinden kaynaklandığı öne sürülmüştür. Ancak, klasik serolojik testlerle farklı sonuçlar gösteren ve literatürdeki otoimmün hipotezi destekleyen araştırmalarla çelişen çalışmalar da sunulmuştur (93,104,163) Doğan ve ark. çalışmasında İGM hastalarında nötrofil ve eozinofil sayılarının, nötrofil/lenfosit oranının ve non-klasik monosit oranının anlamlı derecede kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu (sırasıyla $p=0.006$, $p=0.022$, $p=0.008$ ve $p=0.000$) gösterirken, CD4+ CD25+ CD127- Regülatör T hücre düzeyi (Treg) düzeyinin anlamlı derecede daha düşük olduğunu ($p=0.012$) ortaya koymuştur (164) Köksal ve ark. ise İL-4, İL-8, İL-17, TNF- α gibi proinflamatuvar sitokinlerin İGM ile ilişkisini incelemişlerdir. İL-8, İL-10 ve İL-17 seviyeleri İGM hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı yüksek çıkmış, İL-4 ve TNF- α seviyelerinde ise fark saptanmamıştır (165). Ateş ve ark.'nın başka bir çalışmasında ise , İGM için myeloid hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör-1 (TREM-1)'in rolü araştırılmıştır. TREM-1 aktivasyonu ile İL-6, İL- 8, TNF- α gibi sitokin ve kemokinlerin üretimi artmaktadır. İGM hasta grubunun TREM- 1 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksek tespit edilmiştir. Bu durum romatoid artrit, SLE gibi otoimmün hastalıklarda da gözlenilmiştir ve TREM-1'in terapötik bir hedef olabileceği üzerinde durulmuştur (166). Çalışmamızda incelenen hastaların ve sağlıklı gönüllülerin kendilerinde otoimmün hastalık bulunup bulunmadığı incelendi. Toplam 13 kişide eşlik eden bir otoimmün hastalık bulunurken; en çok tespit edilen Hashimoto Tiroiditi (8 hasta; 61.5%) olmuştur. Ailedeki meme kanseri öyküsü de sorulmuş olup; kontrol ve vaka grupları arasında otoimmün hastalık ve ailede meme kanseri öyküsü varlığında anlamlı ($p>0.05$) farklılık saptanmamıştır.

Emsen ve ark. yaptığı çalışmada ise İGM etiopatogenezinde periferik kan lenfosit alt gruplarının rolünü belirlemek için lenfosit alt gruplarının analizi akım

sitometrik immünofenotipleme ile gerçekleştirilmiş; hasta grubunda mutlak sitotoksik T lenfosit sayısı, Natural Killer (NK) hücreleri kontrol grubundan anlamlı derecede daha yüksek; T helper lenfosit yüzdesi ise kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Granülomatöz hastalıkların lokalize bir formu olarak değerlendirilen İGM hastalarında sistemik bir immun sistem düzensizliği olduğunu göstermişlerdir (167) Cetinkaya ve ark'nın 41 hastayı kapsayan çalışmasında nüks olasılığını belirlemede nötrofil/lenfosit oranı (NLR) ve trombosit/lenfosit oranının kullanışlılığı araştırılmıştır. Preoperatif ve postoperatif değerler incelenmiş ve yalnızca preoperatif nötrofil/lenfosit oranının nüks eden İGM ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu bulunmuştur.(p=0.024). NLR, nüksü %62.5 duyarlılık ve %84.8 özgüllük ile öngörmüştür (168). Bizim çalışmamızda da hasta grubunun nötrofil, lökosit ve lenfosit değerleri, nötrofil / lenfosit oranı kontrol grubundan anlamlı olarak daha yüksek saptanmıştır. (p<0.05) Huang ve ark. İL-6, CRP ve Sedimentasyon değerlerini hasta grubunda anlamlı olarak daha yüksek bulmuş; hastalığının şiddetini ve prognozunu değerlendirmek için biyomarker olarak kullanılabileceğini belirtmiştir (169) Çalışmamızda hasta grubunun CRP ve Sedimentasyon değerlerine bakılmıştır. Ortalama CRP değeri 23.78 ±15.6 , medyan 19.3 ; ortalama Sedimentasyon 20.62 ± 8.4 medyan ise 21 olarak normalin üst sınırında izlenmiştir.

Literatürde hastalar en sık memede ele gelen kitle, ağrı, meme başı akıntısı, şişlik, kızarıklık, koltuk altında ele gelen şişlik şikayetleri ile başvurmaktadır. Bizim çalışmamızda hastalar en sık ağrı (%45.5) ve memede şişlik (%40) şikayeti ile başvurmuştur. Bu iki semptomu ele gelen kitle(%23.6) ve kızarıklık(%23.6) takip etmektedir. Mızraklı ve ark.'nın yaptığı 49 hastalık çalışmada ise hastaların tamamında ele gelen kitle şikayeti mevcut olup; hastaların % 77,6'sında ağrı, % 75,5'inde kızarıklık, % 67,3'ünde ise meme cildinde yara/akıntı şikayetleri mevcuttur (136) Larsen ve ark. 54 hastadan oluşan seride 15 hastada (%28); Kıyak ve ark. ise 24 hastadan oluşan çalışmada 14 hastada (%41.7) reaktif aksiller LAP saptandığını bildirmiştir (118,125) Kronikleşen vakalarda abse ve fistül oluşumu, ülserasyon, meme ve meme başı deformitesi de görülüp meme kanserini taklit eden bir klinik gösterebilir. Çalışmamızda ise 15 hastada (%53.6) fistül izlenmiş olup; 21 hastada da (%75) aksillada reaktif LAP saptanmıştır.

İGM genellikle her iki memede eşit sıklıkta, unilateral olup bilateral olgular da literatürde %1-10 arasında bildirilmiştir (95) Çalışmamızda 14 hastada (%50) sağ memede iken, 11 hastada (%39.3) sol memede ve 3 hastada (%10.7) ise bilateral hastalık saptanmıştır. Bilateral tutulum olan hastaların hiçbiri senkron değildir. Velidedeoğlu ve ark. bilateral tutulumu olan 10 hastayı incelediği çalışmada bilateral İGM'lerin, tek taraflı İGM'lere göre daha yüksek relaps oranına ve tıbbi tedavilere daha fazla dirence sahip olduklarını, ikinci kez memenin tutulumuna kadar geçen süre ortalamasını ise 15.6 ay olarak belirtmişlerdir (95) Memenin herhangi bir kadranında ortaya çıkabilmekle birlikte en sık üst dış kadran ve periareolar bölgede görüldüğü bildirilmiştir. Kıyak ve ark. hastaların %50'sinden fazlasında üst dış kadran tutulumu bildirmiştir (125). Çalışmamızda ise %39.3 ile en sık üst dış kadran tutulumu saptanmış olup, onu %35.7 ile alt dış kadran, %28.6 ile üst iç kadran, %17.9 ile alt iç kadran ve %14.3 ile de periareolar bölge takip etmiştir. Bulgularımız literatür ile uyumludur.

İGM'nin kesin tanısı histopatolojik örnekleme ile konulmaktadır. Malignite başta olmak üzere enfeksiyöz, sistemik hastalıklar, tüberküloz mastiti histopatolojik inceleme ve mikrobiyolojik araştırma ile ekarte edilmelidir. Trucut biyopsi altın standarttır ancak eksizyonel biyopsi ve ince iğne aspirasyon biyopsisi de (İİAB) tanı koymada kullanılan yöntemler arasındadır. Özellikle abse kliniğinde gelen hastalarda tanı açısından apse duvarından doku örnekleri alınması tanı açısından kıymetlidir (118,120) Çalışmamızdaki hastalar daha önceden granülomatöz mastit tanısı alan mastit tanısı verifiye edilmiş ve diğer mastit yapabilen hastalıklar ekarte edilmiş olarak çalışmaya dahil edildi ve tanısal açıdan ek bir zorlukla karşılaşılma. 22 hastaya(%78.6) tru-cut biyopsi, 5 hastaya (%17.8) eksizyonel ve 1 hastaya da (%3.6) İİAB ile tanı konulduğu tespit edildi.

Radyolojik değerlendirmedeki bulguların hiçbirisi İGM'ye spesifik olmamakla beraber mammografi, meme USG ve meme MRG tanıda ve takipte yardımcı görüntüleme yöntemlerindedir. Genç hastalarda yoğun meme parankimi nedeniyle mammografinin düşük duyarlılıkta olması, uygulama ve ulaşım kolaylığı nedeniyle USG en çok kullanılan tetkiktir. Fakat USG değerlendirmesi esnasında enflamasyona sekonder memedeki bulguların baskılanabileceği ve değerlendirmenin suboptimal

olabileceği akılda bulundurulmalıdır. Ek görüntüleme yöntemlerine ihtiyaç duyuluyorsa hasta bazlı değerlendirme ile seçim yapılmalıdır (170)

USG'de en sık karşılaşılan bulgular multipl, düzensiz sınırlı, büyük heterojen hipoekoik kitle ve kitle ile devamlılık gösteren tübüler uzantılardır. Yıldız ve ark. İGM hastalarının radyolojik bulgularını incelediği çalışmasında USG'de 30 hastanın 25'inde (%83.3) düzensiz, hipoekoik, tübüler bağlantılara sahip birden fazla kitle ve koleksiyon alanları, 2'sinde (%6.6) tübüler bağlantı göstermeyen, ancak düşük seviyeli internal ekolar içeren ve apseyi düşündüren bir koleksiyon alanı, 15'inde fistül oluşumu ve 18'inde cilt kalınlaşması saptandığı, kitle lezyonlarının çapı 21 mm ile 100 mm arasında değiştiği belirtilmiştir (171) Literatürde MRG incelemesinde İGM'e özgü bir görünüm bildirilmemiştir. MRG incelemelerinde çevresel kontrastlanma gösteren lezyondan, irregüler heterojen hiperintens lezyonlara kadar değişen görünüm özellikleri olabileceği belirtilmiştir. Bu görünüm özelliklerinin farklı evrelerdeki inflamatuvar süreçten kaynaklanabileceği düşünülmektedir (172) Çalışmamızda 28 hastanın hepsine ilk basamak görüntüleme yöntemi olarak meme USG çekilmiştir. 9 hastaya MMG ile, 7 hastaya ise meme MRG ile ek değerlendirme yapılmıştır. Bu görüntüleme yöntemleri hastaların yaşı ve daha önceki takiplerinde varsa çektiği görüntülemelere göre seçilmiştir. 40 yaşın altındaki hastalarda mammografik duyarlılık azaldığından ilk basamakta tercih edilmemiştir. Değerlendirmemize göre meme USG; hızlı, pratik, radyoaktif ışın içermeyen ve kolaylıkla uygulanabilen ilk basamak görüntüleme yaklaşımı olarak kullanılmalıdır. Meme görüntüleme tetkikleri içinde İGM tanısını koyduracak spesifik bulguları gösteren bir tetkikin olmadığı sonucuna varılmıştır.

Literatürdeki çalışmalar çeşitli değişkenlerin olduğu küçük hasta gruplarını içerir ve tedavi seçenekleri klinik izlemeden mastektomi gibi radikal tedaviye kadar geniş bir yelpazededir. Etiyolojisi net olarak açıklığa kavuşturulamadığından dolayı İGM'nin optimal tedavi protokolü hakkında kesin bir görüş birliği mevcut değildir. Tedavide takip, apse mevcut ise drenaj ve antibiyotik, non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar; konservatif ve semptomatik tedaviyle regrese olmayan veya komplike vakalarda lokal veya sistemik kortikosteroidler, kolşisin, metotreksat, azatioprin, prolaktin inhibitörleri veya cerrahi eksizyon gibi birçok seçenek uygulanmıştır(125)

Klinik bulguları hafif olan hastalarda tedavisiz takip yapılabileceğini belirten çalışmalar mevcuttur (127,128). Lai ve ark. ilk kez 2005 yılında yaptıkları çalışma ile hafif seyirli hastaların tedavisiz takip edildiklerinde spontan regrese olabileceğini ve oral steroid tedavisinin ciddi klinik bulgusu olan hastalarda kullanılması gerektiğini bildirmişlerdir; ancak bu seride hasta yaşı ortalaması diğer serilerden daha ileridir (7). 1980 yılında DeHertogh ve arkadaşları ilk kez sistemik kortikosteroidleri nüks eden veya tedaviye dirençli vakalarda kullanmış ve başarılı sonuçlar bildirmiştir. Steroid tedavisi sonrası granülomatöz kitlenin kaybolması için 3 hafta gerektiğini savunmuşlardır (9) Takip eden yıllarda kullanımı yaygınlaşmış ve bunun ile ilgili fazla miktarda çalışma ve meta-analizler yapılmıştır (96).

Cilt değişiklikleri ön planda olan İGM hastaları veya oral kortikosteroidlerin yan etkilerinden muzdarip olan hastalar, intralezyonel kortikosteroid enjeksiyonu ve topikal steroid ile tedavi edilebilir. Altıntoprak ve ark. ile başlayan ve sonrasında kullanımı artan topikal steroid uygulaması oral steroidin yan etkilerinden kaçınmak için elverişlidir (138) Alper ve ark. da 28 İGM vakasında lokal meme içi steroid enjeksiyonu uygulamış 3 vakada parsiyel, 25 vakada ise tedaviye tam cevap almışlardır (173). Toktaş ve ark. 78 vakalık çalışmasında; non-komplike granülomatöz mastitli hastaları iki gruba ayırmış, birinci gruba kombine intralezyoner ve topikal steroid tedavisi, ikinci gruba ise sadece sistemik steroid tedavisi uygulayarak sonuçları karşılaştırmıştır. İntralezyoner ve topikal steroid tedavisi alan birinci grubun tedavi yanıtlarının daha yüksek, nüks oranlarının daha düşük, cerrahi tedaviye gereksiniminin de daha az olduğunu belirtmiştir (137).

Medikal tedaviye cevapsız, uzun dönem steroid tedavisini tolere edemeyen, ya da steroid dozu azaltılırken semptomların yeniden alevlenmesi durumunda immunsupresif ajanlar kullanılabilir. Metotreksat (MTX) ve Azatiyoprin en sık kullanılanlardandır (141) Kundaktepe ve ark. 64 hastalık çalışmasında monoterapi olarak uygulanmış ve %81 oranında hastalarda tam iyileşme gözlenmiş gelecekte birinci basamak tedavi için ilk tercih olabileceğini belirtmiştir (142) Çalışmamızdaki hasta grubunda ise literatür ile uyumlu olarak hastaların %85.7'sinde (24 hasta) öncesinde antibiyotik kullanımı mevcut olup, %42.9'u sistemik steroid, %35.7'sinin ise lokal steroid kullanım öyküsü mevcuttur. Bu çalışmamızda hasta grubumuzun çoğunu yeni tanı hastalar ya da en az 6 aydır lokal ya da sistemik steroid ya da

immünoşpresif tedavi almayan hastalar oluşturmaktadır. Tüm tedavi algoritmaları optimal olarak uygulansa bile %20-50 arasında tedaviye yanıtızsızlık veya nüks görülebilmektedir. Sarmadian ve ark'nın uluslararası 65 çalışmayı dahil ettiği meta-analizinde rekürrens oranını en yüksek sadece drenaj yapılan hastalarda görürken; en düşük steroid ve metotreksat kombinasyonu alan hastalarda saptamıştır (96) .

Hücreler DNA'da meydana gelen değişiklikleri doğal olarak onarabilecek mekanizmalara sahip olsalar da reaktif oksijen türleri veya diğer ajanlar tarafından oluşturulan aşırı hasar DNA yapısında kalıcı hasara ya da değişikliğe neden olabilir. Oksidatif hasar sonucunda genetik materyalin sürekli olarak modifikasyonu; mutagenез, karsinogenез ve yaşlanmanın ilk basamağını teşkil eder (150,151) Canlı organizmalarda normal metabolizma sırasında ya da patolojik yolla ortaya çıkan serbest radikaller ve bunlara karşı koruyucu sistem olan antioksidan savunma sistemi arasındaki dengenin serbest radikaller lehine kayması "oksidatif stres" olarak adlandırılır. Serbest oksijen radikallerinin neden olduğu hücre hasarının birçok kronik hastalığın komplikasyonlarına katkıda bulunduğu düşünölmektedir. Bu Reaktif Oksijen Türleri'nin zararlı etkileri enzimatik ve enzimatik olmayan antioksidanlar tarafından dengelenmektedir. Ancak hücrelerin antioksidan savunma sisteminin varlığına rağmen oksidatif hasar yaşam döngüsü boyunca birikir (145,149,153)

DNA'daki oksidatif hasar yüksek düzeylere ulaştığında hücre ölümü gerçekleşmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda oksidatif DNA hasar göstergesi olarak sıklıkla baz hasarları analizlenmiştir. Bakır iyonları DNA'da guanin-sitozin'den zengin bölgelerde yüksek oranda bulunduğundan oksidatif hasara en fazla maruz kalan baz 'guanin' dir. Bu nedenle en yaygın olarak ölçölen baz hasarı 8-hidroksideoksiguanozin'dir. 8-OHdG, oksidatif DNA baz hasarının bir göstergesi olarak kabul edilmektedir (16,156)

Oksidatif stresin Sistemik Lupus Eritematozus (SLE), Romatoid Artrit (RA), Ankilozan Spondilit (AS), Skleroderma, Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF) Tip 1 DM, Behçet Hastalığı, Hashimoto tiroidit, İnflamatuar Barsak Hastalığı gibi otoimmün hastalıkların patogeneğinde yer aldığı önceki çalışmalarda gösterilmiştir (174). Hashimoto tiroidit, kronik otoimmün lenfositik tiroidit olarak bilinen, toplumda hipotiroidinin en yaygın nedenidir. Buczynska ve ark. yaptığı çalışmada Hashimoto

tiroiditli hastalarda oksidatif strese bağlı DNA baz hasar ürünü olan 8-OHdG kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (175) Da silva ve ark.'nın çalışmasında ise otoimmün hastalıklarda immün sistemin bu hastalığa karşı otoantikor ve reaktif oksijen türleri ürettiğini bunun da oksidatif strese yol açarak oluşan patolojilerin gelişimini hızlandırdığını belirtmiştir. Antioksidan müdahalesinin hastalarda umut verici sonuçlar doğurabileceğini, ancak bu alanda daha fazla araştırmaya ihtiyaç duyulacağını belirtmiştir (176). Çalışmamızda ise incelenen hastaların ve sağlıklı gönüllülerin kendilerinde otoimmün hastalık bulunup bulunmadığı incelendi. Toplam 13 kişide eşlik eden bir otoimmün hastalık bulunurken; en çok tespit edilen Hashimoto Tiroiditi (8 hasta; 61.5%) olmuştur. Etiyopatogeneizde otoimmünitenin rolüne dair çalışmalar arttıkça aynı Hashimoto tiroiditte olduğu gibi immün sistem tarafından üretilen İGM'e spesifik otoantikor ile hastalık tanısı kolayca konabilir. Bunun için daha geniş kapsamlı ve multidisipliner çalışmalar gerekmektedir.

İnflamatuar Barsak Hastalıklarının da kesin etiyojisi belirsizliğini korumakla birlikte, barsak immün regülasyonundaki işlev bozukluğunun hastalığın ana nedeni olduğu düşünülmektedir. Oksidatif stresin bir parçası olan reaktif oksijen türleri (ROS) ve reaktif azot türleri (RNS), İBH'da anormal derecede yüksek seviyelerde üretilir. Bu moleküllerin yıkıcı etkileri, bağırsak duvarına zarar vererek ve inflamatuvar sinyal yollarını aktive ederek hastalığın başlamasına ve ilerlemesine katkıda bulunabilir (148,154). Muro ve ark. İBH'da oksidatif stresin rolünü inceledikleri çalışmasında Malondialdehit (MDA), 8-hidroksi-2'-deoksiguanozin (8-OHdG) ve serum serbest tiyoller (R-SH) gibi oksidatif stres belirteçlerinin hasta grubunda anlamlı olarak yüksek bulunduğunu ve miktarlarının hastalığın şiddeti ile korelasyon gösterdiklerini göstermiştir. Tedavi yöntemi içerisine oksidatif stresin azaltılması için antioksidan kullanımını içerebileceğini, Vitamin C, E, glutasyon ve N-asetilsistein gibi antioksidan tedavilerin, İBH semptomlarını hafifletme potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir (177). Aslan ve ark.'nın Ülseratif Kolit hastalarında yaptıkları çalışmada Comet assay ile incelenen DNA hasarını, TOS ve OSİ değerlerini hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulmuş, TAS değerini ise kontrol grubundan anlamlı derecede düşük bulmuşlar, $p < 0.001$; DNA hasarı, TOS, TAS ve OSİ arasında güçlü bir korelasyon saptamışlardır (178)

Bir diğerk otoimmün hastalık olan Romatoid Artritte (RA) de oksidatif stres ve DNA hasarı üzerinde oldukça fazla durulmuştur. Oksidan ve antioksidan biyomarkerların incelenmesi, hastalığın patogenezi anlamada, hastalığın şiddeti ile korelasyonunda yardımcı olmaktadır (179,180) Kundu ve ark. periferal kan ve sinovyal infiltrattaki nötrofillerde toplam ROS, O₂ ve OH⁻ radikallerinin seviyelerinin anlamlı derecede arttığını ve bu artışın CRP seviyeleriyle güçlü bir pozitif korelasyon gösterdiğini bulmuşlardır. Bu serbest radikallerin hastalık aktivitesi ve prognoz parametreleriyle olan pozitif korelasyonu, bu biyobelirteçlerin RA hastalarında mevcut belirteçlerle birlikte ölçülmesinin hastalık aktivitesinin izlenmesinde yararlı olabileceğini düşündürmektedir (180). Çoğunlukla üreme çağındaki kadınları etkileyen kronik otoimmün bir hastalık olan Sistemik Lupus Eritematozusda (SLE) genetik, hormonal ve çevresel faktörlerin etkileşimi sonucu T hücreleri, B hücreleri ve dendritik hücrelerin disfonksiyonu ortaya çıkarak, antinükleer otoantikorlar oluşur. Bu antikorlar böbrek, deri, ve eklemler dahil olmak üzere birçok organda birikir ve inflamasyona neden olur. SLE'deki kontrolsüz oksidatif stres, hücre protein, lipid ve DNA'nın fonksiyonel oksidatif modifikasyonlarına katkıda bulunur ve bu oksidatif modifikasyonların sonuçları, immünmodülasyonda önemli bir rol oynar ve otoimmüniteyi tetikler (181,182) Souliotis ve ark. çalışmasında SLE hastalarının hücrelerinde Comet Assay Jel elektroforez yöntemi ile DNA hasarını gösteren tail moment ve tail intensity oranları kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.001) (183).

Otozomal resesif kalıtılan özellikle Doğu Akdeniz'de daha sık görülen; tekrarlayan, inflamatuvar ve kendiliğinden sınırlı ateş ve diğer semptomlarla karakterize edilen Ailevi Akdeniz Ateşi (FMF)'nde de oksidatif DNA hasarı çalışmaları yapılmıştır (184) Guzel ve ark. FMF hastalarında oksidatif stres ve akut faz reaktanlarının (AFR) düzeylerini çalışmış; hastalığın aktif ve pasif dönemi ile de karşılaştırmalarını yapmıştır. FMF hastalarında Glutatyon Peroksidaz, superioksid dismutaz, katalaz gibi antioksidan ve 8-OHdG gibi oksidan seviyeyi yansıtan parametrelerin ölçümlerini almıştır. Bulgular, FMF hastalarında özellikle atağı sırasında AFR'nin arttığını ve oksidatif stresin kontrol grubuna göre arttığını göstermektedir. Bu, FMF hastalarında hastalık aktivitesinin arttığı dönemde oksidatif stresin ve inflamasyonun daha belirgin hale geldiğini ortaya koymaktadır (185)

Son yıllarda otoimmün hastalıklarda ROT'lar, oksidatif stres ve DNA hasarıyla ilgili çalışmalar giderek artan bir sıklıkta literatürde yer almaktadır. Bunun nedeni ROT'ların birçok hücre komponentine etki etmelerinin yanısıra oksidatif stres ve DNA hasarına yol açarak mutajenik ve karsinojenik etki gösterdiklerinin saptanmasıdır. Çalışmamızda da İGM'nin patogeneze yeni bir bakış getirmek adına hastalığın meydana getirdiği oksidatif durum değerlendirilmiş olup; TAS, TOS, OSİ, idrar 8-OHdG düzeyi ve comet yöntemi ile mononükleer lökosit DNA hasarının düzeyi ve bu düzeyler arasındaki parametre farklılıkları da ortaya konulmuştur. Yukarıda belirtilen diğer otoimmün hastalıklar gibi İGM'li hasta grubumuzda da TOS, İdrar 8-Hidroksideoksiguanozin değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Kontrol ve hasta grupları arasında TAS değerinde anlamlı ($p>0.05$) farklılık izlenmemiştir. Hasta grubunda OSİ değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek bulunmuştur. Mononükleer lökosit DNA hasarının tespiti için de alkali tek hücre elektroforez (Comet Assay) yöntemi modifiye edilerek çalışılmıştır. Hasta grubunda DNA hasar göstergeleri olan tail intensity yüzdesi, tail moment değeri kontrol grubundan anlamlı ($p<0.05$) olarak daha yüksek saptanmıştır.

Literatürde İGM'nin hem etiyolojisi hem de patogenezinde otoimmunitenin rolü ile alakalı çalışma mevcuttur. Ancak oksidatif stres ve DNA hasarını birlikte değerlendiren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Bu sebeple diğer otoimmün hastalıklarda artmış oksidatif stres ve DNA hasarı çalışmalarına ve antioksidan kullanımının tedaviye katkısı konulu çalışmalara değinilmiştir. Tedavi protokolünde net bir şemaya sahip olunamayan İGM'de DNA hasarı ve oksidatif stresin varlığını göstermek, oksidatif stresin neden olduğu DNA hasarını önleyici tedavi seçeneklerinin de diğer otoimmün hastalıklarda olduğu gibi alternatif olabilmesine olanak sağlayacak, tedavi algoritmalarının geliştirilmesinde yol gösterici olabilecektir.

6. SONUÇ

Yapılan bu çalışma ile İdiyopatik Granüloamatöz Mastit hastalığında oksidatif stres ve mononükleer lökosit DNA hasarı araştırılmıştır. Çalışmamız sonucunda İGM hastalarında Total Oksidan Seviyenin, idrardaki 8-OHdG düzeyinin arttığı, Oksidatif Stres İndeksinin ve oksidatif baskının da belirgin düzeyde arttığı saptanmıştır. Çalışmada DNA hasarını belirlemek için; hasar tespit yöntemlerinden biri olan Comet Assay yöntemine göre DNA fragmanlarının parametreleri ölçülmüş; Tail moment ve tail intensity oranları anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. İGM hastalarında doğal veya sentetik antioksidanların kullanımı ile serbest radikal üretiminin azaltılması ve DNA hasarının yavaşlatılması İGM hastalarının kliniğinde iyileşmeye katkı sağlayabilir. Literatürde otoimmün birçok hastalıkta çalışılan DNA hasarı ve oksidatif stres çalışmalarından hareketle çalışmamızın İGM için de spesifik bir antikor tespiti veya gen analizi için yeni çalışmalara ışık tutacağını ümit etmekteyiz. Bu sayede hedefe yönelik tedavi modaliteleri geliştirilip, çok daha hızlı ve kolay bir tanı yöntemi belirlenebilir; hastalığın etiopatogenezi hakkında daha kesin ve geniş bilgilere sahip olunabilir.

8. KAYNAKÇA

1. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous Mastitis: A Lesion Clinically Simulating Carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1972 Dec 1;58(6):642–6.
2. Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, Chetty U. Granulomatous lobular mastitis. *J Clin Pathol.* 1987 May;40(5):535–40.
3. Altintoprak F, Karakece E, Kivilcim T, Dikicier E, Cakmak G, Celebi F, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: An Autoimmune Disease? *The Scientific World Journal.* 2013;2013:1–5.
4. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M. Granulomatous Mastitis: Imaging Findings with Histopathologic Correlation. *Clin Radiol.* 2002 Nov;57(11):1001–6.
5. Heer R, Shrimankar J, Griffith CDM. Granulomatous mastitis can mimic breast cancer on clinical, radiological or cytological examination: a cautionary tale. *The Breast.* 2003 Aug;12(4):283–6.
6. Akcan A, Akyıldız H, Deneme MA, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous Lobular Mastitis: A Complex Diagnostic and Therapeutic Problem. *World J Surg.* 2006 Aug 21;30(8):1403–9.
7. Lai ECH, Chan WC, Ma TKF, Tang APY, Poon CSP, Leong HT. The Role of Conservative Treatment in Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Breast J.* 2005 Nov;11(6):454–6.
8. Oran EŞ, Gürdal SÖ, Yankol Y, Öznur M, Calay Z, Tunacı M, et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis diagnosed by core biopsy: a retrospective multicenter study. *Breast J.* 2013;19(4):411–8.
9. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG. Prednisone Management of Granulomatous Mastitis. *New England Journal of Medicine.* 1980 Oct 2;303(14):799–800.
10. Oran EŞ, Gürdal SÖ, Yankol Y, Öznur M, Calay Z, Tunacı M, et al. Management of Idiopathic Granulomatous Mastitis Diagnosed by Core Biopsy: A Retrospective Multicenter Study. *Breast J.* 2013 Jul;19(4):411–8.
11. Basu A. DNA Damage, Mutagenesis and Cancer. *Int J Mol Sci.* 2018 Mar 23;19(4):970.

12. Altindag O, Karakoc M, Kocyigit A, Celik H, Soran N. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Biochem.* 2007 Feb;40(3–4):167–71.
13. Kocyigit A, Keles H, Selek S, Guzel S, Celik H, Erel O. Increased DNA damage and oxidative stress in patients with cutaneous leishmaniasis. *Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis.* 2005 Aug;585(1–2):71–8.
14. Dizdaroglu M. Oxidatively induced DNA damage: Mechanisms, repair and disease. *Cancer Lett.* 2012 Dec;327(1–2):26–47.
15. Collins AR. The Comet Assay for DNA Damage and Repair: Principles, Applications, and Limitations. *Mol Biotechnol.* 2004;26(3):249–61.
16. VALAVANIDIS A, VLACHOGIANNI T, FIOTAKIS C. 8-hydroxy-2' -deoxyguanosine (8-OHdG): A Critical Biomarker of Oxidative Stress and Carcinogenesis. *Journal of Environmental Science and Health, Part C.* 2009 May 7;27(2):120–39.
17. Frank H. Netter. *Netter Atlas of Human Anatomy.* 8th edition.
18. Ellis H, Colborn GL, Skandalakis JE. *Surgical Embryology and Anatomy of the Breast and its Related Anatomic Structures.* *Surgical Clinics of North America.* 1993 Aug 1;73(4):611–32.
19. Skandalakis JE SLSPMP. *The Embryologic and Anatomic Basis of Modern Surgery.* .
20. Bazira PJ, Ellis H, Mahadevan V. *Anatomy and physiology of the breast.* *Surgery (Oxford).* 2022 Feb;40(2):79–83.
21. Casoli V, Vacher Ch. *Embryologie et anatomie du thorax et du sein.* *Annales de Chirurgie Plastique Esthétique.* 2022 Nov;67(5–6):278–90.
22. Prof. Dr. Serap EREL, Doç. Dr. Murat Kemal Atahan. *Memenin Anatomisi, Fizyolojisi ve Değerlendirilmesi.* In: *Genel Cerrahi Ders Kitabı.* p. 2–3.
23. April EW. *Introduction to Clinically Anatomy: Breast.* In: *Clinically Anatomy.* 3rd edition.
24. de la Pared Torácica A and A y M. *Anatomy of the thoracic wall, axilla and breast.* *Int J Morphol.* . 2006;691-704.

25. Hunt K. K. GMC, and BTA, BRDTCM, EBM, MKL,. Diseases of the Breast, in Sabiston Textbook of Surgery: The biological basis of modern surgical practice,. 2019;824.
26. Jatoi I., Petit JY., Kaufmann M. Atlas of Breast Surgery. Berlin: Springer. 2006;133.
27. Rosse C. Hollinshead's Textbook of Anatomy. . Lippincott Williams and Wilkins.; 1985. 938 p.
28. Drake RL. Gray's Anatomy for Students. 4th edition. Philadelphia, MO: Elsevier; 2019.
29. Romrell LJ, Blend KI. Anatomy of the breast ,axilla ,chest wall and related metastatic sites. The breast comprehensive management of benign and malignant disease 2nd edition . 1995;16–21.
30. Prendergast PM. Fascia, Nerve Supply, and Lymphatics of the Breast. In: Aesthetic Surgery of the Breast. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2015. p. 39–42.
31. Ung O, Tan M, Chua B, Barraclough B. COMPLETE AXILLARY DISSECTION: A TECHNIQUE THAT STILL HAS RELEVANCE IN CONTEMPORARY MANAGEMENT OF BREAST CANCER. ANZ J Surg. 2006 Jun 6;76(6):518–21.
32. Sainsbury R. The Breast: Comprehensive Management of Benign and Malignant Disorders. Br J Cancer. 2004 Nov 26;91(9):1754–1754.
33. Petrek JA, Michele Blackwood M. Axillary dissection: Current practice and technique. Curr Probl Surg. 1995 Apr;32(4):257–323.
34. Seltzer V. The breast: embryology, development, and anatomy. Clin Obstet Gynecol. 1994;879–80.
35. Jolicœur F. Intrauterine Breast Development and the Mammary Myoepithelial Lineage. J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2005 Jul 28;10(3):199–210.
36. Howard BA. Human breast development. . J Mammary Gland Biol Neoplasia. 2000;5(2):119–37.
37. Kim JYS, Fracol M. Breast Embryology and Anatomy. In: Managing Common and Uncommon Complications of Aesthetic Breast Surgery. Cham: Springer International Publishing; 2021. p. 3–12.

38. Oakes SR, Hilton HN, Ormandy CJ. Key stages in mammary gland development - The alveolar switch: coordinating the proliferative cues and cell fate decisions that drive the formation of lobuloalveoli from ductal epithelium. *Breast Cancer Research*. 2006 Apr 25;8(2):207.
39. Biswas SK, Banerjee S, Baker GW, Kuo CY, Chowdhury I. The Mammary Gland: Basic Structure and Molecular Signaling during Development. *Int J Mol Sci*. 2022 Mar 31;23(7):3883.
40. Watson CJ, Khaled WT. Mammary development in the embryo and adult: new insights into the journey of morphogenesis and commitment. *Development*. 2020 Nov 15;147(22).
41. Hughes ES. The Development of the Mammary Gland: Arris and Gale Lecture, delivered at the Royal College of Surgeons of England on 25th October, 1949. *Ann R Coll Surg Engl*. 1950 Feb;6(2):99–119.
42. Macias H, Hinck L. Mammary gland development. *WIREs Developmental Biology*. 2012 Jul 4;1(4):533–57.
43. McNally S, Stein T. Overview of Mammary Gland Development: A Comparison of Mouse and Human. In 2017. p. 1–17.
44. Reyniak JV. Endocrine physiology of the breast. *J Reprod Med*. 1979;Jun;22(6):303.
45. De Silva NK. Breast development and disorders in the adolescent female. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2018 Apr;48:40–50.
46. William F. Ganong. *Tıbbi Fizyoloji* Appleton and Lange, Barış Kitabevi. In 1996. p. 556–60.
47. Alipour S. Physical Breast Examination in Pregnancy and Lactation. In 2020. p. 9–16.
48. Truchet S, Honvo-Houéto E. Physiology of milk secretion. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*. 2017 Aug;31(4):367–84.
49. Copeland EM III, Bland KI, WB Saunders. The Breast . In: *The Breast Section II, Chapter 2*. Philadelphia; 1987.
50. Kulkarni D. Clinical Presentations of Breast Disorders in Pregnancy and Lactation. In 2020. p. 33–9.
51. Kamal RM, Hamed ST, Salem DS. Classification of Inflammatory Breast Disorders and Step by Step Diagnosis. *Breast J*. 2009 Jul;15(4):367–80.

52. Omranipour R, Vasigh M. Mastitis, Breast Abscess, and Granulomatous Mastitis. In 2020. p. 53–61.
53. Guray M, Sahin AA. Benign breast diseases: Classification, diagnosis and management. *The Oncologist* . 2006;11:435–49.
54. Scott DM. Inflammatory diseases of the breast. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2022 Sep;83:72–87.
55. Wilson E, Woodd SL, Benova L. Incidence of and Risk Factors for Lactational Mastitis: A Systematic Review. *Journal of Human Lactation*. 2020 Nov 14;36(4):673–86.
56. Fetherston C. Risk Factors for Lactation Mastitis. *Journal of Human Lactation*. 1998 Jun 1;14(2):101–9.
57. Kvist LJ. Toward a clarification of the concept of mastitis as used in empirical studies of breast inflammation during lactation. *J Hum Lact* . 2010;26:53–9.
58. Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, Steen A, Schalén C. The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment. *Int Breastfeed J*. 2008 Apr 7;3:6.
59. 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 Apr 18;8:51.
60. Amir LH. ABM Clinical Protocol #4: Mastitis, Revised March 2014. *Breastfeeding Medicine*. 2014 Jun;9(5):239–43.
61. 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 Jun 15;50(12):1551–8.
62. Pevzner M, Dahan A. Mastitis While Breastfeeding: Prevention, the Importance of Proper Treatment, and Potential Complications. *J Clin Med*. 2020 Jul 22;9(8):2328.
63. Mahtab Vasigh, Omranipour R. Mastitis, breast abscess, and granulomatous mastitis. *Diseases of the Breast during Pregnancy and Lactation*. 2020;53–61.
64. Editorial: Puerperal mastitis. *Br Med J*. 1976;1(6015):920–1.
65. Johnson SP, Kaoutzanis C, Schaub GA. Male Zuska's disease. *BMJ Case Rep*. 2014 Apr 4;bcr2013201922.

66. Zuska JJ, Crile G, Ayres WW. Fistulas of lactiferous ducts. *The American Journal of Surgery*. 1951 Mar;81(3):312–7.
67. Dixon JM, Ravisekar O, Chetty U, Anderson TJ. Periductal mastitis and duct ectasia: Different conditions with different aetiologies. *British Journal of Surgery*. 2005 Dec 6;83(6):820–2.
68. Zhang Y, Zhou Y, Mao F, Guan J, Sun Q. Clinical characteristics, classification and surgical treatment of periductal mastitis. *J Thorac Dis*. 2018 Apr;10(4):2420–7.
69. Almasad JK. MAMMARY DUCT FISTULAE: CLASSIFICATION AND MANAGEMENT. *ANZ J Surg*. 2006 Mar 9;76(3):149–52.
70. Bundred NJ, Dover MS, Aluwihare N, Faragher EB, Morrison JM. Smoking and periductal mastitis. *BMJ*. 1993 Sep 25;307(6907):772–3.
71. Taffurelli M, Pellegrini A, Santini D, Zanotti S, Di Simone D, Serra M. Recurrent periductal mastitis: Surgical treatment. *Surgery*. 2016 Dec;160(6):1689–92.
72. Baughman RP, Lower EE, du Bois RM. Sarcoidosis. *Lancet*. 2003;361(9363):1111–8.
73. Reis J, Boavida J, Bahrami N, Lyngra M, Geitung JT. Breast sarcoidosis: Clinical features, imaging, and histological findings. *Breast J*. 2021 Jan 8;27(1):44–7.
74. TAKAHASHI R, SHIBUYA Y, SHIJUBO N, ASAISHI K, ABE S. Mammary Involvement in a Patient with Sarcoidosis. *Internal Medicine*. 2001;40(8):769–71.
75. Ojeda H, Sardi A, Totoonchie A. Sarcoidosis of the breast: implications for the general surgeon. *Am Surg*. 2000 Dec;66(12):1144–8.
76. Chan C lung R, Ho RSL, Shek TWH, Kwong A. Diabetic mastopathy. *Breast J*. 2013;19(5):533–8.
77. Soler NG, Khardori R. Fibrous disease of the breast, thyroiditis, and cheiroarthropathy in type I diabetes mellitus. *Lancet*. 1984 Jan 28;1(8370):193–5.
78. Thorncroft K, Forsyth L, Desmond S, Audisio RA. The diagnosis and management of diabetic mastopathy. *Breast J*. 2007;13(6):607–13.

79. Hale JA, Peters GN, Cheek JH. Tuberculosis of the breast: rare but still extant. Review of the literature and report of an additional case. *Am J Surg.* 1985 Nov;150(5):620–4.
80. Rajagopala S, Agarwal R. Tubercular Mastitis in Men: Case Report and Systematic Review. *Am J Med.* 2008 Jun;121(6):539–44.
81. Akcakaya A, Eryilmaz R, Sahin M, Ozkan O V. Tuberculosis of the Breast. *Breast J.* 2005 Jan;11(1):85–6.
82. Bakaris S, Yuksel M, Ciragil P, Guven MA, Ezberci F, Bulbuloglu E. Granulomatous mastitis including breast tuberculosis and idiopathic lobular granulomatous mastitis. *Can J Surg.* 2006 Dec;49(6):427–30.
83. Thimmappa D, Mallikarjuna MN, Vijayakumar A. Breast Tuberculosis. *Indian Journal of Surgery.* 2015 Dec 1;77(S3):1378–84.
84. Kilic MO, Sağlam C, Ağca FD, Terzioğlu SG. Clinical, diagnostic and therapeutic management of patients with breast tuberculosis: Analysis of 46 Cases. *Kaohsiung J Med Sci.* 2016 Jan 21;32(1):27–31.
85. Köseoğlu Hİ, Daşiran MF, Köseoğlu RD, Çelikyay ZRY, Kalelioğlu MB. Is it tuberculosis mastitis or granulomatous mastitis? A thirteen-year experience at a university hospital. *Turk J Med Sci.* 2023 Jun;53(3):744–51.
86. Baykan AH, Sayiner HS, Inan I, Aydin E, Erturk SM. Primary breast tuberculosis: imaging findings of a rare disease. *Insights Imaging.* 2021 Dec 15;12(1):19.
87. Khanna R, Prasanna G V, Gupta P, Kumar M, Khanna S, Khanna AK. Mammary tuberculosis: report on 52 cases. *Postgrad Med J.* 2002 Jul;78(921):422–4.
88. Seo HRN, Na KY, Yim HE, Kim TH, Kang DK, Oh KK, et al. Differential Diagnosis in Idiopathic Granulomatous Mastitis and Tuberculous Mastitis. *J Breast Cancer.* 2012;15(1):111.
89. Farrokh D, Alamdaran A, Feyzi Laeen A, Fallah Rastegar Y, Abbasi B. Tuberculous mastitis: A review of 32 cases. *International Journal of Infectious Diseases.* 2019 Oct;87:135–42.
90. Emre A, Akbulut S, Sertkaya M, Bitiren M, Kale IT, Bulbuloglu E, et al. Idiopathic Granulomatous Mastitis: Overcoming this Important Clinical Challenge. *Int Surg.* 2018 May 1;103(5–6):228–37.

91. Cohen C. Granulomatous mastitis. A review of 5 cases. *S Afr Med J*. 1977 Jul 2;52(1):14–6.
92. Fletcher A, Magrath IM, Riddell RH, Talbot IC. Granulomatous mastitis: a report of seven cases. *J Clin Pathol*. 1982 Sep;35(9):941–5.
93. Altintoprak F, Kivilcim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. *World J Clin Cases*. 2014 Dec 16;2(12):852–8.
94. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, El Khoury M, David J, Labelle M, et al. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. *Eur J Radiol*. 2013 Apr;82(4):e165-75.
95. Velidedeoglu M, Kilic F, Mete B, Yemisen M, Celik V, Gazioglu E, et al. Bilateral idiopathic granulomatous mastitis. *Asian J Surg*. 2016 Jan;39(1):12–20.
96. Sarmadian R, Safi F, Sarmadian H, Shokrpour M, Almasi-Hashiani A. Treatment modalities for granulomatous mastitis, seeking the most appropriate treatment with the least recurrence rate: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Med Res*. 2024 Mar 12;29(1):164.
97. Zhang M, Pu D, Feng D, Shi G, Li J. Rare and Complicated Granulomatous Lobular Mastitis (2000-2023): A Bibliometrics Study and Visualization Analysis. *J Inflamm Res*. 2024;17:3709–24.
98. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology*. 2001 Aug;97(2):260–2.
99. Cserni G, Szajki K. Granulomatous Lobular Mastitis Following Drug-Induced Galactorrhea and Blunt Trauma. *Breast J*. 1999 Nov;5(6):398–403.
100. Gurleyik G, Aktekin A, Aker F, Karagulle H, Saglamc A. Medical and surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis: a benign inflammatory disease mimicking invasive carcinoma. *J Breast Cancer*. 2012 Mar;15(1):119–23.
101. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic Granulomatous Mastitis: A 25-Year Experience. *J Am Coll Surg*. 2008 Feb;206(2):269–73.
102. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg*. 2007 Aug;31(8):1677–81.

103. Rowe PH. Granulomatous mastitis associated with a pituitary prolactinoma. *Br J Clin Pract.* 1984 Jan;38(1):32–4.
104. Asoglu O, Ozmen V, Karanlik H, Tunaci M, Cabioglu N, Igci A, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005;11(2):108–14.
105. Taner Z, Velidedeoglu M, Mete B, Demirci M, Dal F, Vehid S, et al. The Distribution of Aerobic and Anaerobic Bacteria in the Etiology of Granulomatous Mastitis and Their Resistance to Antimicrobial Agents. *Klimik Dergisi/Klimik Journal.* 2021 Dec 27;34(3):211–8.
106. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology.* 2003 Apr;35(2):109–19.
107. Taner Z, Velidedeoglu M, Mete B, Demirci M, Dal F, Vehid S, et al. The Distribution of Aerobic and Anaerobic Bacteria in the Etiology of Granulomatous Mastitis and Their Resistance to Antimicrobial Agents. *Klimik Dergisi/Klimik Journal.* 2021 Dec 27;34(3):211–8.
108. Yuan QQ, Xiao SY, Farouk O, Du YT, Sheybani F, Tan QT, et al. Management of granulomatous lobular mastitis: an international multidisciplinary consensus (2021 edition). *Mil Med Res.* 2022 Apr 26;9(1):20.
109. Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: Presentation, investigation and management. Vol. 12, *Future Oncology.* Future Medicine Ltd.; 2016. p. 1381–94.
110. Shabani S, Sadeghi B, Zarinfar N, Sarmadian R. Idiopathic granulomatous mastitis: A case report and literature review. *Clin Case Rep.* 2023 Sep 25;11(9).
111. Ozel L, Unal A, Unal E, Kara M, Erdoğdu E, Krand O, et al. Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surg Today.* 2012 Aug;42(8):729–33.
112. Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, Benveniste AP. Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast Cancer Res Treat.* 2018 Oct;171(3):527–34.
113. Velidedeoglu M, Kundaktepe BP, Aksan H, Uzun H. Preoperative Fibrinogen and Hematological Indexes in the Differential Diagnosis of Idiopathic

- Granulomatous Mastitis and Breast Cancer. *Medicina (Kaunas)*. 2021 Jul 8;57(7).
114. Wang X, He X, Liu J, Zhang H, Wan H, Luo J, et al. Immune pathogenesis of idiopathic granulomatous mastitis: from etiology toward therapeutic approaches. *Front Immunol*. 2024;15:1295759.
 115. Erhan Y, Veral A, Kara E, Ozdemir N, Kapkac M, Ozdedeli E, et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast*. 2000 Feb;9(1):52–6.
 116. Saydam M, Yilmaz KB, Sahin M, Yanik H, Akinci M, Yilmaz I, et al. New Findings on Autoimmune Etiology of Idiopathic Granulomatous Mastitis: Serum IL-17, IL-22 and IL-23 Levels of Patients. *J Invest Surg*. 2021 Sep;34(9):993–7.
 117. Goulabchand R, Hafidi A, Van de Perre P, Millet I, Maria ATJ, Morel J, et al. Mastitis in Autoimmune Diseases: Review of the Literature, Diagnostic Pathway, and Pathophysiological Key Players. *J Clin Med*. 2020 Mar 30;9(4):958.
 118. Larsen LJH, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous Lobular Mastitis: Imaging, Diagnosis, and Treatment. *American Journal of Roentgenology*. 2009 Aug;193(2):574–81.
 119. Seo HRN, Na KY, Yim HE, Kim TH, Kang DK, Oh KK, et al. Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis. *J Breast Cancer*. 2012 Mar;15(1):111–8.
 120. Emiroglu M, Akcan A, Velidedeoglu M, Girgin S, Aytac O, Canturk NZ, et al. Diagnosis, Approach, and Clinical Classification of Idiopathic Granulomatous Mastitis: Consensus Report. *Breast Care (Basel)*. 2024 Oct;19(5):243–51.
 121. Cakir B, Tuncbilek N, Karakas HM, Unlu E, Ozyilmaz F. Granulomatous mastitis mimicking breast carcinoma. *Breast J*. 2002;8(4):251–2.
 122. Azzam MI, Alnaimat F, Al-Nazer MW, Awad H, Odeh G, Al-Najar M, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: clinical, histopathological, and radiological characteristics and management approaches. *Rheumatol Int*. 2023 Jun 22;43(10):1859–69.
 123. Al-Khawari HAT, Al-Manfouhi HA, Madda JP, Kovacs A, Sheikh M, Roberts O. Radiologic features of granulomatous mastitis. *Breast J*. 2011;17(6):645–50.

124. Kocaoglu M, Somuncu I, Ors F, Bulakbasi N, Tayfun C, Ilkbahar S. Imaging findings in idiopathic granulomatous mastitis. A review with emphasis on magnetic resonance imaging. *J Comput Assist Tomogr.* 2004;28(5):635–41.
125. Kiyak G, Dumlu EG, Kilinc I, Tokaç M, Akbaba S, Gurer A, et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis: dilemmas in diagnosis and treatment. *BMC Surg.* 2014 Dec 4;14(1):66.
126. Kok KYY, Telisinghe PU. Granulomatous mastitis: Presentation, treatment and outcome in 43 patients. *The Surgeon.* 2010 Aug;8(4):197–201.
127. Davis J, Cocco D, Matz S, Hsu CH, Brown MJ, Lee J, et al. Re-evaluating if observation continues to be the best management of idiopathic granulomatous mastitis. *Surgery.* 2019 Dec;166(6):1176–80.
128. Çetinkaya G, Kozan R, Emral AC, Tezel E. Granulomatous mastitis, watch and wait is a good option. *Ir J Med Sci.* 2021 Aug;190(3):1117–22.
129. Fattahi AS, Amini G, Sajedi F, Mehrad-Majd H. Factors Affecting Recurrence of Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Systematic Review. *Breast J.* 2023;2023:9947797.
130. Farouk O, Abdelkhalek M, Abdallah A, Shata A, Senbel A, Attia E, et al. Rifampicin for Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis: A Promising Alternative for Treatment. *World J Surg.* 2017 May;41(5):1313–21.
131. Erozgen F, Ersoy YE, Akaydin M, Memmi N, Celik AS, Celebi F, et al. Corticosteroid treatment and timing of surgery in idiopathic granulomatous mastitis confusing with breast carcinoma. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Sep 13;123(2):447–52.
132. Ertürk TF, Çakır Ö, Yaprak Bayrak B, Güneş A, Aydemir S, Utkan NZ. Local Steroid Treatment: An Effective Procedure for Idiopathic Granulomatous Mastitis, Including Complicated Cases. *J Invest Surg.* 2022 Apr;35(4):745–51.
133. Gunduz Y, Altintoprak F, Tatli Ayhan L, Kivilcim T, Celebi F. Effect of topical steroid treatment on idiopathic granulomatous mastitis: clinical and radiologic evaluation. *Breast J.* 2014;20(6):586–91.
134. Toktas O, Toprak N. Treatment Results of Intralesional Steroid Injection and Topical Steroid Administration in Pregnant Women with Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Eur J Breast Health.* 2021 Jul;17(3):283–7.

135. Munot K, Nicholson S, Birkett V. Granulomatous mastitis - A novel method of treatment. *European Journal of Surgical Oncology (EJSO)*. 2012 May;38(5):461–2.
136. Mizrakli T, Velidedeoglu M, Yemisen M, Mete B, Kilic F, Yilmaz H, et al. Corticosteroid treatment in the management of idiopathic granulomatous mastitis to avoid unnecessary surgery. *Surg Today*. 2015 Apr;45(4):457–65.
137. Toktas O, Konca C, Trabulus DC, Soyder A, Koksall H, Karanlik H, et al. A Novel First-Line Treatment Alternative for Noncomplicated Idiopathic Granulomatous Mastitis: Combined Intralesional Steroid Injection with Topical Steroid Administration. *Breast Care*. 2021;16(2):181–7.
138. Altintoprak F. Topical steroids to treat granulomatous mastitis: a case report. *Korean J Intern Med*. 2011 Sep;26(3):356–9.
139. Velidedeoglu M, Umman V, Kilic F, Celik V, Gazioglu E, Hatipoglu E, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: introducing a diagnostic algorithm based on 5 years of follow-up of 152 cases from Turkey and a review of the literature. *Surg Today*. 2022 Apr 21;52(4):668–80.
140. Martinez-Ramos D, Simon-Monterde L, Suelves-Piqueres C, Queralt-Martin R, Granel-Villach L, Laguna-Sastre JM, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. *Breast J*. 2019 Nov;25(6):1245–50.
141. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases. *Breast J*. 2011;17(6):661–8.
142. Papila Kundaktepe B, Velidedeoglu M, Mete B. The effect of methotrexate monotherapy on treatment-resistant idiopathic granulomatous mastitis patients. *The Surgeon*. 2022 Jun;20(3):e13–9.
143. Cabioglu N, Trabulus DC, Emiroglu S, Ozkurt E, Yalcin N, Dinc N, et al. Ozone therapy as a novel complementary therapeutic approach in refractory idiopathic granulomatous mastitis. *Front Med (Lausanne)*. 2023 Jul 6;10.
144. Sawuer R, Wu C, Sun Z, Liu S. The Effectiveness of Traditional Chinese Medicine Combined With Surgery to Treat Granulomatous Mastitis: A Propensity-Matched Analysis. *Front Oncol*. 2022 Feb 10;12.

145. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MTD, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39(1):44–84.
146. Gutteridge JM. Biological origin of free radicals, and mechanisms of antioxidant protection. *Chem Biol Interact.* 1994 Jun;91(2–3):133–40.
147. Aruoma OI. Free radicals, oxidative stress, and antioxidants in human health and disease. *J Am Oil Chem Soc.* 1998;75(2):199–212.
148. Bolisetty S, Jaimes EA. Mitochondria and reactive oxygen species: physiology and pathophysiology. *Int J Mol Sci.* 2013 Mar 19;14(3):6306–44.
149. Conner EM, Grisham MB. Inflammation, free radicals, and antioxidants. *Nutrition.* 1996 Apr;12(4):274–7.
150. Ward JF. The complexity of DNA damage: relevance to biological consequences. *Int J Radiat Biol.* 1994 Nov;66(5):427–32.
151. Cadet J, Douki T, Gasparutto D, Ravanat JL. Oxidative damage to DNA: formation, measurement and biochemical features. *Mutat Res.* 2003 Oct 29;531(1–2):5–23.
152. Cooke MS, Evans MD, Dizdaroglu M, Lunec J. Oxidative DNA damage: mechanisms, mutation, and disease. *The FASEB Journal.* 2003 Jul;17(10):1195–214.
153. Evans MD, Cooke MS. Factors contributing to the outcome of oxidative damage to nucleic acids. *BioEssays.* 2004 May 21;26(5):533–42.
154. Chatterjee N, Walker GC. Mechanisms of DNA damage, repair, and mutagenesis. *Environ Mol Mutagen.* 2017 Jun;58(5):235–63.
155. Gorrini C, Harris IS, Mak TW. Modulation of oxidative stress as an anticancer strategy. *Nat Rev Drug Discov.* 2013 Dec 29;12(12):931–47.
156. Graille M, Wild P, Sauvain JJ, Hemmendinger M, Guseva Canu I, Hopf NB. Urinary 8-OHdG as a Biomarker for Oxidative Stress: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Int J Mol Sci.* 2020 May 26;21(11):3743.
157. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem.* 2004 Feb;37(2):112–9.
158. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem.* 2005 Dec;38(12):1103–11.

159. Dilaveri C, Degnim A, Lee C, DeSimone D, Moldoveanu D, Ghosh K. Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Breast J.* 2024;2024:6693720.
160. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J.* 2004;10(4):318–22.
161. Cakir C. Cytokines the Etiology of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Journal of the College of Physicians and Surgeons Pakistan.* 2022 Jul 1;32(07):869–73.
162. Özel L, Ünal A, Ünal E, Kara M, Erdoğan E, Krand O, et al. Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surg Today.* 2012 Aug 10;42(8):729–33.
163. Ucaryilmaz H, Koksall H, Emsen A, Kadoglou N, Dixon JM, Artac H. The Role of Regulatory T and B Cells in the Etiopathogenesis of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Immunol Invest.* 2022 Feb 17;51(2):357–67.
164. Dogan S, Dal F, Guler M, Sevik H, Oguz Idiz U. Is peripheral blood immunophenotyping useful to understand the etiology of Idiopathic Granulomatous? *Hum Immunol.* 2023 May;84(5–7):315–9.
165. Koksall H, Vatansev H, Artac H, Kadoglou N. The clinical value of interleukins-8, -10, and -17 in idiopathic granulomatous mastitis. *Clin Rheumatol.* 2020 May 9;39(5):1671–7.
166. Ates D, Doner HC, Kurban S, Koksall H. The Effect of Soluble TREM-1 in Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Immunol Invest.* 2022 May;51(4):839–50.
167. EMSEN A, KÖKSAL H, UÇARYILMAZ H, KADOĞLOU N, ARTAÇ H. The alteration of lymphocyte subsets in idiopathic granulomatous mastitis. *Turk J Med Sci.* 2021 Aug 30;51(4):1905–11.
168. Çetinkaya ÖA, Çelik SU, Terzioğlu SG, Eroğlu A. The Predictive Value of the Neutrophil-to-Lymphocyte and Platelet-to-Lymphocyte Ratio in Patients with Recurrent Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Eur J Breast Health.* 2020 Jan;16(1):61–5.
169. Deng Y, Huang Y, Ning P, Ma SG, He PY, Wang Y. Maternal Risk Factors for Lactation Mastitis: A Meta-analysis. *West J Nurs Res.* 2021 Jul 22;43(7):698–708.
170. Han BK, Choe YH, Park JM, Moon WK, Ko YH, Yang JH, et al. Granulomatous mastitis: mammographic and sonographic appearances. *AJR Am J Roentgenol.* 1999 Aug;173(2):317–20.

171. Yildiz S, Aralasmak A, Kadioglu H, Toprak H, Yetis H, Gucin Z, et al. Radiologic findings of idiopathic granulomatous mastitis. *Med Ultrason*. 2015 Mar;17(1):39–44.
172. Lee JH, Oh KK, Kim E kyung, Kwack KS, Jung WH, Lee HK. Radiologic and clinical features of idiopathic granulomatous lobular mastitis mimicking advanced breast cancer. *Yonsei Med J*. 2006 Feb 28;47(1):78–84.
173. Alper F, Karadeniz E, Güven F, Çankaya BY, Yalcin A, Özden K, et al. Comparison of the Efficacy of Systemic Versus Local Steroid Treatment in Idiopathic Granulomatous Mastitis: A Cohort Study. *J Surg Res*. 2022 Oct;278:86–92.
174. Kurien BT, Hensley K, Bachmann M, Scofield RH. Oxidatively modified autoantigens in autoimmune diseases. *Free Radic Biol Med*. 2006 Aug 15;41(4):549–56.
175. Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Wiatr A, Adamska A, Siewko K, Krętowski A, et al. The role of oxidative stress in Hashimoto's disease. *Endocrine Abstracts*. 2023 May 2;
176. da Silva GB, Yamauchi MA, Bagatini MD. Oxidative stress in Hashimoto's thyroiditis: possible adjuvant therapies to attenuate deleterious effects. *Mol Cell Biochem*. 2023 Apr 27;478(4):949–66.
177. Muro P, Zhang L, Li S, Zhao Z, Jin T, Mao F, et al. The emerging role of oxidative stress in inflammatory bowel disease. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1390351.
178. Aslan M, Nazligul Y, Bolukbas C, Bolukbas FF, Horoz M, Dulger AC, et al. Peripheral lymphocyte DNA damage and oxidative stress in patients with ulcerative colitis. *Pol Arch Intern Med*. 2011 Jul 1;121(7–8):223–9.
179. Quiñonez-Flores CM, González-Chávez SA, Del Río Nájera D, Pacheco-Tena C. Oxidative Stress Relevance in the Pathogenesis of the Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. *Biomed Res Int*. 2016;2016:6097417.
180. Kundu S, Ghosh P, Datta S, Ghosh A, Chattopadhyay S, Chatterjee M. Oxidative stress as a potential biomarker for determining disease activity in patients with Rheumatoid Arthritis. *Free Radic Res*. 2012 Dec;46(12):1482–9.

181. Shah D, Mahajan N, Sah S, Nath SK, Paudyal B. Oxidative stress and its biomarkers in systemic lupus erythematosus. *J Biomed Sci.* 2014 Dec 17;21(1):23.
182. Mireles-Canales MP, González-Chávez SA, Quiñonez-Flores CM, León-López EA, Pacheco-Tena C. DNA Damage and Deficiencies in the Mechanisms of Its Repair: Implications in the Pathogenesis of Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol Res.* 2018;2018:8214379.
183. Souliotis VL, Sfikakis PP. Increased DNA double-strand breaks and enhanced apoptosis in patients with lupus nephritis. *Lupus.* 2015 Jul 26;24(8):804–15.
184. Kirkali G, Tunca M, Genc S, Jaruga P, Dizdaroglu M. Oxidative DNA damage in polymorphonuclear leukocytes of patients with familial Mediterranean fever. *Free Radic Biol Med.* 2008 Feb 1;44(3):386–93.
185. Guzel S, Andican G, Seven A, Aslan M, Bolayirli M, Guzel EC, et al. Acute phase response and oxidative stress status in familial Mediterranean fever (FMF). *Mod Rheumatol.* 2012 Jun;22(3):431–7.