

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**GRANULOMATÖZ LOBÜLER MASTİT: RİSK FAKTÖRLERİNİN**

**LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ**

**DR. MEHMET ALİ BARAN**

**KOCAELİ 2016**

**KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ**

**TIP FAKÜLTESİ**

**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**UZMANLIK TEZİ**

**GRANULOMATÖZ LOBÜLER MASTİT: RİSK FAKTÖRLERİNİN  
LOJİSTİK REGRESYON ANALİZİ**

**DR. MEHMET ALİ BARAN**

**TEZ DANIŞMANI: PROF.DR. ANIL ÇUBUKÇU**

**ETİK KURUL ONAY TARİHİ: 9.3.2016    PROJE NO:KU GOKAEK 2016/98**

## ÖNSÖZ

Bu çalışmanın temeli yaklaşık 3 yıl önce bir kök hücre kongresinde atıldı. Amacımız hastalıklı meme dokusuna hastanın kendi kök hücrelerini vererek granülatöz lobüler mastiti (GLM) ortadan kaldırmaktı. Kök hücrenin immünsüpresif özelliklerinden yararlanacaktık. Fakat olmadı. Elimizde yüksek sayıda GLM hastası birikince oldukça ender görülen bu hastalığın neden bu kadar sık raslandığını merak ettik. Literatürü taradığımızda hasta sayısı ile dünyada ikinci olduğumuzu gördük. Sadece yazılması 6 ayımızı aldı. Yazarken şaşırdığımız yerler oldu. Hastalığın oluşma mekanizmasını ortaya koyarken kendimizi otoimmün hastalıkların içinde bulduk. Kronik granülatöz hastalık, sistemik lupus eritematozus ve Crohn hastalığının oluşma mekanizmaları hemen hemen GLM ile benzer özellikler taşıyor. Okurken sizin de şaşıracığınızı umuyoruz. Emeği geçen herkese teşekkür.

## İÇİNDEKİLER

1 Giriş.....	1
2 Memenin Klinik Anatomisi.....	2
3 Hastalar ve Yöntem.....	17
4 Sonuçlar.....	27
5 Tartışma.....	32
6 Kaynaklar.....	56

## ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. ‘ Triangular Fascial Condensation’ .....	3
Şekil 2 Cooper ligamanı.....	4
Şekil 3 Memenin şematik yapısı.....	5
Şekil 4 Terminal duct lobüler ünite.....	6
Şekil 5 Memenin mikroanatomisi.....	7
Şekil 6 TDLU ve komşu birimler.....	8
Şekil 7 Meme dokusunun geçirdiği evreler.....	9
Şekil 7 (devam) Meme dokusunun geçirdiği evreler.....	10
Şekil 8 Memenin diagramatik lobüler yapısı.....	11
Şekil 9 Tip 1-4 lobül.....	11
Şekil 10 Nulliparlarda meme gelişimi.....	12
Şekil 11 Multiparlarda meme gelişimi.....	13
Şekil 12 Meme dokusunun geçirdiği evrelerin histolojik kesitleri.....	14
Şekil 13 Süt salgılanmasının yolakları.....	15
Şekil 14 Mastit ön tanısıyla gelen hastaların histopatolojik tanıları.....	18
Şekil 15 Mastit ön tanısıyla gelen hastaların histopatolojik tanıları: yağ nekrozu...	19
Şekil 16 Mastit ön tanısıyla gelen hastaların histopatolojik tanıları: periduktal.....	21
Şekil 17 Mastit ön tanısıyla gelen hastaların histopatolojik tanıları: tbc.....	22
Şekil 18 Mastit ön tanısıyla gelen hastaların histopatolojik tanıları: atipik.....	24
Şekil 19 Meme kanserine eşlik eden GLM hastası: usg.....	25
Şekil 20 Meme kanserine eşlik eden GLM hastası: mamografi.....	25
Şekil 21 Meme kanserine eşlik eden GLM hastası: histolojik kesit.....	26

Şekil 22	Meme kanserine eşlik eden GLM hastası: granülom yapısı.....	26
Şekil 23	GLM vakalarının ülkelere göre dağılımı.....	33
Şekil 24	Süpüratif lipogranulom.....	34
Şekil 25	Gram pozitif basil.....	35
Şekil 26	NET formasyonu.....	37
Şekil 27	Otofajik yolağın evreleri.....	38
Şekil 28	Makrokist. T1 sekans.....	40
Şekil 29	Makrokist. T2 sekans.....	40
Şekil 30	Benign meme hastalıklarının histopatolojik görünüşleri.....	41
Şekil 31	Memenin involusyonu 2 faza ayrılır.....	43
Şekil 32	Erdeim-Chester hastalığı.....	44
Şekil 33	Klasik (M1) ve alternatif (M2) makrofajlar.....	45
Şekil 34	TLR4'e bağlı inflamatuvar mediatörler.....	47
Şekil 35	İnflamatuvar meme kanseri.....	50
Şekil 36	Efferositozis.....	51
Şekil 37	Efferositozis hipotezi.....	52
Şekil 38	Nekroptozis.....	54

## TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. GLM, PDM ve Kontrol grubunun klinik özellikleri.....	28
Tablo 2. GLM hastalarının geliş şikayetleri.....	29
Tablo 3. GLM hastalarına uygulanan tedavi yöntemleri.....	30
Tablo 4. GLM'li hastaların tanı ve tedavileri.....	31
Tablo 5. GLM'li hastaların lojistik regresyon analizi.....	32
Tablo 6 Benign meme hastalıklarının sınıflandırılması.....	42

## **KISALTMALAR DİZİNİ**

GLM. : Granulomatöz Lobüler Mastit

TDLU : Terminal Duct Lobular Unit

PDM : Periduktal Mastitis

EN : Eritema Nodosum

SLE : Sistemik Lupus Eritematozis



**Özet.** Bu çalışmanın amacı gittikçe daha çok tanınan granümatöz lobüler mastit (GLM) hastalığına etki eden risk faktörlerini ortaya çıkararak organ kaybına gitmeden öngörülebilir sonuçlar elde etmektir. Bu amaçla 9 yıl boyunca ‘mastit’ ön tanısıyla başvuran 233 hastadan GLM histopatolojik tanısı konmuş 121 hastayı retrospektif takip ettik. Bu hastaların klinik ve demografik bilgilerini (yaş, vücut kitle oranı, ilaç kullanımı, son gebelik tarihi, laktasyon süresi ve lezyonun yerleşim yeri) araştırdık. İstatistiksel yöntemlerle GLM’ye etki eden 3 risk faktörü (ilaç kullanımı, laktasyon süresi ve lezyonun yerleşim yeri) belirledik. Lojistik regresyon analizinin yardımıyla GLM’nin asal özelliklerini saptamaya çalıştık. Fakat bu 3 risk faktöründen GLM’yi öngörmemizi sağlayan anlamlı bir parametre bulamadık. GLM çok heterojen davranan bir lezyon. Memenin inflamatuvar kanserine benzeyen özellikler gösterdiği gibi hastalar basit lohüsa mastiti gibi klinik özelliklerle de başvurabiliyor.

**Abstract.** The purpose of this study is to predict factors for patients with granulomatous lobular mastitis (GLM) that is becoming more commonly recognized and to obtain risk factors before damage of breast tissue. With that purpose we followed retrospectively 121 patients confirmed histopathologically as GLM from the 233 patients with initial diagnosis ‘mastitis’ over 9 years. We searched the clinical and demographic datas of them (age, body mass index, use of drugs, the last delivery time, lactation and location). We identified 3 risk factors (use of drugs, lactation and location) statistically. We tried to determine prime features of GLM patients with methods of logistic regression analysis. But, we couldn’t find out any predicting factors. GLM is a lesion behaving heterogenously. The patients with GLM are masquerading as inflammatory breast carcinoma and simple lactational mastitis.

## 1. Giriş

Granülomatöz lobüler mastit (GLM) ilk kez 1972 yılında Kessler ve Wolloch tarafından tanımlanmış memenin inflamatuvar bir hastalığıdır [1]. Genel anlamıyla mastit puerperal (lohusa) ve non-puerperal olarak sınıflandırılır. Non-puerperal mastit periferik ve santral (subareolar) olarak bir alt gruba ayrılır. Subareolar apse periduktal mastitin komplikasyonudur. Süt kanalını döşeyen kübik epitel skuamöz metaplaziye uğrayarak keratinize olur; kanalı tıkar. Oluşan sellüler debris ve asinusların sekresyonu süt kanalını genişletir (duct ectasia) ve kanal rüptüre olur. Stromada yabancı cisim reaksiyonu oluşturan süt kanalı içeriği granülomatöz inflamasyon ve areolanın hemen yanından fistül yapar. Bu Zuska'nın hastalığıdır. İlk kez 1951 yılında kendi eşinin de bir hastalığı olan; fistül oluşturan subareolar meme apsesi adıyla Zuska tarafından tanımlanmıştır [2]. Fakat GLM periferik yerleşimli ve süt yapan asinusları (lobül) tutar.

GLM inflamatuvar bir psodotümördür. Tüberküloz mastit ve meme kanseri ayırıcı tanıda mutlaka akılda bulundurulmalıdır. Non-neoplastik lezyon olmasına rağmen lokal agresif ve destrüktif bir hastalıktır.

GLM ender görülür ve az tanınır. Meme apsесinin çok sık rastlanmayan nedenidir. Kronik tekrarlar. Antibiyotiğe yanıtı yetersizdir. İkinci kez opere olan hastalar vardır. Mastitin daha çok bilinen formu lohusa mastitinden ayırıcı tanısının iyi yapılması gerekmektedir. Hipotezimiz, GLM öngörülebilir bir hastalık mıdır?

Bu çalışmanın amacı lojistik regresyon analizi yardımıyla hastaların risk faktörlerini ortaya çıkararak bir profil oluşturmaktır. Böylelikle uzun dönemde organ kayıplarına kadar giden komplikasyonların önlenmesinde stratejilerin geliştirilmesine yardım eden donanıma sahip olmayı umabiliriz.

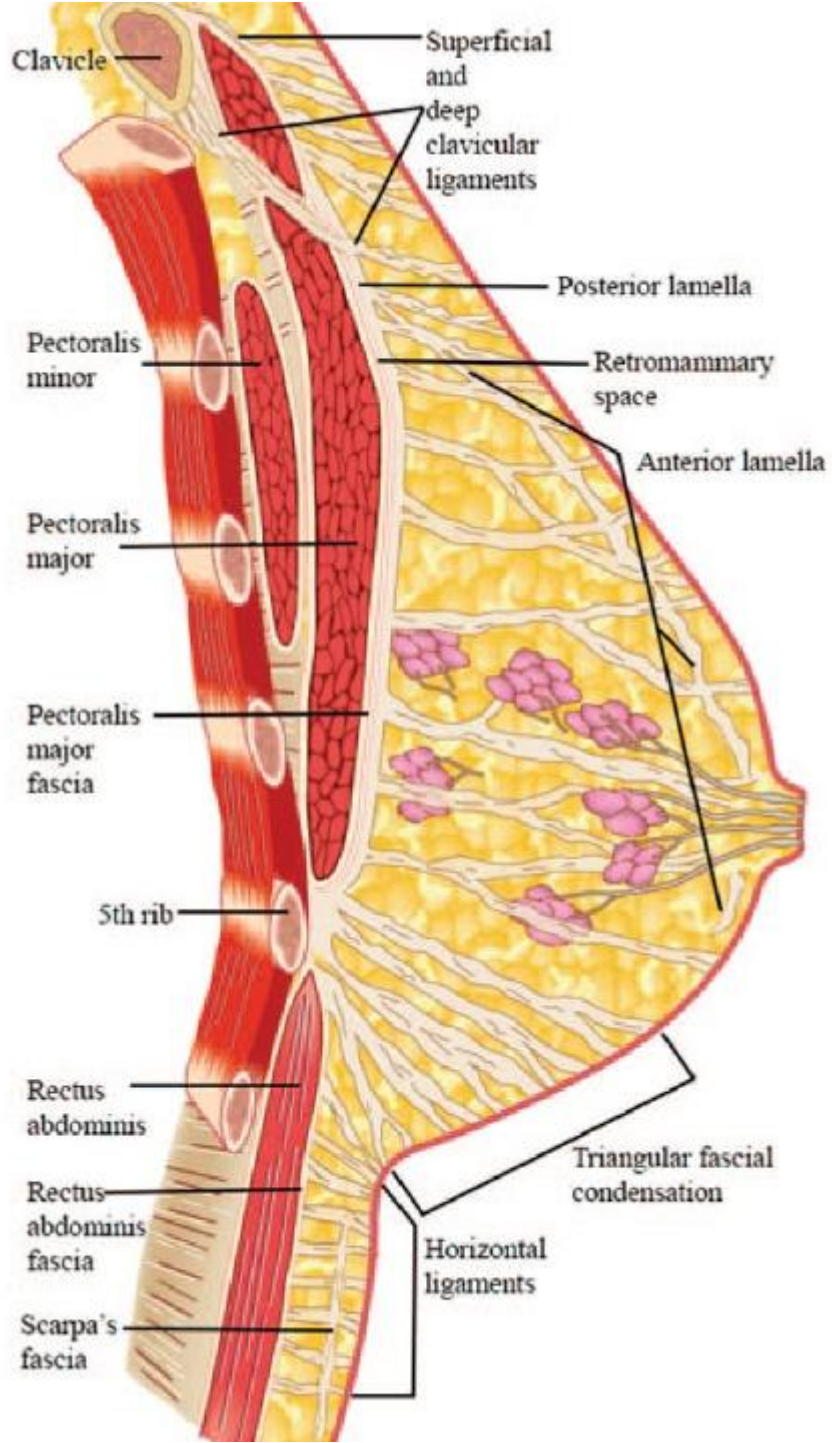
## 2. Memenin Klinik Anatomisi

Meme, embriyolojik dönemde nispeten gelişimini tamamlamış vücudun çoğu organının aksine matürasyonunu ancak gebelik ve laktasyon dönemlerinde tamamlar. Yapısını ve fonksiyonunu sürekli değiştirir. Bu anlamda dinamik bir organdır.

Meme dokusunun embriyolojik olarak gelişiminden ektoderm ve mezanzim sorumludur. Meme duktus ve alveolleri ektoderm; bağ dokusu ve damarları yani stroması mezanzimden gelişir. Meme dokusu stromasını doğumdan önce epitelini doğum sonrasında oluşturur [3].

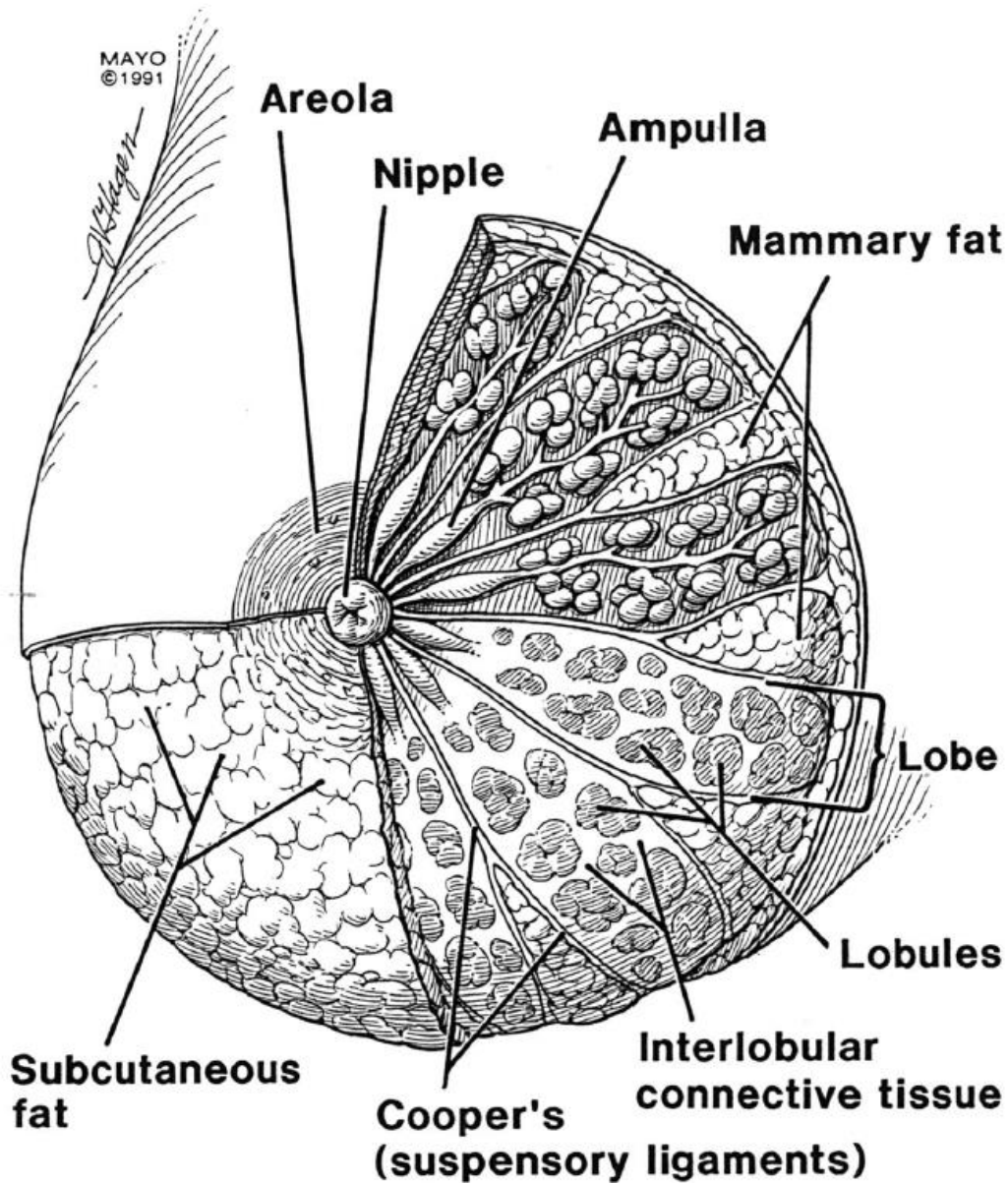
Derininin panniculus adiposus tabakasını Camper'in fasyası ayırır. Bunun altında yağ tabakasıyla devamlılık gösteren membranöz daha kalın fibröz yapıda Scarpa'nın fasyası bulunur. Aşağıda uyluğun fasyası ile birleştiğinde fascia lata, perineal fasyaya ulaştığında Colles'in fasyası adını alır. Scarpa fasyasının devamlılığı yukarıda memeye yakın triangular fasya tarafından bozulur [4]. Tam adıyla 'triangular fascial condensation' pektoral ve rektus kasının arasından geçerek 5.kostanın periostuna yapışır. Tepesi buradan geçen üçgenin tabanı memenin inferior ucuna giden dermisin lifleri olur (Şekil 1). Aşağıda horizontal ligamanla birlikte 'inframamary fold'u yapar. Inframamary fold sanki üzerine katlanıyormuş gibi abdominal sınırda bir tür herni oluşturur. Yarım ay şeklinde memenin inferior kutbunu göğüs duvarına yapıştırır. Puberteyle ortaya çıkar; yaşlandıkça gelişen meme pitozunun fiks noktasıdır.

Inframamary fold onkolojik, rekonstrüktif ve estetik cerahide önemlidir. Mastektomi sırasında bu yapının korunması rekonstruksiyon sonrası meme görünümünü estetik olarak olumlu etkiler. İmplantın düşmemesini sağlar. İçerdiği az miktarda meme dokusundan gelişen kanserler çok küçük çapta olsa dahi erkenden deri invazyonu yaparak tümör derecesini arttırır [5].



Şekil 1. 'Triangular fascial condensation' pektoral ve rektus kaslarının arasından geçerek Scarpa'nın devamlığını bozar<sup>4</sup>.

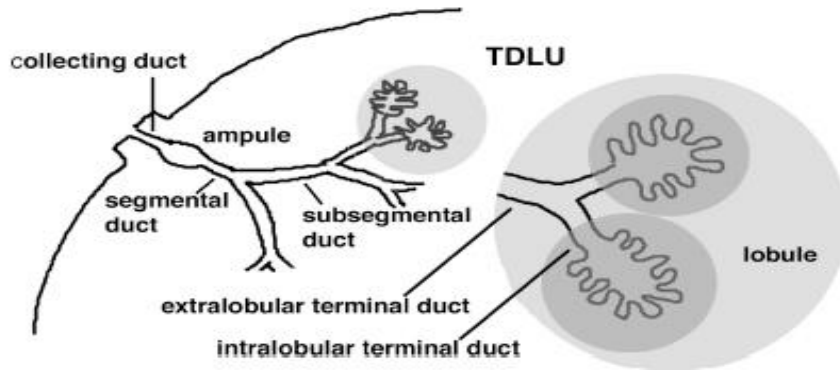
Meme dokusunun daha yoğun olduğu üst polden 4. kosta hizasında meme başına kadar klasik anatomi kendisini korur. Her ektodermal organı saran fasya sistemi olduğu gibi memeyi de bir cep gibi örten yüzeysel fasya vardır. Burada gelişen meme parankimi yüzeysel fasyayı ikiye böler. Camper'in fasyası daha yüzeysel olandır ve subkutan yerleşimli meme ön kapsülünü oluşturur. Daha derinde olan Scarpa pektoral kasın önünde posterior yerleşimlidir. Bu 2 fasyayı parankimi katederek geçip birleştiren memenin asıci bağı Cooper ligamandır (Şekil 2).



Şekil 2. Cooper ligamanı meme parankimini loblara ayırarak yüzeysel ve derin fasyayı birleştirir<sup>6</sup>.

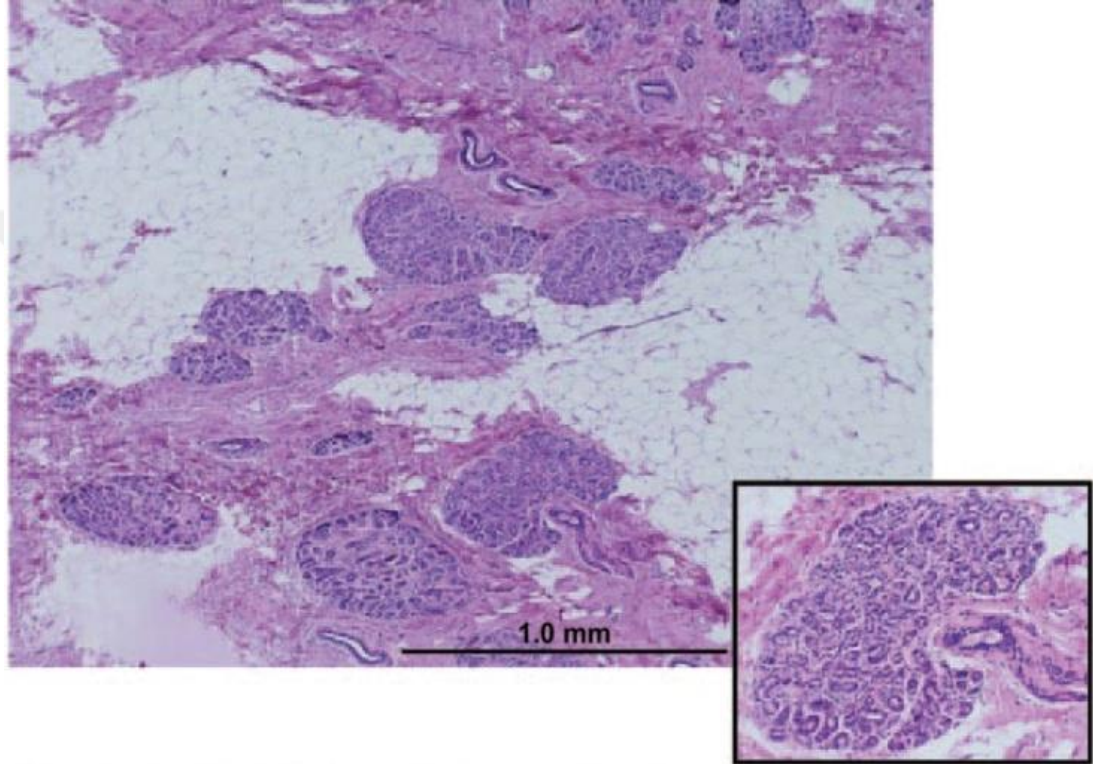
Meme modifiye apokrin ter bezidir. Aslında bildiğimiz anlamıyla apokrin ter bezi intertrigönöz daha çok aksiller ve perine yerleşimli deriye ait bir yapıdır. Hidradenitis suppurative apokrin ter bezi duktuslarının okluzyonu sonucu gelişir ve periduktal mastit ile aynı patolojik mekanizmalara sahiptir. Meme ekzokrin bir organ olmasına rağmen ekzokrin pankreas ve tükürük beziyle farklı özellikler gösterir. Memenin duktal yapısı yalnız salgılanan materyalin iletilmesini sağlar. Duktus epiteli pankreas ve tükürük bezindeki gibi aktif salgılamaya katılmaz. Memenin sekretuar aktiviteden sorumlu birimi lobüldür. Ekzokrin pankreas ve tükürük bezinin asinuslarını innerve eden zengin sinir ağı olmasına rağmen meme lobülünü döşeyen myoepitel tabaka ancak oksitosinle uyarılarak salgılanan sütün taşınmasını sağlar. Diğer 2 hormon östrojen duktal, progesteron asinusların gelişiminden sorumludur.

Meme parankimi total meme dokusunun çok küçük bir kısmını teşkil eder. Pubertede memenin %90'ı stromadır. Yüzde 10 glandular yapı yaklaşık 20 segmente (lob) ayrılır. Her lobun 40'a yakın lobülü; lobülün de en fazla 100 asinusu vardır. Yirmiye yakın lob meme ucuna yaklaştıkça ampuller genişler, laktifer sinüs adını alır. Her bir lobun ayrı laktifer sinüsü vardır ve meme başına açılan 10 toplayıcı kanal (collecting duct) sütü meme başına iletir (Şekil 3). Bu yapılar duktoskopi ve duktal eksizyonda (microdochoectomy) önemlidir. Her bir lob bağımsız ayrı bir ünedir. Komşu lobla birleşmez. Meme karsinomunun tek bir duktusdan kaynaklandığı düşünülürse, lumpektomi ve segmental mastektomi (lobektomi) neoplastik lezyonların rezeksiyonunda rasyoneldir.



Şekil 3. Memenin şematik yapısı<sup>7</sup>.

Terminal dukt/lobular unit (TDLU) memenin en distaldeki fonksiyonel birimidir. Segmental duktus; subsegmental ve en sonunda terminal duktusa dallanır. Hormonal etkiyle pubertede glandüler yapı diferansiye olur; daha da dallanarak duktüller (ductules) geliştirir. Duktülün diğer adı asinustur. Terminal duktusun bir kısmı ve asinusların oluşturduğu lobüler yapı TDLU adını alır (Şekil 4).

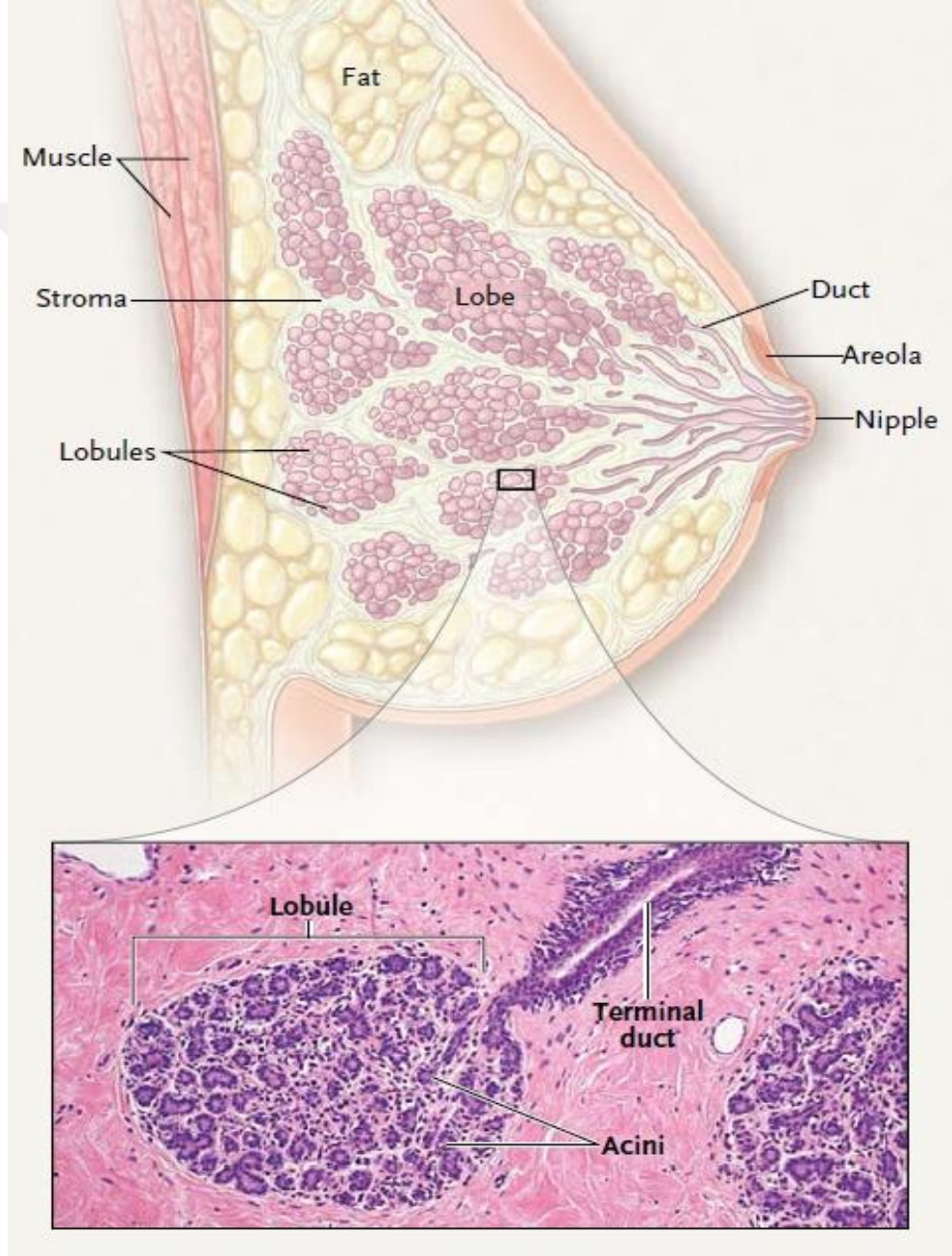


Şekil 4. Terminal duct lobular unit (TDLU). TDLU çok sayıda asinuslardan oluşur ve özel bir stromaya sahiptir<sup>8</sup>.

TDLU erkek memesinde yoktur. Granulomatöz mastit lobüler üniteyi tutmasına rağmen erkeklerde de görülür. Esas olarak yaş itibarıyla postpartum ilk 5 yıl içinde yer alan genç kadınların hastalığı olan granulomatöz lobüler mastit daha henüz lobüler maturasyonunu tamamlamamış nulliparlarda da görülebilir. TDLU bileşik (compound) tubüloasinar bez yapısında memenin en distalindedir. Fakat bazen anteriorda meme ucuna yakın ektopik yerleşimlidir. Bu yerleşim süperfisial meme kanserlerinin de açıklanmasını sağlar.



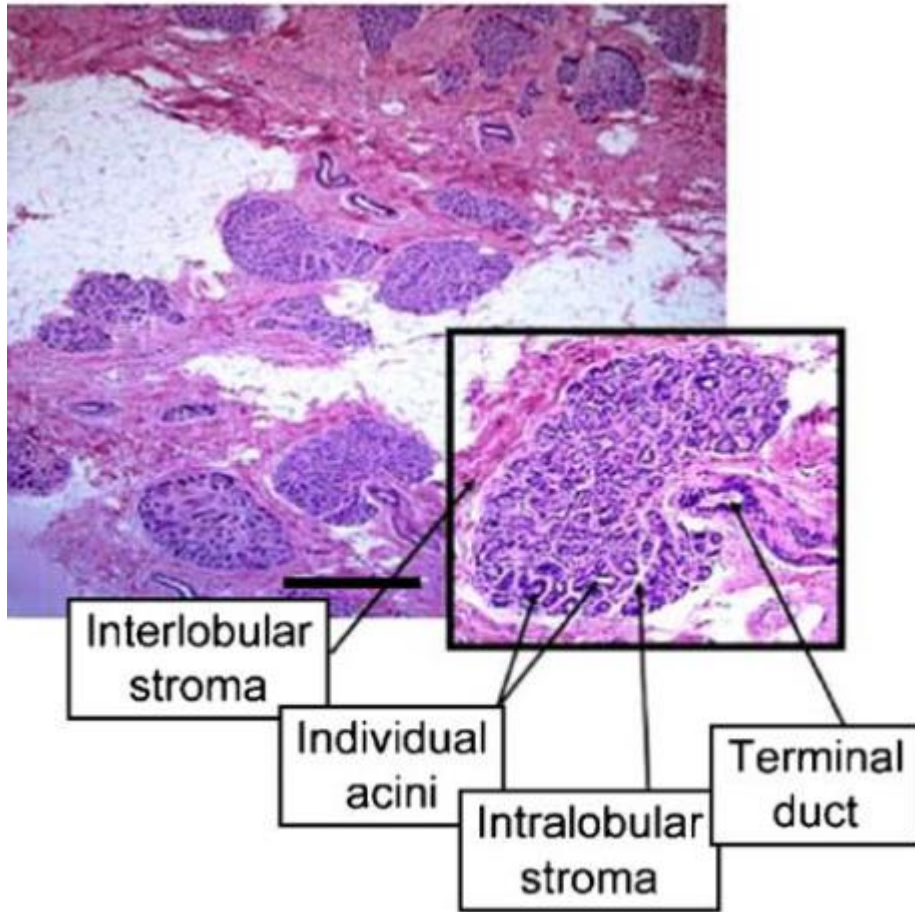
Eskiden memenin patolojik değişiklikleri duktal ya da lobüler olarak adlandırılırdı. Meme kanserlerinin proksimal yerleşimli daha büyük süt kanallarından geliştiği düşünülürdü. Anlaşıldı ki her menstrual siklus ve gebelikte tekrarlanan proliferatif ve involusyonel süreç gittikçe artan hücresel değişiklikleri ortaya çıkararak memenin hem benign hem de malign hastalıklarına dönüşümünü en küçük ve en distaldeki fonksiyonel birimi TDLU'da gerçekleştiriyor (Şekil 5).



Şekil 5. Memenin mikroanatomi: Terminal duct/lobüler ünite<sup>9</sup>.

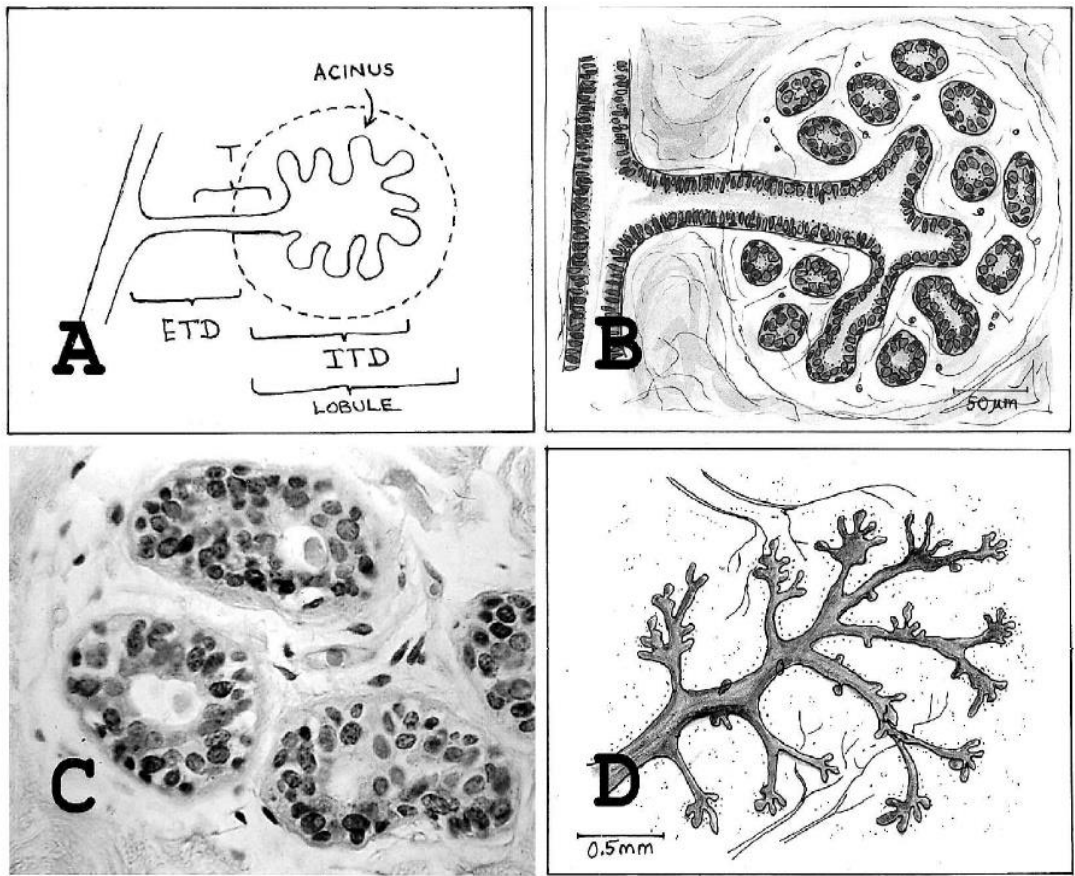
Soliter intraduktal papilloma memenin daha geniş veya orta büyüklükteki duktuslarından geliştiği düşünülen tek benign lezyonudur. TDLU'dan gelişmez [10]. Meme ucuna 1-2 cm uzaklıkta periduktal mastitte olduğu gibi duktus obstruksiyonuna yol açar. Fakat papillomatozis ya da multiple papillom TDLU'dan kaynaklanır. Bu yüzden hiperplazi, atipi, duktal karsinoma in situ, invaziv kanser, sklerozan adenozis ve radyal skar ile çok sık birliktelik gösterir [11].

Çoğu meme kanseri histolojik tipten bağımsız TDLU'nun intralobüler bölümünden gelişir. İntralobüler stroma daha gevşek yapıda daha sellülerdir. İnterlobüler (ekstralobüler) stroma fibröz yapıda TDLU'yu diğer birimlerden ayıran demarkasyon hattı oluşturur (Şekil 6). Ailesel meme kanserlerinde intralobüler artan fibröz stroma bu demarkasyon hattını ortadan kaldırır [13].

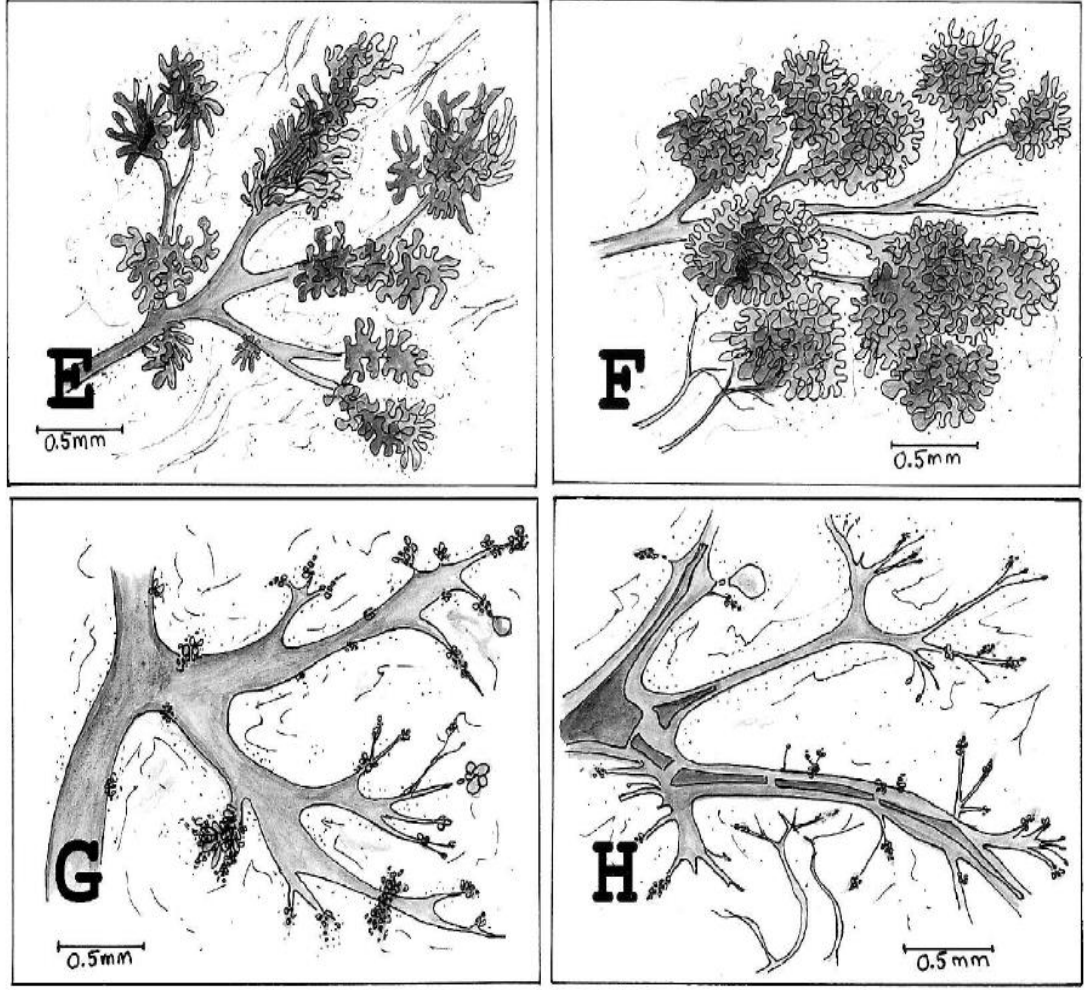


Şekil 6. TDLU komşu birimlerden özel bir stromayla ayrılır<sup>12</sup>.

Daha da spesifik yapmak gerekiyorsa prekanseröz olması muhtemel benign proliferatif epitelyal lezyonların %20'si 'target zone' dan gelişir. Target Zone (T) terminal duktusun intralobüler parçasının ekstralobüler parçasıyla kesişme noktasıdır (Şekil 7). Asinusu döşeyen 2 tür epitel vardır ve çoğu meme kanserleri luminal yerleşen sekretuar epitelden kaynaklanır. Bazal yerleşimli myoepitelyal hücreler bazal tabakanın hemen üstünde ve bazal tabakayı yapar. Bazal tabakanın görülememesi infiltratif duktal karsinomu duktal karsinoma in situ'dan ayırır.



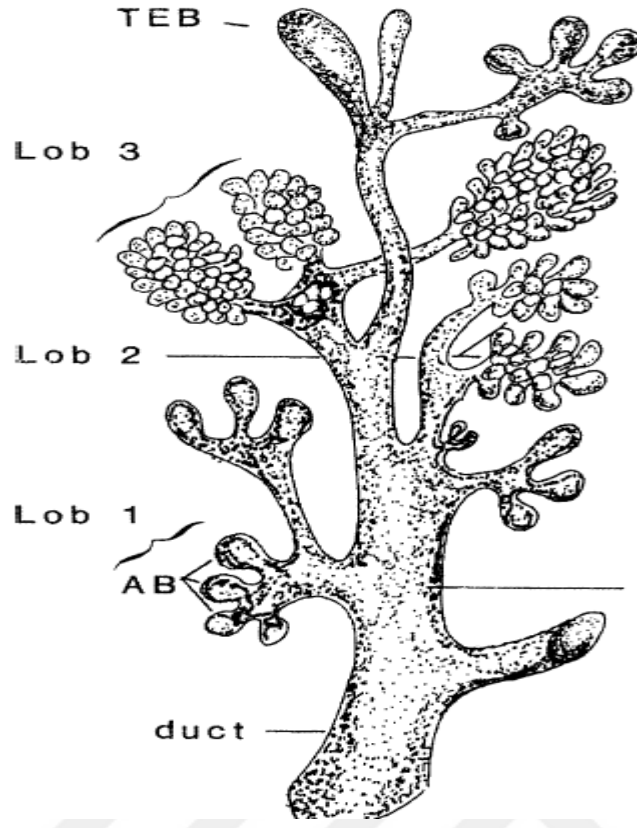
Şekil 7: (A) TDLU. Noktalı alan dens ekstralobüler bağ dokusunu daha gevşek intralobüler bağ dokusundan ayırır. (B) Daha henüz matürasyonunu tamamlamamış (resting state) lobül. (C) Asinusun dijital mikroskopa görüntüsü. 2 tabakalı epitelyum. Dens ekstralobüler bağ dokusunun intralobüler bağ dokusundan farkı. Daha periferdeki açık sitoplazmalı uzun çekirdeklere sahip myoepitelyal tabaka. Luminal yüzeyde sekretuar epitelyum. (D) 13 yaşında menarj olmuş 15 yaşındaki memenin bir bölümünün çizimi. Terminal dallanmış yapılar. Henüz lobül yok. ITD intralobüler, ETD ekstralobüler terminal duktus. T : Target Zone



Şekil 7. (devam) (E) 22 yaşında nullipar bir kadın memesinin bir bölümünün çizimi. Artık lobül ve asinuslar görülmeye başlıyor. (F) 30 yaşında doğurmuş bir kadının memesi. (G) 55 yaşında doğurmuş postmenapozal kadın memesi. Duktuslarda dilatasyon ve lobüler atrofi. (H) 80 yaşında kadın memesi. Belirgin lobüler atrofi ve duktusların içinde sıkışmış sekretuar debris<sup>14</sup>.

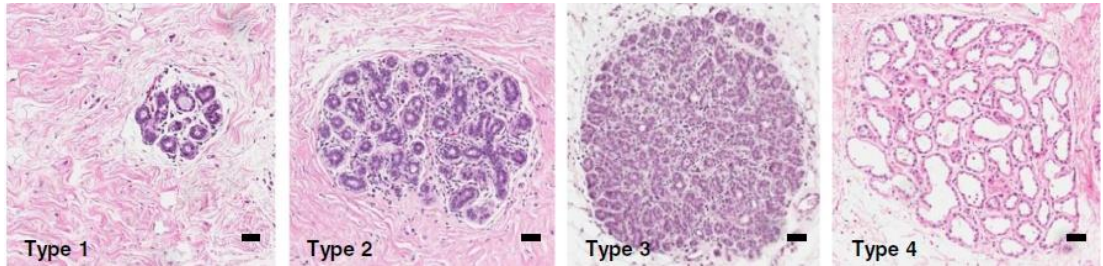
Glandüler parankim diferansiyasyon derecesine göre 4 grupta sınıflandırılır. Gerçekte bu sınıflandırma lobüler morfolojinin büyüklüğünü gösterir. Tip 1 lobül 11 duktülden oluşur. Tip 2 lobül 47; tip 3 80 duktülden meydana gelir. Tip 4 lobül ancak gebelikte laktasyonla gelişir [15]. Lobüler yapının büyüklüğü meme gelişiminin geçirdiği evreleri gösterir. Tip 1 lobül, TDLU olarak da adlandırılabilir ve en sık nulliparların meme parankiminde görülür. Aslında TDLU'nun en az diferansiye olduğu yapıdır. Bu yüzden neoplastik değişikliklerin de en sık rastlandığı lobül Tip 1 lobüldür (Şekil 8).





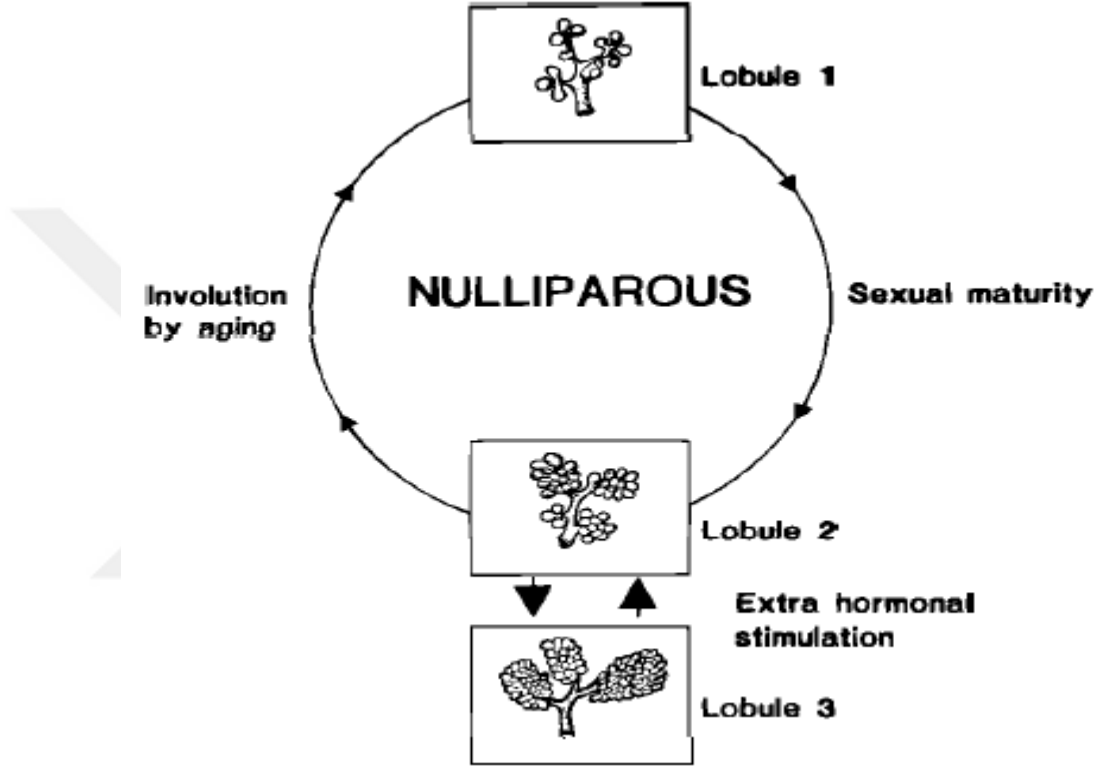
Şekil 8. Memenin diagramatik lobüler yapısı<sup>15</sup>. TEB: Terminal End Bud

Her ovulatuvar siklus TDLU'nun intralobüler parçasınının epitelini prolife eder. Nerdeyse duktül sayısı 80'e kadar ulaşır ve meme parankimi siklusun başlangıcındaki haline dönmez. Gittikçe artan glandüler matürasyon epitelyal hiyerarşiyi kompleksleştirir (Şekil 9).



Şekil 9. Tip1-4 lobül<sup>16</sup>.

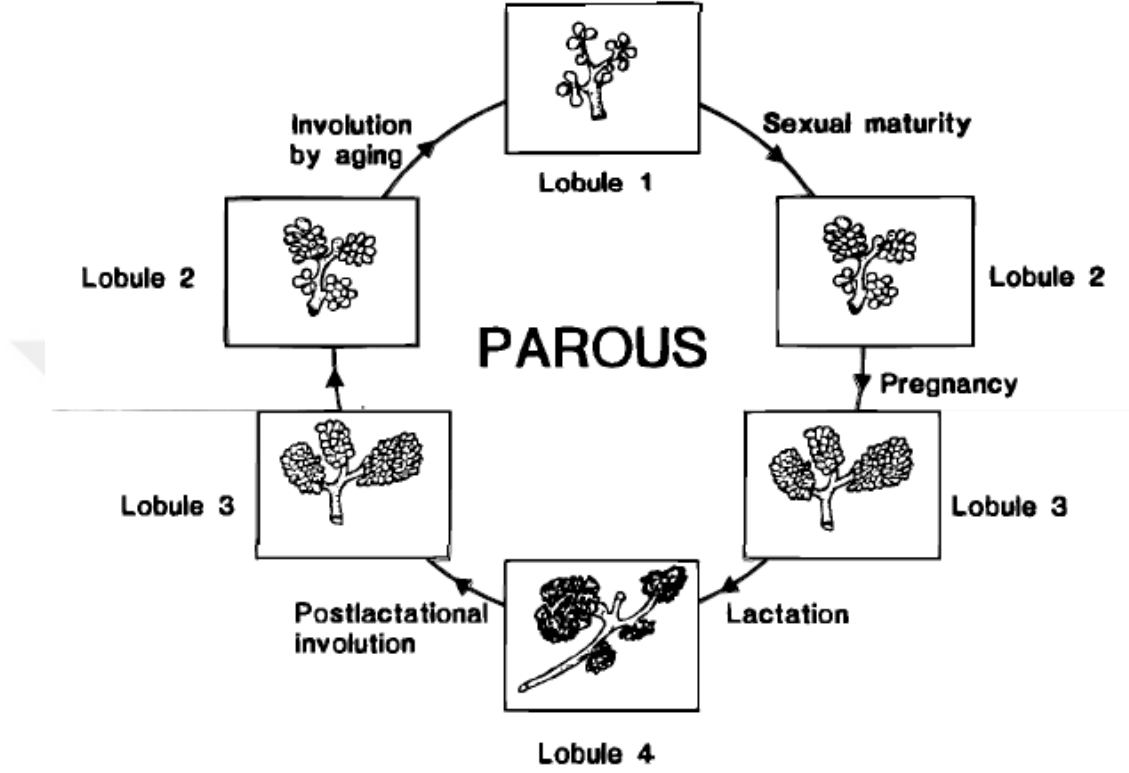
Eğer bir kadın puberteyle menapoz arasında doğurmamışsa memedeki glandüler yapı tip 1'dir. Tekrarlanan her menstrual siklusla lobül tip 2'ye evrilir. Yani nulliparların meme yapısı tip 1 ve tip 2 lobülden oluşur (Şekil 10). Gebelikte özellikle 1. ve 2. trimestirde hakim yapı tip 3 lobüdür. Gebeliğin son trimestirinde lobül gitikçe sekretuvar özellikler kazanır. Prolifere olan duktüller yerini asinuslara bırakır. Artık bu evre lobülün son evresi tip 4'dür



Şekil 10. Nulliparlarda meme gelişimi<sup>17</sup>.

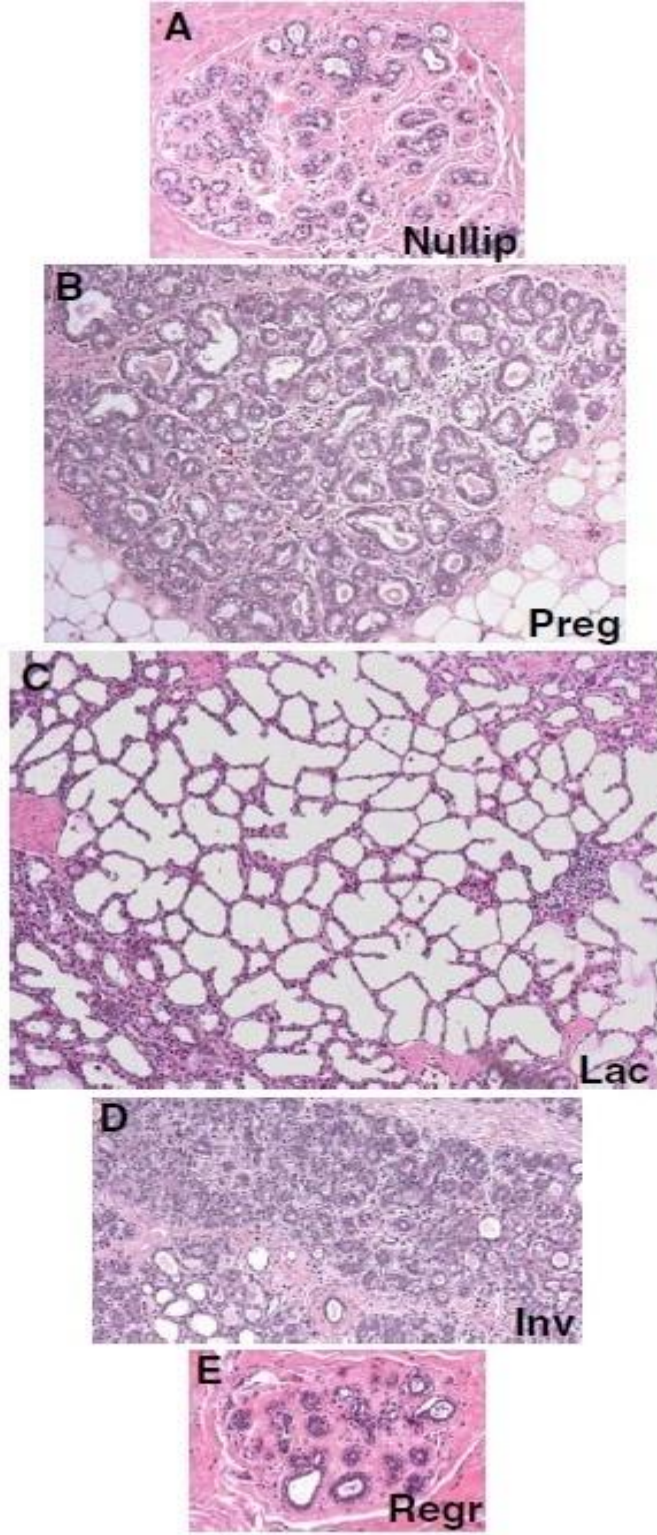
Multipar kadınların lobüler morfolojisi daha çok tip 3'tür. Tip 3 lobül proliferasyonunu tamamlamış daha diferansiyedir. Otuz beş yaşına kadar devam eder. Menapozla birlikte yerini tip 1 lobüle bırakır (Şekil 11). Meme kanserleri tip 3 lobülden gelişmez. Tip 1 lobül TDLU'nun en az diferansiye olduğu yapıdır ve meme kanserleri daha çok buradan gelişir. Puberteyle ilk gebeliğin arası 14 yıldan azsa meme kanserine yakalanma riski azalır. Bu dönemdeki dominant yapı tip 1 lobüdür ve terminal diferansiasyonunu henüz tamamlamamıştır. Tip 2 lobüler neoplastik lezyonların; tip 3 fibrokistik değişikliklerin görüldüğü yapılardır [18].

GLM lobülosentriktir. Fakat hangi tür lobüler üniteyi tuttuğu konusunda literatürde geçen bir makale yoktur. GLM'nin doğurmuş kadınların memesinde yaklaşık 5 yıl sonra geliştiği düşünülürse tip 3 lobül olması muhtemeldir ve ayrı bir araştırma konusudur.



Şekil 11. Multiparlarda meme gelişimi<sup>17</sup>. Gebelik ve laktasyonla tip 4 lobül formasyonunun ardından meme postlaktasyonel ve menapozal involusyonla tam bir siklusu tamamlar.

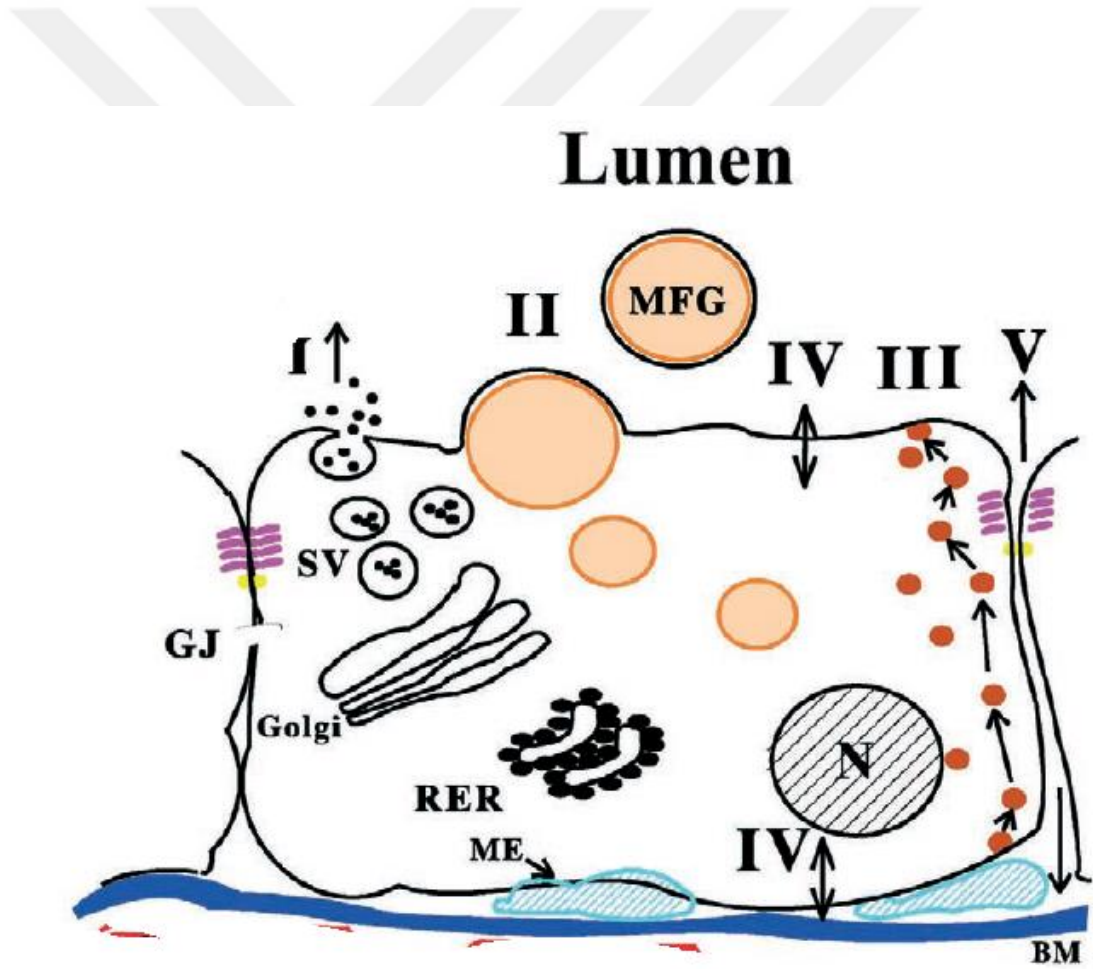
Tip 4 lobül memenin sekretuar diferansiyasyonunun ulaştığı en son morfolojik noktadır. Aslında memenin sekretuar diferansiyasyonu laktogenezisdir. Laktogenezisin 1. basamağı gebeliğin ortasında başlar. Epitel hücreleri sınırlı bir sekretuar özellik kazanır. Bu durum kolostrumun oluşmasını sağlar (laktogenezis 1). Laktogenezisin 2. basamağı hemen doğumla başlar. Çok miktarda süt plasentanın çıkmasıyla progesteron miktarı aniden düşürek salgılanır. Bu evrede epitel artık diferansiye olmuş sekretuar özellikler kazanmıştır (laktogenezis 2). Sütün azalmasıyla meme involusyonel değişikliklere gider (Şekil 12). Ekzokrin bir organın uzun bir süre sessiz kalıp laktasyonla işlevsel hale gelmesi ancak memeye özgü bir durumdur.



Şekil 12. Meme dokusunun geçirdiği evrelerin histolojik kesitleri<sup>19</sup>. Gebelik (preg), emzirme (lac).



Süt salgılanması kompleks bir olaydır ve ikiye ayrılır: birincisi transsellüler, sekreteruar özellik kazanmış epitelin (laktosit) karşısından; ikincisi parasellüler, 2 laktositin arasından. Transsellüler mekanizma 4 yolaktan oluşur. Birinci yolak diğer tüm hücrelerde olduğu gibi ekzositozistir. Golgi'den gelen sekreteruar proteinle yüklü veziküller apikal bölgede plazma membranıyla birleşerek içeriğini lumene döker. Laktoz bu şekilde salgılanır ve sekreteruar aktivitenin kandaki belirtecidir (marker). İkinci yolak süt yağı globül (milk fat globule, MFG) salgılanmasıdır. Lipidler daha çok triaçilgliserol bu şekilde salgılanır. Üçüncü yolak pinositozis-ekzositozistir. İmmünglobuinler de bu şekilde taşınır. Dördüncü yolak suyun glukozun direkt transportudur (Şekil 13).



Şekil 13. Süt salgılanmasının yolları<sup>20</sup>. I, ekzositozis. II, süt yağı globül salgılanması (milk fat globule, MFG). III, pinositozis-ekzositozis. IV, direkt transport. V, parasellüler. Kısaltmalar: SV, sekreteruar vezikül; ME, myoepitelyal hücre; GJ, gap junction. Hemen üstünde junctional complex. Mor renkli 'tight junction'; altındaki sarı renkli 'adherens junction'.

Esas beşincisi parasellüler yolak mastitin patolojik mekanizmalarını açıklar. Parasellüler yolak lökositlerin ve kan plazma proteinlerinin lümene geçişini sağlar. Ancak gebelikte, involüsyonda ve inflamatuvar (mastit) durumlarında geçirkendir. Progesteron gebeliğin 24. haftasında asinusların proliferasyonunu sağladıktan sonra doğumla birlikte kandaki düzeyi düşer. Progesteronun düşmesiyle sağlıklı bir süt üretiminin başlaması için parasellüler yolağın geçirgenliğinin tamamen ortadan kalkması gerekir. Bunu sağlayan 'tight junction' dır.

Tight junction (zonula occludens) lateral parasellüler boşlukta komşu 2 hücreyi 'sıkıca' bir arada tutan sadece küçük molekül ağırlıklı maddelerin geçişini sağlayan apikal yerleşimli adeta muhafız (gatekeeper) görevi yapar. Claudin ve occludinden oluşur. Hemen altında subapikal adherence junction (zonula adherens) vardır. Zonula adherens daha yapısal özellikler gösterir. Zonula occludens gibi diffüzyon bariyer görevi yapmaz. Yapıtaşı cadherin/catenin kompleksi hücrenin iskeletini oluşturan aktin ile bağlantılar kurar. Hücreler arası her 2 bağlantının (junctional complex) kopması hücre içi iletişimi ve diferansiasyonunu sekteye uğratır. Hepatit C ve rotavirüs [21], h.pylori [22], c. perfringens [23], coxsackie ve adenovirüs [24] zonula occludens kullanarak hücre içine girer. E-cadherin yokluğu lobüler karsinom oluşmasına yol açar ve intraduktal karsinomdan ayıran en kuvvetli özelliktir [25]. E-cadherin yokluğu meme epitel hücresinin polaritesini bozarak epitelyomezansimal dönüşümü sağlar.

Tight junction, adherence junction, gap junction ve desmozom (macula adherens) multisellüler organizmaların dış dünyadan korunmak için geliştirdikleri epitelyal bir çittir (fence). Meme, prostat, pankreas gibi içi sıvı dolu organların homeostazı bu türden 'junctional complex' ile sağlanır. Komşu 2 hücrenin plazma membranları arasında apikal bazal polariteyi sağlayarak bir tür epitelyal bariyer oluşturur. Böylelikle lümendeki sıvının intersitisyel alana geçmesini önler. Parasellüler yolağın geçirgenliğini azaltır. Benzer mekanizmayla Crohn'un erken safhasında epitelyal bariyerin (tight junction) yani parasellüler yolağın geçirgenliği artar [26].

Laktogenezisin 1.basamağında zonula occludens geçirkendir. Fetusu koruyan immünglobülinler bu mekanizmayla geçer. Geçen sıvı laktoz içermez.

Laktogenezisin 2.basamağında zonula occludens kapanmazsa süt oluşumu sağlanamaz. Bu yolağın doğumla kapanmasından progesteron; sürekli kapalı tutulmasından prolaktin, serotonin ve kortikosteroid sorumludur.

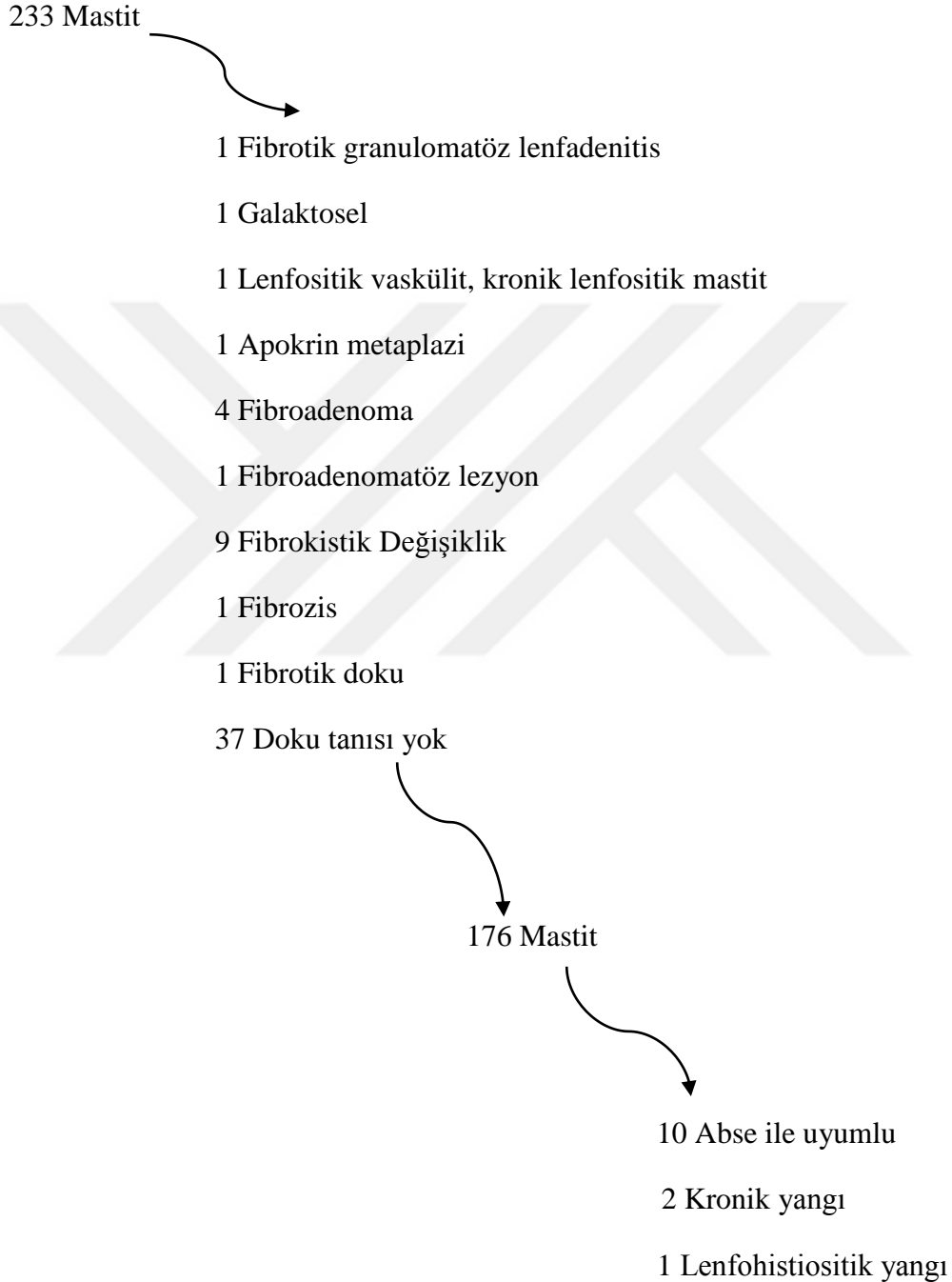
Eğer emzirme sağlanamazsa süt asinüslerde göllenir. Lümen içi basıncı artırır. Zonula occludens artan basınçla lümen içeriğini parasellüler alana geçirir. İlk 48 saat bu devam eder ve tekrar emzirme sağlanamazsa sekresyon fazı irreversibil hale gelir; süt üretimi durur. Laktogenezisin 1.basamağı, involüsyon ve inflamatuvar hadiseler zonula occludens'i devre dışı bırakır [20]. Mastitin tedavisinde steroidin etki mekanizması da zonula occludens üzerinden sağlanır. Postpartum depresyonda kullanılan serotonin reuptake inhibitörleri lokal olarak salgılanan serotonin miktarını arttırarak erken involüsyona neden olur [27]. Bromokriptin (dopamin antagonisti) prolaktin salgılanmasını önleyerek zonula occludens'i gevşek hale getirir.

Artık şöyle bir tez ileri sürmeye hakkımız var mıdır? Periduktal mastitin patogenezinde olduğu gibi gittikçe biriken sekresyon akacak yer bulamayınca stromada yabancı cisim reaksiyonu oluşturarak kronik inflamasyona neden oluyor. Bu daha büyük duktuslarda subareolar abse (periduktal mastit); daha küçük duktülüslerde (asinus) GLM adını alıyor.

### **3. Hastalar ve Yöntem**

Cerrahi ve patoloji arşivinde 2007-2016 tarihleri arasında 'mastit' ön tanısıyla kaydedilen 233 hasta retrospektif olarak tarandı. Bunlardan 37 tanesi doku tanısı olmadığı için çıkarıldı. GLM tanısı almış 121 hasta çalışmaya dahil edildi. GLM lobülosentrik nonnekrotizan; nötrofil, lenfosit, plazma hücrelerinin eşlik ettiği epiteloid ve Langhans tipi dev hücrelerin görüldüğü, herhangi bir enfeksiyöz ajanın saptanmadığı nonkazeifik, nonvaskülitik granülomatöz inflamasyon olarak tanımlandı. Bu histolojik kritere uymayan hastalar çalışmadan çıkarıldı: Altmış dört yaşında sol memesinde kitle şikayetiyle gelen bir kadına yapılan ultrasonografide aksiller kitle olduğu saptandı. Eksizyon sonucu 'fibrotik granülomatöz lenfadenitis' olarak değerlendirildi. Hala romatolojide takip ediliyor.

Laktasyon döneminde 32 yaşında kadın mastalji şikayetiyle geldi. Kitleye yapılan İİAB sonucu galaktosel ile uyumluuydu. 60 yaşındaki bir kadının sağ memesindeki kitle eksize edildi. Patoloji sonucu lenfositik vaskulit gelince çalışmadan çıkarıldı (Şekil 14).

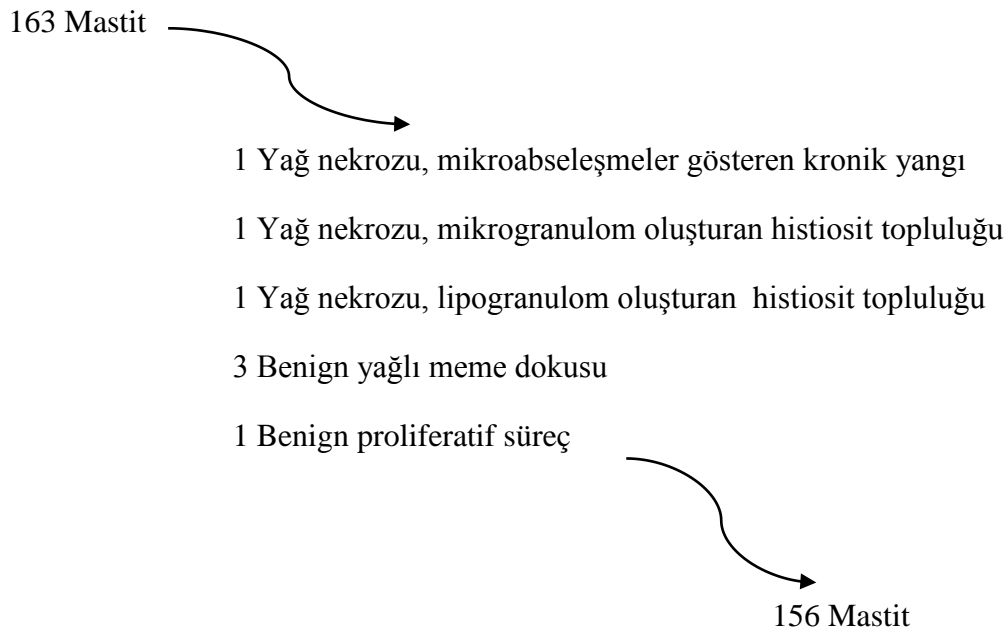


Şekil 14. Mastit ön tanısıyla gelen hastaların histopatolojik tanıları.

Apokrin metaplazi meme epitel hücrelerinin apokrin ter bezi hücrelerine dönüşümüdür. Meme başı akıntısıyla gelen 30 yaşındaki bir kadının sol memesinde santral yerleşimli yaklaşık 1 cm çapındaki hipoekoik lezyona yapılan biyopsi patoloji sonucu apokrin metaplazi olarak geldi. Bir hasta sol memede fistül şikayetiyle gelmesine rağmen patoloji sonucu fibrokistik hastalık olarak değerlendirildi. Yine 31 yaşında her 2 meme ucu çökük bir kadın ağırlı kitle ile geldi. Bilateral biyopsisi fibrokistik hastalık olarak değerlendirildi. On hastaya abse drenajı uygulandı. Bir hastaya bu işlem bilateral yapıldı. İçerik abse ile uyumlu geldi. Otuz altı yaşında doğuştan sol meme ucu olmayan, ablası meme kanseri periferik yerleşimli ağırlı kitle şikayetiyle başvuran kadın hastaya kadranektomi yapıldı. Kesitlerinde granülom görülmeince (lenfohistiositik yangı) çalışmadan çıkarıldı.

Boyundan başlayıp bilateral meme bölgesine kadar uzanan inflamasyon nedeniyle 42 yaşında bir kadın akut mediastinit tanısıyla enfeksiyon servisinde takip edildi. Biyopsi yapılamayan hasta tarafımızca mastit ön tanısıyla konsulte edildi.

Sol memede eritem şikayetiyle gelen tiroit papiller karsinom nedeniyle opere edilen 42 yaşında bir kadının periferik yerleşimli kitlesinden yapılan tru-cut biyopsisi non-spesifik (benign proliferatif süreç) olarak değerlendirildi (Şekil 15).



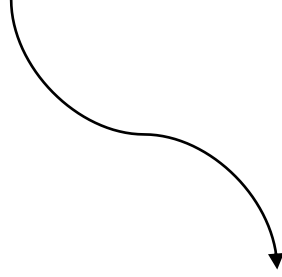
Şekil 15. Mastit ön tanısıyla gelen hastaların histopatolojik tanıları: yağ nekrozu

Yağ nekrozu memenin adipoz dokusuna sınırlı yağ globüllerinin çevresinde görülen granulomatöz reaksiyon olarak tanımlandı. Bu özelliklere sahip 3 hasta belirlendi. Sol meme akıntısıyla gelen şimdiye kadar hiç sol memesinden emziremeyen radyolojik tetkiklerinde retroareolar duktal ektazinin eşlik ettiği yaklaşık 1,5 cm çapında kitle saptanan hastanın yapılan tru-cut biyopsisinde yağ nekrozuyla birlikte granulom görülmesine rağmen histiositlerin yağ nekrozuna ikincil geliştiği düşüncesiyle çalışmadan çıkarıldı.

Periduktal mastit (PDM) literatürde geçen subareolar, periareolar ve retroareolar absenin duktal ektazi ile birlikte 2 patogenetik fazından biridir. PDM duktal dilatasyonun sekeli olarak tanımlandı. PDM ekstralobüler daha geniş duktusları tutar ve aslında laktifer duktusların hastalığıdır. Hastalığın erken fazında daha çok plasma hücreleriyle birliktelik gösterir. 'Plasma cell mastitis' adını da alır [28]. Meme ucunun keratinize epitel tabakası yüzeyel laktifer duktusun 1-2 mm içine invajine olur. Eğer keratinize skuamöz epitel metaplaziye uğrayıp yüzeyel duktusun daha da derinine ilerlerse keratin debris mekanik olarak duktusu oblitere eder. Periareolar sınırın hemen yanından fistülize olur. Bu durum Zuska'nın hastalığı olarak adlandırılır [29]. Çalışmamızda hiçbir hastada skuamöz metaplazi görülmedi. Histolojik tanımlamada duktus ektazisi, plasma hücrelerinden zengin granülatöz inflamasyon PDM olarak değerlendirildi ve bu tanımlamaya uyan 16 hasta belirlendi (Şekil 16).

On altı PDM hastasının 9'u 40 yaşın üstündeydi. Dokuz hastanın santral yerleşimli lezyonu vardı. Beş hasta fistül şikayetiyle geldi. Bir hastanın fistülü olmasına rağmen spontan iyileşme görüldü. Üç hastanın metakron bilateral lezyonları saptandı. Bir hastada multipl odak vardı. Sadece 1 hastanın tanısı İİAB ile konuldu. Dokuz hastaya segmental mastektomi yapıldı. Bir hastaya abse drenajı uygulandı. Bir hastanın lezyonu 6mm çapındaydı; telle işaretlenerek eksize edildi. Bir hastanın meme başı çöküktü. Bir hasta infertilite tedavisi aldı. Bir hasta 15 yıl anti-depresan ilaç kullandı. İki hastanın emziremediği memesinde lezyon vardı. Biri gebelikte 2 hastanın diyabeti belirlendi. Bir hastanın emzirirken lezyonu gelişti; uzun yıllar sonra nüks etti. Üç hasta sigara içisiydi. Sonuç olarak 16 hasta çalışmadan çıkarıldı.

156 Mastit

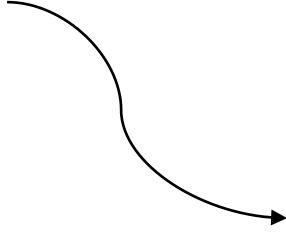


- 1 Duktal ektazi, kronik mastit, fibrokistik hastalık
- 1 Plasma hücreleri ve histiositlerden zengin granulatöz mastit
- 4 Plazma hücrelerinden zengin mastit, duktal ektazi
- 1 Periduktal mastit, duktal ektazi
- 1 Granulatöz mastit, periduktal mastit
- 1 Periduktal mastit, granulatöz reaksiyon
- 7 Periduktal mastit

Şekil 16. Mastit ön tanısıyla gelen hastaların histopatolojik tanıları: periduktal mastit.

Tüberküloz mastitinde granulomlar daha küçük, fibrotik ve geç fazda eozinofillerden zengindir [30]. Nötrofiller pek görülmez. Daha çok duktusları tutar, lobülosentrik değildir. En önemli belirteci ortasında kazeifikasyon nekrozu görülmesidir. Böyle 2 hasta tanımlandı (Şekil 17). 2012 yılında sol memesinde tüberküloz mastit saptanan ve dörtlü anti-tbc tedavisi gören hasta 3 yıl sonra sağ memesinde fistül ile başvurdu. Usg'de 4 cm çapında abse saptandı. İİAB ile abse drene edildi ve kültürde üreme olmadı. Doku tanısında da granulom saptanmayınca çalışmadan çıkarıldı. Diğer hasta 48 yaşında sol memesinde ağrılı kitle ile geldi. Eksizyonel biyopsisinde granulomların merkezinde nekroz saptandı. PCR (polymerase chain reaction) negatif gelmesine rağmen dörtlü anti-tüberküloz tedavisi gördü. Tedaviden yarar gördü, şikayeti olmadı. Bu 2 hasta da çalışmadan çıkarıldı. Nekroz görülmemesi GLM lehinedir.

140 Mastit



- 1 Granulomatöz inflamasyon
- 1 Kronik granulomatöz mastit
- 3 Kronik mastit
- 1 Fokal mastit
- 1 Epiteloid histiosit, dev hücre, lokosit
- 2 Granulomatöz mastit, nekrotizan abse, tbc mastit
- 3 Kazeifikasyon granulum, sarkoidozis

Şekil 17. Mastit ön tanısıyla gelen hastaların histopatolojik tanıları: tüberküloz ve sarkoidoz.

Sarkoidozis sistemik bir hastalıktır ve en çok akciğer, göz ve deriyi (barrier tissues) tutar. Sarkoid granulumunun sınırları çok belirgin, kompakt, çok sayıda ve perivasküler yerleşimlidir. Akciğeri tuttuğu yerlerde yerleşimi diffüz, perilobülerdir. Lenfatik yayılımı takip eder. Klasik sarkoid granulumunda nekroz yoktur. Fakat bazen fokal koagülatif nekroz görülebilir. Bu tipi ekstra-pulmoner (üveit) tutulumunda daha belirgindir. Çalışmamızda sol memede periferik yerleşimli kitle nedeniyle başvuran akciğer sarkoidiyle takip edilen üveit atağı geçiren 26 yaşında mastit ön tanısıyla yapılan eksizyonel biyopsisinde ortasında kazeifikasyon nekrozu olan sarkoid granulumu saptandı. Kazeifikasyon bir tür koagülasyon nekrozudur ve mikroskopik tanımlamadır. Makrofajların nekrozudur (necrosis en masse of macrophages). Gros olarak tariflenen peynirimsi (cheeselike) görünümde lezyona tekabül eder. Tüberküloz granulumunda da görülebilir. Nekrotizan sarkoid granulomatozis 1973 yılında tanımlanmıştır ve klasik sarkoid ile sistemik nekrotizan vaskulit arasında tariflenen bir antitedir [31].



Daha önce akciğer sarkoidozu olduğu bilinen diğer 2 hastadan biri 67 yaşında öldü. Sol memesinde üst dış kadran yerleşimli yaklaşık 2 cm çapında kitleyle gelmişti. Segmental mastektomi yapılmış; patoloji sonucu granulomatöz mastit olarak değerlendirilmişti.

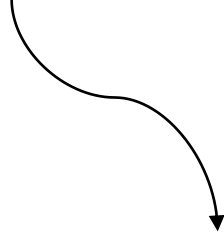
Üçüncü hasta 51 yaşında sarkoidozisle takip edildi. Sol meme ucu çöküklüğü ve periferik yerleşimli kitlesi vardı. Kadranektomi yapıldı. Patoloji sonucu lobülo sentrik granulomatöz mastit gelmesine rağmen çalışmadan çıkarıldı.

Benign meme hastalıkları 3 grupta sınıflandırılır; non-proliferatif lezyonlar, atipisiz proliferatif lezyonlar ve atipik hiperplazi [32]. Atipik duktal hiperplazi, kribriform sekonder lumen, mikropapiller formasyonlar gibi kompleks paternler yapan duktal epitelyal hücrelerin; atipik lobüler hiperplazi lobüler ünitenin asinuslarını döşeyen epitelin monoton proliferasyonu olarak tanımlandı. Bu tanıma uyan 2 hasta belirlendi. Kırk yedi yaşında sağ meme santral yerleşimli ağırlı kitle ile gelen hastaya segmental mastektomi yapıldı. Patoloji sonucunda dev hücreler ve diffüz histiositlerin görüldüğü, bunların intraduktal yerleşimli papiller lezyona sekonder gelişen atipik duktal hiperplazi olarak değerlendirilmesi gerektiği şeklindeydi. İkinci hasta da 47 yaşındaydı. Sağ memesinde santral yerleşimli ağırlı kitleyle geldi. Lezyon telle işaretlenerek ekzize edildi. Patoloji sonucu adenozis ve yaygın fibrokistik değişikliklerin eşlik ettiği atipik lobüler hiperplazi olarak geldi. Bu 2 hasta da çalışmadan çıkarıldı (Şekil 18).

Otuz yedi yaşında sağ meme periferik yerleşimli yaklaşık 4 cm çapındaki kitleden yapılan biyopsi sonucu granulomatöz mastit gelmesine rağmen lumpektomi materyalinin patoloji sonucu duktal hiperplazi olarak değerlendirildi. Bu hasta da çalışmadan çıkarıldı.

Altmış dokuz yaşında meme başı akıntısıyla başvuran hastanın tetkiklerinde sağ meme santral yerleşimli lezyon saptandı. 'Simple mastektomi' yapıldı. Patoloji sonucu papiller duktal karsinoma in situ olarak geldi. Çevre meme dokusunda yağ nekrozu, dev hücreler ve kronik inflamasyon vardı.

128 Mastit



1 Atipik duktal hiperplazi

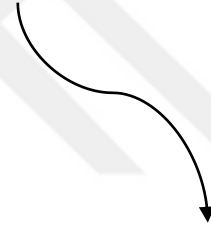
2 Duktal hiperplazi

1 Adenozis, duktal hiperplazi

1 Papiller DCIS

1 Atipik lobüler hiperplazi

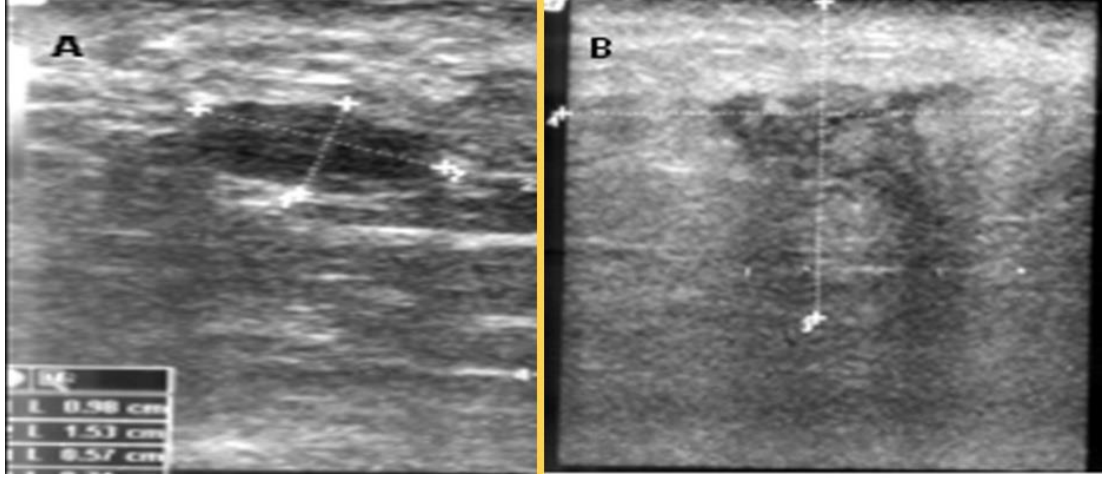
1 Granümatöz mastit, infiltratif duktal karsinom



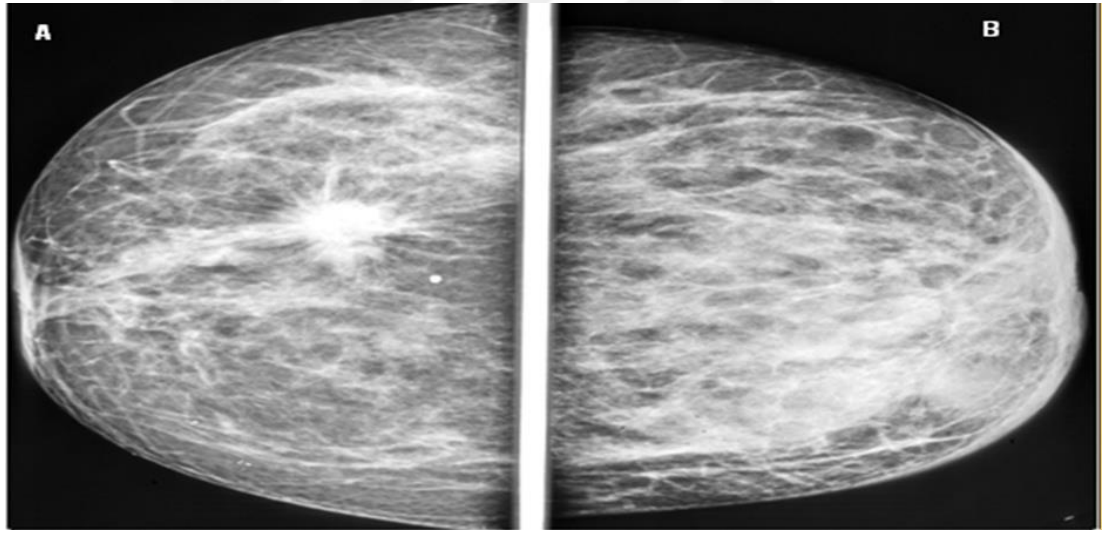
121 Granümatöz Lobüler Mastit

Şekil 18. Mastit ön tanısıyla gelen hastaların histopatolojik tanıları: atipik hiperplazi

Literatürde meme kanserine eşlik eden GLM hastası yok denecek kadar az sayıdadır [33]. Sol memesinde eritem şikayetiyle gelen 43 yaşında nullipar bir kadının sağ memesinde infiltratif duktal karsinom saptadık. Antibiyotik kullanmasına rağmen hastanın şikayetlerinde gerileme olmamış ve sol memenin inferolateralinde fistül gelişmiş. Hasta bipolar bozukluk nedeniyle yaklaşık 10 yıl antipsikotik ve adet düzensizliği için 5 yıl oral kontraseptif kullanmış. Annesi 50 yıl önce tüberküloz geçirmiş. Ultrasonografi (Şekil 19) ve mamografisinde (Şekil 20); sol meme başı inferiorunda 4x8cm büyüklüğünde apse ile uyumlu lezyon görülüyor ve inflamatuvar meme karsinomu ayırımı için biyopsi öneriliyor. Ayrıca sağ meme alt-iç kadranda da 31x16 mm boyutlarında solid lezyon saptanıyor.

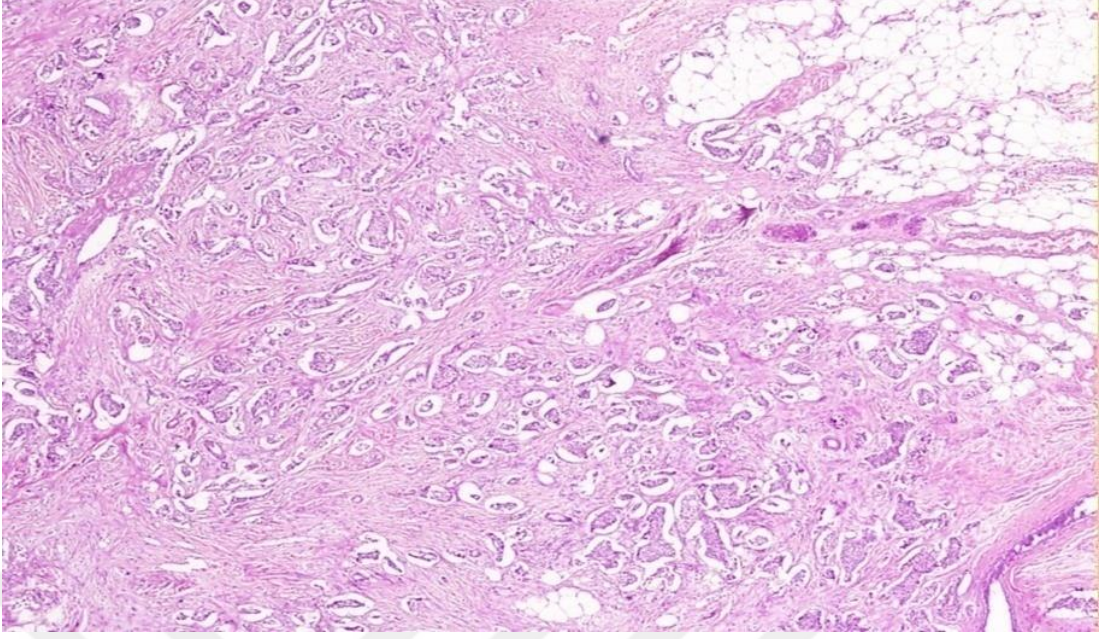


Şekil 19. Sağ meme alt-iç kadranda yerleşimli 31x16 mm boyutlu heterojen iç yapıda posterior gölgelenmesi olan hipoekojen solid lezyon (A). Sol meme başı inferiorunda duktus içinde en kalın yerinde 1 cm'ye ulaşan 4x8 cm büyüklüğünde sınırları düzensiz yoğun içerikli koleksiyon (B).



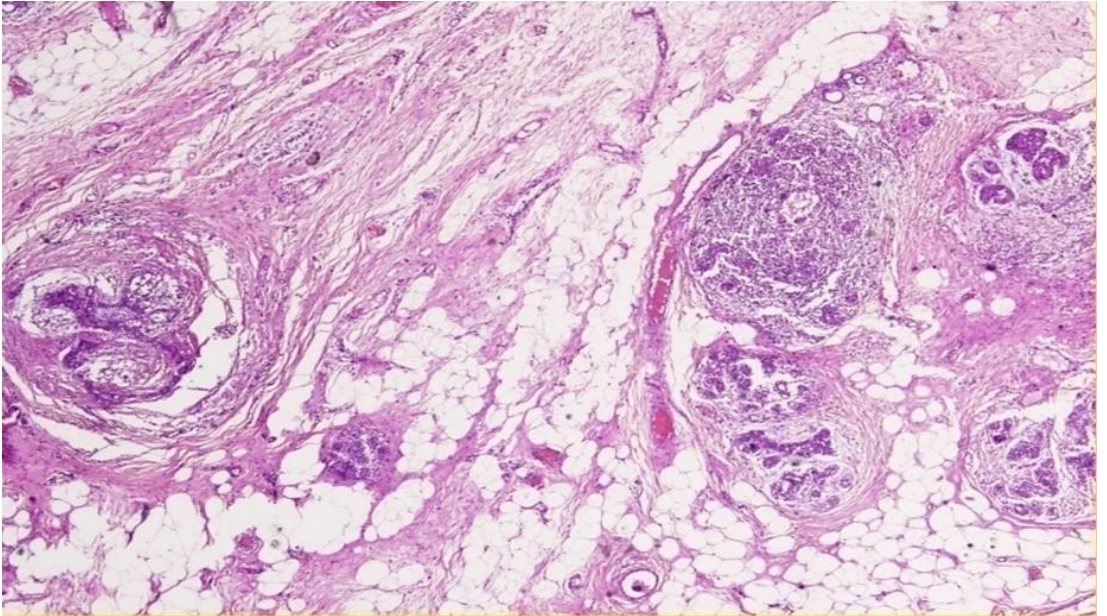
Şekil 20. Sağ memede yaklaşık 3 cm çapında spiküle konturlu malign kitle lezyon (A). Sol meme özellikle alt kadrarlarda ciltte kalınlaşma ve asimetric nodüler dansite artışı (B).

Önce sol meme inferior yerleşimli abse drene edildi; kültürde üreme olmadı. Daha sonra sağ meme alt-iç kadranda solid kitleye ultrasonografi eşliğinde kalın iğne biyopsisi yapıldı. Patoloji sonucu infiltratif duktal karsinom olarak değerlendirildi (Şekil 21).



Şekil 21. İnfiltratif duktal karsinom. Sağ memede çevre yağ dokusuna fibrotik zeminde invazyon gösteren malign karakterde yer yer adenoid yapıda hücre grupları (H ve E boya X40).

Sol memeye yapılan biyopsi sonucu ise granümatöz lobüler mastit (GLM) ile uyumlu geldi (Şekil 22). Hastaya bilateral segmental mastektomi ve sağ aksiller disseksiyon yapıldı. Kemoterapi verildi.



Şekil 22. GLM. Lobüler üniteyi bozan non-nekrotik ortasında dev hücrelerin görülebildiği granülom yapısı (H ve E boya X40).



Daha önceki yayınlarda granüloamatöz reaksiyonun tümör nekrozuna ikincil geliştiği düşünülüyordu. Hastanın karşı memesinde kanser görülmesine rağmen granüloamatöz lezyonun sistemik bir yanıt olabileceği düşüncesiyle çalışmadan çıkarıldı.

Yukarıda belirtilen nedenlerle 112 hasta çalışmaya dahil edilmedi. GLM’li hasta grubu heterojendi. Tek tek hastalığın seyrini belirlemek zordu. GLM ’ye etki eden risk faktörleri 6 başlık altında (yaş, vücut-kitle indeksi, sigara, ilaç, laktasyon süresi, lokasyon) kaydedildi. İstatistik analiz için retrospektif çalışmaya en uygun lojistik regresyon analizi seçildi. GLM bağımlı değişken olarak alındı. Lojistik regresyon analizi bağımlı değişken ve bağımsız değişkenler (independent) arasında neden-sonuç ilişkisinin arandığı durumlarda uygulanan regresyon analizi yöntemlerinden biridir. Bağımlı değişkenin değişimi üzerinde etkili olan bağımsız değişkenlerin (risk faktörlerinin) etki büyüklüklerini (Odds Ratio) belirlemeyi sağlar. Lojistik regresyon modeli ‘önemli’ olarak kabul edilen değişkenleri içermelidir. P değeri kullanılarak önemli değişkenler anlamlı değişken katsayılarıyla ( $p < 0.05$ ) tanımlandı. Bütün analizler SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) paket programı ile yapıldı.

#### **4. Sonuçlar**

121 GLM, 16 PDM ve 96 diğerleri (D) olmak üzere 3 grup belirlendi ve birbirleriyle kıyaslandı (Tablo 1). ‘Diğerleri’ kontrol grubu olarak analiz edildi. GLM’li hastaların ortalama yaşı 37 (23-61y); PDM’li ( $p=0,011$ ) 41 (24-61y) ve D’nin 40 (21-67y) idi. GLM’li grubun ( $p=0,009$ ) %47’si 35-45 yaş aralığındaydı.

Vücut-kitle endeksi GLM’li hastalarda 28,42, PDM’li grupta 28,20 ve D’de 27,16 idi. PDM’li hastaların ( $p=0,022$ ) %37,5’i sigara içiyordu. Bu GLM grubunda %14,8 ve D’de %34 idi. GLM’li hastaların %9,9’u psikiyatrik (anti-depresan ve anti-psikotik) ilaç kullanıyordu. PDM’li grupta %11,1 ve D’de %7,4 idi. Oral kontraseptif kullanan GLM’li hasta % 11,6; PDM’li %5,6 ve D’de %9,6 idi. Üç hasta nullipar bütün hastalar doğurgandı (parous). Ortalama gebelik sayısı 3’tü. GLM’li grubun %59,5’i 1 yıldan fazla emzirdi; PDM’li hastalarda %60 ve D’de %37,5’ti. GLM’li hastaların % 66,1’inin lezyonları periferik; PDM’li grubun %58,8’i santral ve D’nin %63,3’ü periferik yerleşimliydi.

Tablo 1. Granülomatöz Lobüler Mastit (GLM), Periduktal Mastit (PDM) ve Diğerlerinin (D=Kontrol Grubu) klinik özellikleri.

	GLM (n=121 )	PDM (n=16)	D (n=96)	P Değeri
Yaş	37,07±8,018	41,17±9,990	40,85±11,265	<b>0.011</b>
<35	48(%39.7)	6(%39.7)	30(%30.8)	
35-45	57(%47.1)	5(%39.6)	35(%37.4)	<b>0.009</b>
>45	16(%13.2)	5(%39.6)	31(%31.9)	
Vücut kitle indeksi (kg/m <sup>2</sup> )	28.42±5,58	28,20±4,96	27,16±4,44	0.561
Sigara	13(%14.8)	3(%37.5)	17(%34.0)	<b>0.022</b>
İlaç kullananlar				
Psikiyatrik	12(%9.9)	2(%11.1)	7(%7.4)	
İnfertil ted.	14(%11.6)	1(%5.6)	3(%3.2)	0.290
Oral kontraseptif	14(%11.6)	1(%5.6)	9(%9.6)	
Laktasyon(ay)	18.74±13.54	26.83±23.49	10.41±13.80	<b>0.005</b>
≤1 yıl	30(%40.5)	2(%40.0)	15(%62.5)	
>1 yıl	44(%59.5)	3(%60.0)	9(%37.5)	
Lokasyon				
Santral	39(%33.9)	10(%58.8)	29(%36.7)	
Periferik	76(%66.1)	6(%41.2)	50(%63.3)	0.141

GLM'li hasta grubunun 14'ü infertil tedavisi görmüştü. Bir hastanın mol gebeliği;11 hastanın emzirirken absesi olmuş. Yirmi beş yaşında nullipar hasta 17 yaşından bu yana şizofreni nedeniyle takip öyküsü vardı. Bir hastanın habitual abortusu vardı; progesteron tedavisi gördü. İki hastanın diyabeti vardı; biri gebelikte saptanmıştı. Bir hastanın 8 yıldır böbrek yetmezliği vardı; 1 hasta hepatit geçirdi. Altı hasta tiroit hastasıydı; 3ç hastaya total tiroidektomi yapıldı. Bir hasta 10 yıldır Crohn hastalığı nedeniyle takip edilmekteydi;1 hastanın diskoid lupus eritematozisi vardı. Bir hastanın vitiligosu;1 hastanın da psoriazisi vardı.

GLM'li hasta grubunun 3'ünde yakın akrabalarında mastit; 2'sinde meme kanseri öyküsü vardı. Yine 1 hastanın yakın akrabalarında prostat ve hepatosellüler karsinom; 1 hastanın kolon; 2 hastanın akciğer; 2 hastanın mide; 2 hastanın 'kan kanseri' öyküsü vardı. Beş hastanın yakınlarında tüberküloz öyküsü saptandı.

GLM'li 2 hastanın konjenital unilateral meme ucu retraksiyonu vardı. Emziremediği memesinde lezyon oluşmuştu. Diğer 10 hastada meme ucu retraksiyonu gelişti. Üç hasta hiç emzirememişti. Bunlardan birinin her 2 memesinde lezyon gelişti. İki hasta yalnızca 1ay emzirebilmişti. On bir hasta yalnız sol memesinden emzirememiş ve emzirmedeği memesinde lezyon gelişmişti. Bu hastalardan 2 tanesi sol memesinden süt geldiği halde bebek emmemiş. Yine 5 hasta yalnız sağ memesinden emzirememiş ve emziremediği memesinde lezyon gelişmişti. Bir hasta sadece sağ memesinden emzirmiş ve emzirdiği memesinde lezyon oluşmuştu. Diğer GLM'li hastaların beşinde bilateral lezyon saptandı. Yalnızca 1 hastada prolaktin yüksekliği vardı.

Son doğum ile semptomların başladığı zaman aralığı GLM hastalarında ortalama 7 yıldır (10 ay-31yıl). Postpartum 5 yıl sonra gelen hasta sayısı 51; 5 yıl önce gelen hasta sayısı 32 idi.

GLM hastalarında en sık karşılaşılan şikayet ağırlı kitleydi (%45). Fistül hastaların %28'inde; kitle %14'ünde görüldü (Tablo 2).

Tablo 2. GLM hastalarının geliş şikayetleri

Kitle	16
Eritem	4
Ağırlı kitle	51
Mastalji	2
Ülser	5
Meme başından akıntı	3
Fistül	32

Mastalji ile gelen 2 hastanın birinde aynı tarafta meme başı retraksiyonu vardı. Üç hasta meme başından akıntı şikayeti ile geldi. Ciltte ülser ile 5; eritem ile 4 hasta başvurdu. İki hastanın eşlik eden lökosit yüksekliği; 3 hastanın eritema nodozumu vardı. İki hastanın artraljisi oldu.

GLM'li hastaların tamamına yakınına ultrasonografi, 17 tanesine mamografi (MG) ve 3'üne MRI yapıldı. En sık karşılaşılan sonografik bulgu semisolid hetorejen hipoekoik lezyondu. Yedi tanesinde abse ile uyumlu görüntü vardı. On altı hastada en büyüğü 3 cm çapında reaktif olduğu düşünülen aksiller lenfadenopati saptandı; biri bilateraldi. Yedi hastanın lezyonu multifokal; 1 hastanın multisentrikli. MG görüntülemeye en sık karşılaşılan bulgu sınırları net seçilemeyen asimetrik nodüler lezyondu; birinde ciltte kalınlaşma tespit edildi. Bir hastanın sonografi ve MRI'sında inflamatuvar meme kanseriyle uyumlu görüntü saptandı. Ortalama kitle büyüklüğü 3,9 cm (1-13 cm) idi.

Semptomların başlamasıyla başvuru arasında geçen süre ortalama 6 aydı ( 3-12 ay). Hastaların 76'sı ampirik, non-spesifik antibiyotik kullandı. Kırk yedi hastaya insizyon/drenaj uygulandı (Tablo 3). Bunlardan 24'ü fistül ile tekrar başvurdu. Sekiz hastaya İİAS (ince iğne aspirasyon sitolojisi) yapıldı; altısı takipten çıkarıldı. Bir hastanın hiç şikayeti olmadı. Bir hastanın takibinde yakınmaları tekrarlayınca spesifik (tetrasiklin, kinolon) antibiyotik tedavisi başlandı. Yalnızca 2 hastanın kültürlerinde üreme oldu. Birinde *Achromobacter xylosoxidans*; diğerinde *Actinomyces israelii* üredi.

Tablo 3. GLM hastalarına uygulanan tedavi yöntemleri

Antibiyotik	76
Metotreksat	1
Kortikosteroid	3
İnsizyon/Drenaj	47
Cerrahi	96
Hiçbiri	3



Dört hastaya insizyonel biyopsi yapıldı. Bir hastadan abse boşaltılırken insizyonel biyopsi alındı; ulaşılamayınca takipten çıkarıldı. Hastalardan biri acil başvurdu; yaklaşık 10 cm çapında kitleye insizyonel biyopsi yapılabildi. Takibinde kitle hala duruyor; hastanın şikayeti yok. Tekrarlayan şikayetleri nedeniyle ampirik antitüberküloz ve steroid tedavisi gören 1 hastanın insizyonel biyopsi sonucu GLM gelmesine rağmen yenilenen tru-cut örneklemede sonuç bu kez fibrokistik hastalık olarak değerlendirildi. En son spesifik antibiyotik tedavisiyle takip ediliyor. İnsizyonel biyopsi yapıp takip edilen en son hastanın daha sonra şikayeti olmadı. İki hastanın lezyonları telle işaretlenerek eksize edildi. İkisinin de şikayeti yok.

On yedi hastaya tru-cut biyopsi yapıldı (Tablo 4). Bir hastaya steroid başlandı. Bir hastanın şikayetleri gerilemeyince steroid ile birlikte spesifik (tetrasiklin, kinolon) antibiyotik tedavisi başlandı. Bir hasta lohusa mastiti geçirdikten sonra biyopsi yapılan yerden fistül ile 10 ay sonra tekrar geldi; spesifik antibiyotik tedavisi başlandı. Beş hastaya abse drenajı yapıldı; ikisine spesifik antibiyotik tedavisi eklendi. İki hasta tekrar geldi; spesifik antibiyotik tedavisi başlandı. Beş hastanın hiç şikayeti olmadı. İki hastaya ulaşılamadı.

Tablo 4. GLM'li 121 hastanın tanı ve tedavileri

Subkutan mastektomi	2
Basit mastektomi	1
Segmantal mastektomi	55
Kadrenektomi	6
Lumpektomi	18
Eksizyon	8
Telle işaretli eksizyon	2
İnsizyonel biyopsi	4
Kalın iğne biyopsisi (Tru-cut)	17
İnce iğne aspirasyon sitolojisi	8

Subkutan mastektomi yapılan hastalardan meme başı retraksiyonu gelişen, emziremediği memesine subkutan mastektomi yapılan hasta 1 yıl sonra sağ meme başı akıntısı ile başvurdu. Bu kez sağ memeye segmental mastektomi yapıldı. Diğer subkutan mastektomi yapılan hastaya ulaşılamadı.

Basit mastektomi yapılan hastanın şikayetlerinin başlangıcı ameliyattan 3 yıl önceydi. Bir yıl sonra sağ memesinde fistül gelişince hastaya insizyon yapılarak abse boşaltıldı. Son gebeliğinde lohusa absesi gelişince ponksiyon yapıldı. Hasta 6 yıl infertilite tedavisi görmüş ve yakın akrabalarında meme kanseri öyküsü vardı. Ancak 1,5 ay emzirebilmiş.

Sonuç olarak 87 hastaya parsiyel mastektomi (55 segmental mastektomi, 6 kadrenektomi, 18 lumpektomi, 8 eksizyonel) yapıldı. Bunlardan 7 tanesi 2 kez opere oldu; 6'sı nüks ile tekrar geldi. Üç hastaya konzervatif tedavi uygulandı; spontan tam sağaltım sağlandı. Sekiz hastaya GLM tanısı sitoloji (İİAS) ile konuldu.

Katagorik değişkenler aralarındaki birlikteliğin istatistiksel anlamını ölçmek için Fisher's Exact ve Monte Carlo Kikare testi uygulandı. Üç faktör (ilaç, laktasyon süresi ve lokasyon) anlamlı bulunarak lojistik regresyon analizi yapıldı.

Tablo 5. GLM'li hastaların lojistik regresyon analizi

	B Katsayısı	P	Odds Ratio (%95 GA)
ilaç	,187	,698	1,206(.468-3,110)
Lokasyon	,667	,411	1,948(0,398-9,541)
Laktasyon	,374	,636	1,453(0,309-6,846)

#### 4. Tartışma

Yaklaşık 45 yıl önce tanımlanmış olmasına rağmen literatüre geçen GLM hastaları sınırlı sayıdadır. Sadece Almanya'da 1994-1997 yılları arasında bildirilmiş 6 vaka vardır. 1999 yılına kadar uluslararası literatürde 120 GLM hastası rapor edilmiştir [34]. Yayınlar daha çok Akdenize komşu ve gelişmekte olan ülkelerdendir. Aslında GLM hastalarının tanısı konulamayan tüberküloz hastaları olduğu sanılmaktadır. Hispanik kadınlarda prevalansın yüksek olduğunu kanıtlayan yayınlar vardır [35].

1995 yılından sonra bildirilen en yüksek sayıda GLM vakası Türkiye'dendir [36]. Daha sonra Çin ve Güney Kore gelmektedir (Şekil 23).



Şekil 23. GLM vakalarının 1995'ten sonra ülkelere göre dağılımı<sup>36</sup>.

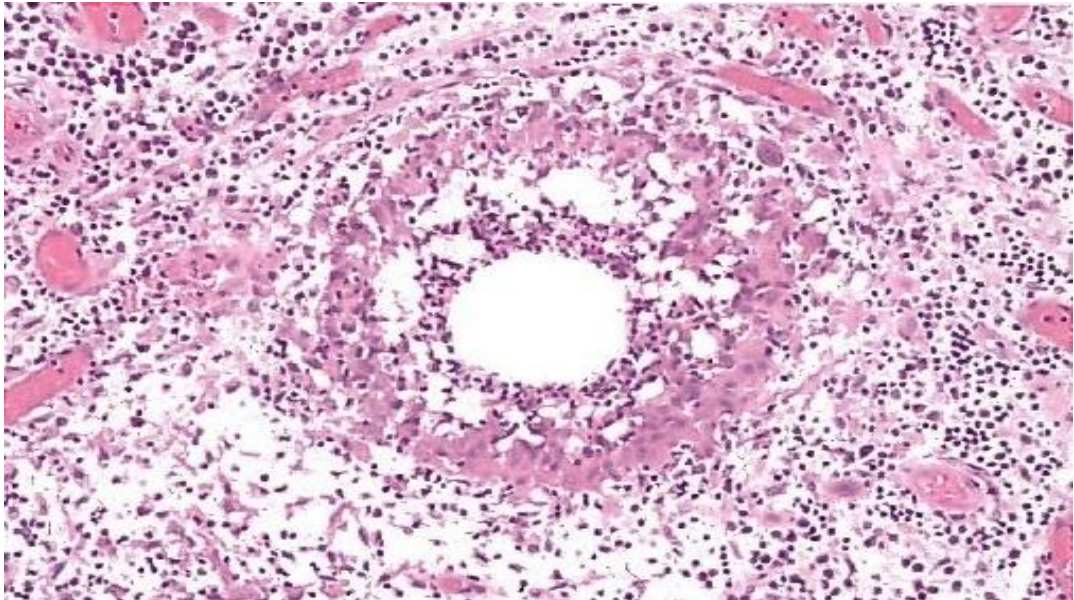
Çalışmamız 121 GLM hasta grubuyla şimdiye kadar yayınlanmış GLM serileri arasında ikinci sıradadır [37]. PDM non-laktasyonel absenin en sık nedeni olmasına rağmen bizim serimizde PDM oranı %6,86 idi. GLM hastaların %51,93'nü oluşturuyordu. GLM daha çok kadınların doğurgan olduğu yaşta ortaya çıkar. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı 37,07 idi. PDM hasta grubu daha yaşlıydı. En yaşlı GLM hastası 61, en genç 23 yaşındaydı. Literatürde yayınlanmış en yaşlı hasta 83, en genç hasta 11 yaşındadır [38] [39]. Üç hasta nullipardı.

Tek bir tedavi protokolu belirlenmemesine rağmen GLM hastalarına geleneksel yaklaşım cerrahidir. Bizim de çalışmamız bunu destekler nitelikteydi: 92 hasta cerrahi tedavi gördü (%76.03). Tedavide yeni trend medikal tedavidir. Hatta yakın takiple 7 ayda spontan rezolusyonun sağlandığını gösteren yayınlar vardır [40]. Cerrahinin de bir travma olduğu nüksü artırdığı söylenir. İnsizyon/drenajın bile süt kanallarına zarar verdiği, hastaların fistül ile geri geldiği apsenin ponksiyonla yapılması gerektiği yönünde yayınlar rapor edilmiştir. Çalışmamızda geniş cerrahi rezeksiyondan sonra nüks oranı %14,13'dür. Sigara içen PDM grubunda daha fazla bulunmuştur (%37.5) ve bu değer literatürle uyumludur.

Laktasyon süresi PDM grubunda yüksek çıktı (%26.83). Fakat lojistik regresyon analizinde etkileyen 3 faktör arasında olmasına rağmen laktasyon süresi anlamlı bulunmadı. Diğer 2 faktör lokasyon ve ilaç kullanımı da lojistik regresyon analizinde GLM'ye etki eden faktörler arasında görülmedi.

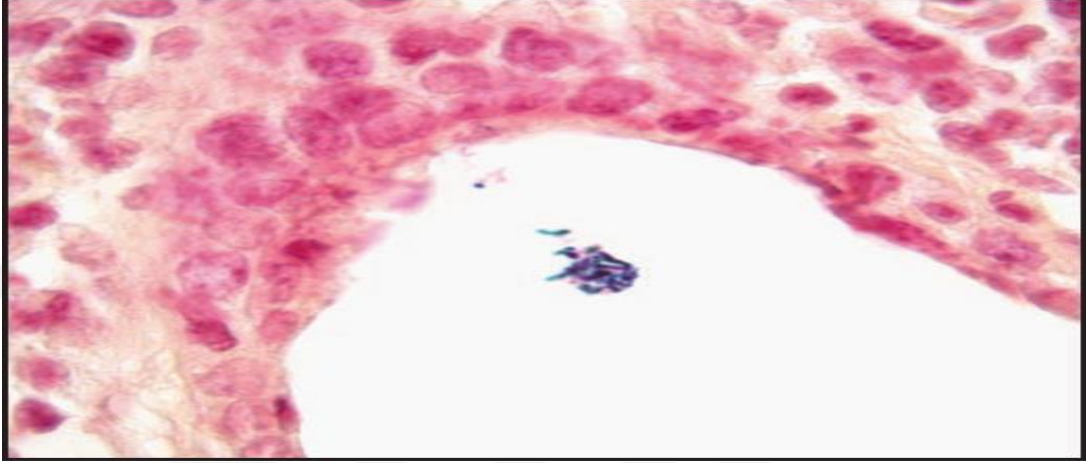
İki hasta hariç GLM vakalarında klinik, laboratuvar ve histopatolojik enfeksiyöz ajan saptanmadı. Bir hastada *Achromobacter xylosoxidans* görüldü; fakat kontaminasyon olarak değerlendirildi. Diğer hastada *Actinomyces israelii* üredi. Çalışmanın retrospektif karakterinden dolayı kanıtlanamadı. *Actinomyces israelii* konvansiyonel laboratuvar yöntemleriyle elde edilmesi zor çok yavaş üreyen bakteri mi mantar mı olduğu hala spekülasyon konusu olan normal mukozada yaşayan yer değiştirdiğinde apse, fistül oluşturan bir organizmadır. Memeyi çok az sıklıkla tutar [41].

GLM tanımlayıcı (descriptive) bir terimdir; spesifik bir tanı değildir. Enfeksiyöz bir ajan bulunamayınca hastalık GLM adını alır. 2003 yılında Taylor 62 GLM hastasının 34'ünde *Corynebacterium* buldu [42]. *Corynebacterium* normal deri florasına aittir. Hastalık oluşturacağı zaman sütün yağ globülünü kolonize eder; lipofilik gram pozitif bir bakteridir. Üretilmesi zor, özel besiyeri gerektirir. Granulomun içinde lipidleri yıkarak vakuoller oluşturur (Şekil 24).



Şekil 24. Santral kistik (vakuol) boşluğun çevresinde nötrofil ve epitelioid histiositlerden oluşan süpüratif granulom<sup>42</sup> (Hve E,x200).

Abortif laktasyonla süt kanalları içinde statik halde bekleyen lipitten zengin içerik zaten bu ortamda üreyen floradaki coryneform bakterileri kolonize ederek hastalık oluşturur. Histopatolojik kesitlerde granulomun ortasında oluşturduğu vakuollerin içinde Çin harflerine benzeyen palisad konfigürasyonlar gösterirler (Şekil 25). Bakteriler her zaman bu yapıların içinde bulunmaz.



Şekil 25. Gram pozitif basiller yalnız kistik boşluklarda bulunur<sup>43</sup>.

Çalışmamızda non-spesifik antibiyotik kullanmış şikayetlerinde gerileme olmayan 9 hastaya gram pozitif bakteriler görülmemesine rağmen ampririk tetrasiklin ve immünmodülatör özelliklerinden dolayı kinolon (tavanic) başladık. Bu hastalardan ikisi ameliyat oldu. Diğer 7 hasta yaklaşık 6 aydır takip ediliyor.

Bazı GLM vakalarımızın gros kesitlerinde süte benzeyen beyaz-sarı renkli zaman zaman kahverengi kokusuz visköz sıvı geldi. Bunun duktal obliterasyona bağlı birikmiş sekretuar materyal ya da eşlik eden likefiye yağ nekrozu olabileceği yönünde yayınlar vardır. Başka yayınlarda makrofajların farklılaşarak geçici bir süre prolaktin salgılayan hücelere dönüştüğü ya da prolaktin reseptörleri geliştirerek süt salgıladığı rapor edilmiştir. Steril abse de olabilir. Çok sayıda matür nötrofilin enfeksiyöz bir ajan yokken lobüler üniteyi tutup abse oluşturması şaşırtıcıdır. Bu konuda derinin nötrofilik dermatozları Sweet sendromu, alfa-1 antitripsin eksikliği, pankreatik pannikülit ve eritema nodozum analoji yapmamıza yardımcı olabilir [44]. Akut inflamatuvar süreçlerde major hücre tipi nötrofillerdir. Doku hasarı olan bölgeye fagositik özelliklere sahip ilk nötrofiller gelir; lezyon yaşlandıkça yerini histiositlere bırakır.

Çalışmamızda geriye dönük bütün GLM'li hastalarına özellikle alt ekstremitelerde başlayıp sönen ağrılı eritematöz sertlik olup olmadığı soruldu. Üç hastada eritema nodozum (EN) belirlendi. GLM'ye eşlik eden EN ilk kez 1987 yılında tanımlanmıştır [45]. Bu çalışma şimdiye kadar lokal bir otoimmün reaksiyon olarak görülen GLM'nin sistemik bir hastalık olarak da değerlendirilmesi gerektiğini göstermesi açısından önemlidir. Nitekim GLM çalışma grubumuzda 2 hastanın lökosit yüksekliği ve artraljisi oldu.

EN nonspesifik bir deri reaksiyonudur. En çok sarkoidozis, tüberküloz ve Crohn hastalığı gibi granulomatöz hastalıklarla birlikte görülür. Gerçekte EN septal pannikülittir. Hematojen yolla yayılan antijene karşı hücreli yanıt göstererek septal yerleşimli granulom oluşturur. Gecikmiş tip 4 hipersensivite reaksiyonudur.

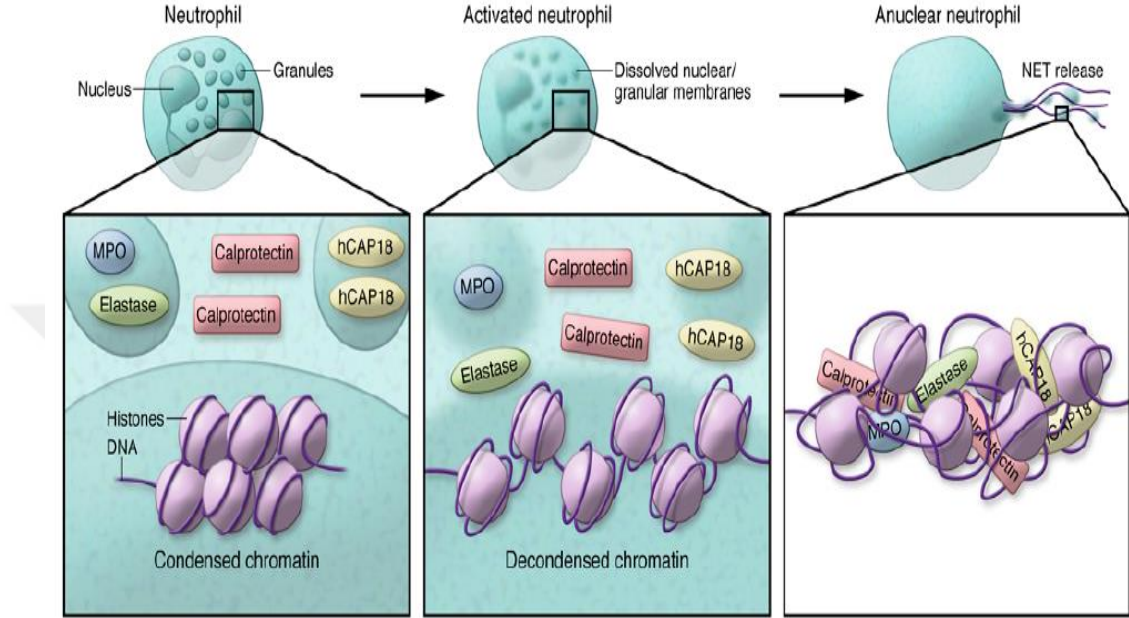
Çalışmamızda GLM'li 1 hastada diskoid lupus eritematozis tespit edildi. Diskoid lupus eritematozis sistemik lupus eritematozisin (SLE) deri tutulumudur. Bir tür tip 3 hipersensivite reaksiyonudur. Oluşan immün kompleksler doku hasarı yapar. GLM'ye eşlik eden lupus hastası literatürde tanımlanmıştır [46].

GLM sistemik lupus eritematozisin bir diğer manifestasyonu olabilir mi? Öyle ki gecikmiş involusyonla eski haline dönmek isteyen meme dokusu laktasyon için hazırladığı sekretuar epitel massif apoptozis ile döker. İnflamasyon oluşturmadan bu kadar yüklü apoptotik materyali ortadan kaldırmak için önce nötrofiller gelir. Ardından komşu epitel hücreleri histiositik özellikler kazanarak granulomun esas hücresi olur (epiteloid hücre). Daha sonra profesyonel fagositik hücreler 'debrisi' temizlemeye çalışır. Fakat başarılı olamayınca fagositozis ile ortadan kaldırılamayan hücre kalıntıları 'mastit' oluşturur [47]. Şöyle bir hipotez oluşturabilir miyiz? GLM aslında aberrant apoptozis'dir.

SLE'nin oluşma mekanizmasında da defektif bir apoptozis vardır [48]. Otolog apoptotik materyali fagosit eden hücrelerin azalmış ve gecikmiş yutma kapasiteleri saptanmıştır. Ölen hücreler apoptozis ile ortadan kaldırılamayınca sekonder nekroza giderek antijenik (dsDNA) özellikler kazanır. Bunlara karşı gelişen antikolar immün kompleks oluşturarak dokularda birikir.



NETozis (neutrophil extracellular traps) nötrofillere özgü alternatif ölme biçimidir [49]. SLE’li hastalarda apoptotik kalıntıları artık işleyemez hale gelen nötrofiller alternatif bir yol geliştirerek nükleer kromatini, histonları ve granüler antimikrobiyal proteinleri hücre dışına atar (Şekil 26).



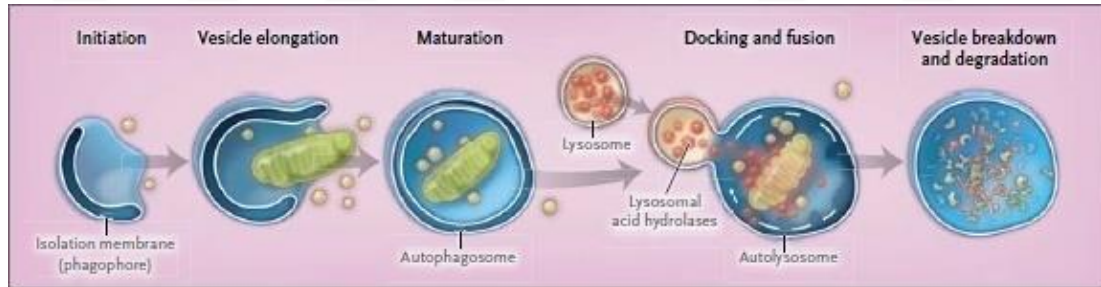
Şekil 26. NET formasyonu. Histonlar ve DNA arasındaki bağlar gevşeyerek nükleozomlar zayıflar. Dekondanse kromatin histon ve granüler proteinlerle birlikte dışarıya atılır. Geride anükleer nötrofil kalır<sup>49</sup>.

Nötrofiller NET’i bir tür kapan (trap) olarak kullanarak çevredeki enfeksiyöz ajanları da yakalar. Fakat iş daha da kronik hale gelir. İntrasellüler olması beklenen bütün materyal dışarıda otoantikorların oluşmasına yol açar. Anti-dsDNA, anti-histon, anti-ribozomal sadece anti nükleer antikorlara (ANA) örnektir. Bir de granüler proteinlere (MPO, PR3) karşı gelişen anti-nötrofil sitoplazmik antikorlar (ANCA) vardır ki bu da sistemik bir vaskülit olan Wegener’in granülomatozisini meydana getirir. Proteinaz 3’e (PR3) gelişen sitoplazmik C-ANCA hem Wegener granülomatozis hem de Crohn hastalığında görülebilir [50]. Apoptotik materyalin etkili olmayan fagositozisi hemen hemen bütün otoimmün hastalıkları açıklayabiliyor!

Dokuz yıldır Crohn hastalığı ile takip edilen bir hastada GLM tespit ettik. Şimdiye kadar literatürde Crohn hastalığına eşlik eden GLM rapor edilmemiştir. GLM Crohn hastalığının ekstraintestinal bir tutulumu olabilir mi?

Crohn hastalığı da bağırsağın tekrarlayan granulomatöz bir inflamasyondur. GLM'ye benzer mekanizmayla komşu epitel hücrelerini bir arada tutan parasellüler yolak 'tight junction' ların gevşemesiyle daha da işlevsel hale gelerek geçirgenliği artar. Luminal yerleşimli bakteriler fagositoza uğrayarak makrofajların içinde bağırsağın mezenterik adipoz dokusunu infiltre ederek yağ dokusunu hipertrofiye uğrattır (creeping fat). 1977'deki tanımlanmasıyla Crohn hastalığındaki makrofajlar 'dispeptik' karakterdedir [51]. Luminal antijenler makrofajların içinde 'yeterince ve uygun bir düzeyde parçalanamamış' halde sürekli bir immün yanıt oluşturarak granülomların oluşmasına yol açmıştır. 'Dispeptik makrofajlar' şimdiki adıyla otofajik değişiklikler Crohn'un patogenetik temelini oluşturur. İntestinal epitelyal bariyerin ortadan kalkmasıyla luminal mikrobiyal ajanlar otofajik mekanizmadaki genetik değişikliklerin de etkisiyle makrofajlar tarafından ortadan kaldırılamazlar.

Otofaji hücrenin kendi kendisini yemesidir; bir tür ölme biçimi kannibalizmdir. Sitoplazmik homeostazistir. Sitoplazmik organellerin etrafını çift membranlı fagozomla (membrane cisterna) örerek parçalanması için lizozomlara sunar [52]. Böylelikle subsellüler debris ortadan kaldırır (Şekil 27).



Şekil 27. Otofajik yolağın evreleri: Başlangıç (initiation), vesikül uzaması (elongation), olgunlaşma (otofagozom oluşması), otofagozom-lizozom birleşmesi. Son evrede otofagozom içeriği lizozomal asit hidrolazlarla parçalanarak yeniden kullanım (recycling) için sunulur<sup>52</sup>.

Subsellüler düzeyde biriken hücre organelleri, protein agregatları birikmeye başlayınca hücre otofajiye gider. Nörodejeneratif hastalıklar, Huntington, Alzheimer, Parkinson, amyotrofik lateral sklerozis [53] sırasıyla poliglutaminden zengin mutant proteinin perinükleer; mikrotübüllerle birlikte olan protein tau ve beta amiloid peptidin nöral plaklarda; alfa synuclein agregatlarının sitoplazmik inklüzyonlarda (Lewy bodies); ubiquitin pozitif protein agregatlarının motor



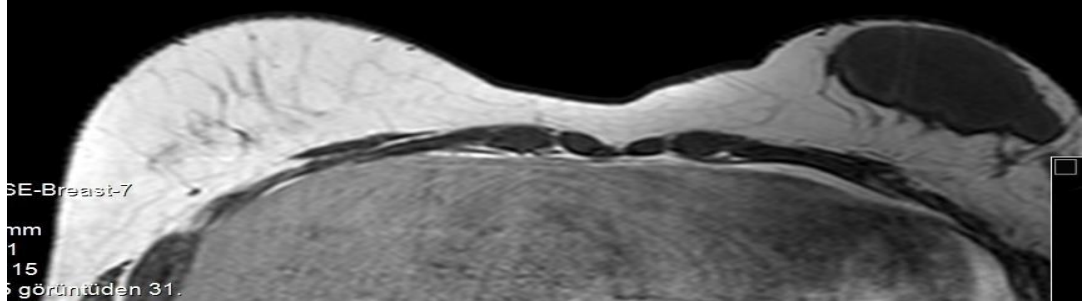
nöronlarda birikmesiyle ortaya çıkar. Lizozomal depo hastalıkları (gangliozidozis, Fabry hastalığı, glikojenozlar, Gaucher hastalığı, mukopolisakkaridozlar, Niemann-Pick hastalığı) da defektif otofajik yollardan kaynaklanır. Lizozomlarda temizlenmesi beklenen debris hücre içinde birikerek hastalık oluşturur. Otofajik genler, ATG (AuTophagy) bütün ökaryotlarda korunmaya çalışılmıştır. Nitekim Crohn hastalığında da ATG ve NOD2 mutasyonları saptanmıştır [54]. ATG ve NOD (nucleotide-binding oligomerization domain) bir tür Toll-like reseptörlerdir. Dış dünyadaki antijenleri paternal (innate immunity) tanır. Mutasyonlarında etkili olmayan otofaji gelişir. Corynebacterium saptanan granulomatöz mastit hastasında NOD2 varyantı literatürde rapor edilmiştir [55]. Bütün bakterilerin peptidoglikan yapısına karşı ancak NOD2 protein tarafından tanınan bir motif vardır. Gelişen poliformizm sonucu makrofajların fagositozu azalmıştır.

Otofaji nonapoptotik bir ölme biçimidir. Fagositlerin iş yükünü azaltır. Otofaji ve apoptozis ne kadar birbirinden ayrı görülse de hücre içine gelen apoptotik materyalin temizlenmesi otofajik yolların etkili çalışmasıyla mümkün olur. Parçalanmış hücreleri ilk önce ve en hızlı apoptotik mekanizmalar ortadan kaldırır. Eğer neoplastik oluşumlarda olduğu gibi apoptozis azalmış veya inaktive olmuşsa bu kez otofaji devreye girerek sellüler homeostazisi sağlar. Otofaji inhibe edilirse apoptozis ve NADPH oksidaz enzim aktivitesi artar.

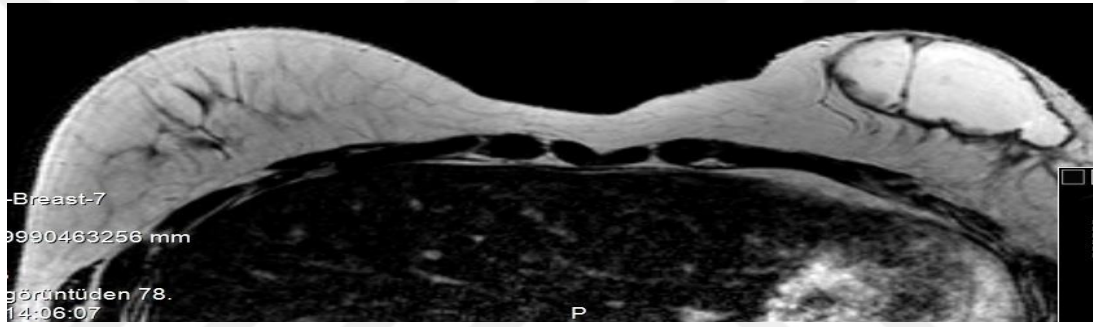
Kronik granulomatöz hastalık inflamatuvar bağırsak hastalıkları başlığı altında Crohn hastalığı ve ülseratif kolit ile birlikte anılır. Çocukların sürekli tekrarlayan kalıtsal immün yetmezlik hastalıklarından biridir. Fagositlerde nikotinamid dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz enzim kompleksinde gelişen defekte bağlı olarak intrasellüler ve ekstrasellüler mikroorganizmalar etkili şekilde yok edilemezler. Yüzde 50'sinde gastrointestinal tutulum vardır. Kolit, dismotilite, gastrik antral darlık, gecikmiş gastrik boşalma, intestinal obstruksiyon, strüktür, fissür ve oral ülser yapar. En çok kolonu tutar ve mikrogranulomlarla karakteristiktir [56]. Kronik granulomatöz hastalığın patogeneğinde de ineffektif fagositoz rol oynar.

Fibrokistik değişiklik diye takip ettiğimiz 1 hastanın gros patolojik tanısı GLM geldi.

Kontrastlı MR incelenmesinde sol meme subareolar bölgeden başlayıp inferiora uzanım gösteren en büyüğü 8x4,5 cm boyutunda en küçüğü 9 mm çaplı 6 adet bazıları septalı kistik lezyonlar görüldü (Şekil 28, 29).



Şekil 28. Makrokist. T1 sekanslarında hipointense kistik lezyon.



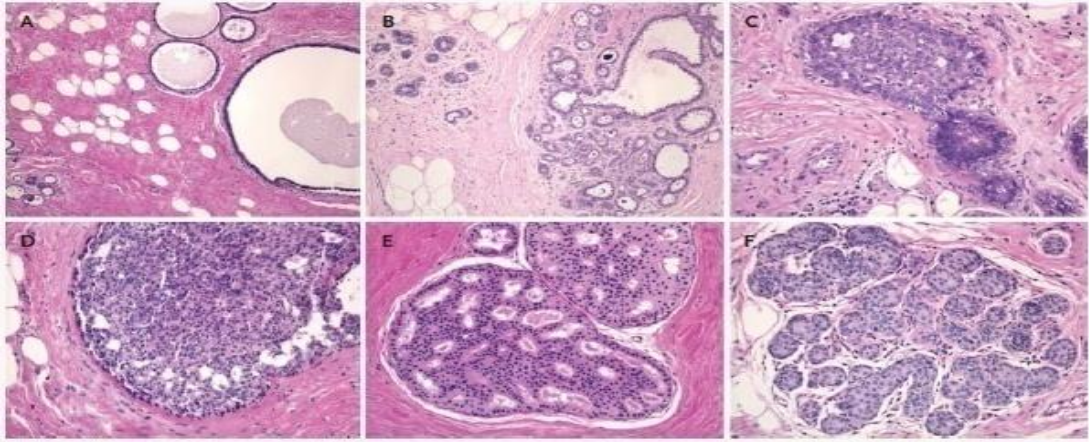
Şekil 29. Makrokist. Gadolinium sonrası T2 sekanslarında hiperintens kistik lezyon.

Çalışmamızda 1 hastada fistül gelişmesine rağmen patolojik tanısı fibrokistik değişiklik olarak geldi. Yine bilateral meme ucu retraksiyonu gelişen hastanın her iki memesinden alınan biyopsisi fibrokistik değişiklikti. Yani fibrokistik değişiklik kliniği ile gelen hastalar GLM olabileceği gibi GLM kliniği ile takip edilen hastalar fibrokistik değişiklik olarak tanı alabilir.

Fibrokistik değişiklikler TDLU'dan köken alır. On beş elli yaşları arasında sürekli tekrarlanan menstrüsyon ve gebelik sonrası involüsyonel süreç TDLU'da çok küçük de olsa aberrasyonlar oluşturmak için çok büyük fırsatlar sunar. Lobüler involüsyon olurken daha gevşek yapıda hormonlara duyarlı intralobüler segment fibrotik karakter kazanır. Menopoz yaklaştıkça ve daha sonra involüsyon daha da belirgin hale gelir ve geride çok az sayıda duktus, lobüler ünite kalır. Lobülün normal involüsyonu için çevresinde onu saran özelliği stromaya ihtiyacı vardır. Eğer stroma epitelden önce çok erken kaybolursa geride kalan epitelyal asinuslar mikrokistler

oluşturur. Bu durum daha sonra klinik olarak karşımıza çıkan makroskopik kist formasyonunun da temelini oluşturur. Makrokistlerin oluşumunu açıklayan bir diğer görüş de TDLU'daki farklılaşmış apokrin epitelin aşırı sekresyonuyla dilate hale gelen TDLU'nun mikrokistleri ortaya çıkardığıdır. Bazı kistler multilobüler, çok büyük ve geniş olabilir. Etkisiyle Cooper ligamanlarının yerini değiştirip cilde kadar gelebilir hatta retraksiyon yapabilirler. Bu durum yukarıda bahsi geçen fibrokistik değişikliklerin nasıl GLM'yi klinik olarak taklit ettiğini açıklar. Eskiden fibrokistik değişiklikler klasik patoloji kitaplarında 3'e ayrılırdı: kist formasyonu, epitelyal hiperplazi ve sklerozan adenozis.

Fibrokistik değişiklikler güncel olarak şöyle sınıflandırılır: nonproliferatif fibrokistik değişiklikler, atipisiz proliferatif fibrokistik değişiklikler ve atipili fibrokistik değişiklikler (atipik duktal hiperplazi, atipik lobüler hiperplazi) [57]. Kist, fibroadenom nonproliferatif; duktal hiperplazi, papillom, radyal skar ve sklerozan adenozis proliferatif lezyonlar olarak görülür (Şekil 30).



Fibrokistik değişiklikler aberrant involusyondur. Benign meme hastalıkları başlığı altında lobüler involusyonun derecesi incelenirse, nonproliferatif grupta % 27,2 kadın hastada tam involusyon varken atipili veya atipisiz proliferatif grupta bu oran % 11,5'dir [8]. Eğer tam bir involusyon sağlanabilse fibrokistik değişikliklerin oluşma olasılığı azalacaktır.

Benign meme hastalıklarının histolojik sınıflandırılması ilk 1985 yılında yapıldı. 1987'deki toplantıda ANDI (Aberrations of Normal Development and Involution) sınıflandırması ortaya çıktı [32]. Bu sınıflandırma kadının doğurgan olduğu bütün dönem boyunca karşılaştığı benign meme hastalıklarına daha geniş bir perpektifle bakmayı sağladı ( Tablo 6).

Tablo 6: Benign meme hastalıkları fenotiplerinin sınıflandırılması<sup>32</sup>

Stage	Normal process	Aberration	Disease
Early reproductive (15–25 years)	Lobular development	Fibroadenoma	Giant fibroadenoma Multiple fibroadenomas
Mature reproductive (25–40 years)	Cyclical changes during menstruations	Cyclical mastalgia Nodularity	Incapacitating mastalgia
Involution (35–55 years)	Lobular involution  Epithelial turnover	Macrocysts Sclerosing lesions Simple epithelial hyperplasia	Periductal mastitis  Epithelial hyperplasia with atypia

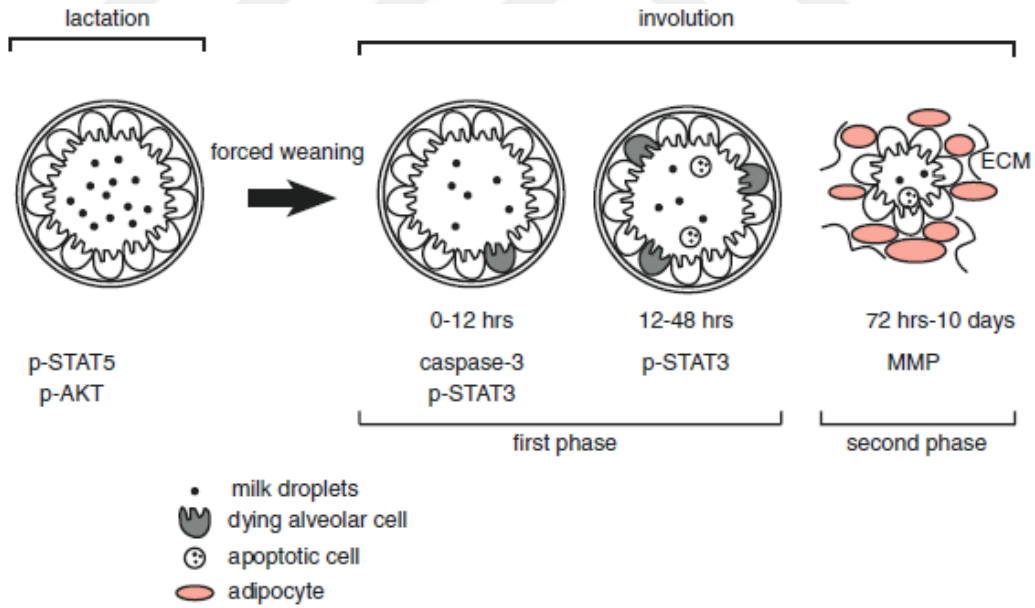
İnvolyon postlaktasyonel regresyondur. Gebelikte hormonların etkisiyle farklılaşmış sekretuar epitel birdenbire yıkılarak sessizce ortadan kaldırılır. Hücre yıkımı inflamasyona yol açmadan resorbe edilmesi ve memenin gebelik öncesi haline tekrar dönmesi apoptozis ile gerçekteşir. İnvolyon bir tür yara kapanmasıdır. Gerçekteşen doku hasarı 'remodelling' ile tamir edilir. Gebelik sonrası gelişen meme kanserlerinin bu fazla ilgili olduğu söylenir. Gecikmiş apoptozis bir paradoks olan gebelik sonrası meme kanserlerini açıklayabilir.

Yaşa bağlı involusyon 30 yaşından sonra başlar ve postpartum/postlaktasyonel involusyondan farklı yönleri vardır. Yaşa bağlı involusyondan sonra lobüler ünite

fibrozis ile yavaş yavaş ortadan kaldırılır. Geride ‘remodelling’ yapılacak meme epitel hücresi kalmaz. Bir tür profilaktik mastektomidir.

Lobüler involüsyonla meme dokusu atrofiye uğrarken postmenapozal gelişen meme kanserlerini nasıl açıklayacağız? Tam bir involüsyon meme kanseri gelişme riskini azaltır. Adherence junction’ı bir arada tutan lobüler karsinomun oluşmasında rol oynayan E-cadherin yerinden çıkarak massif apoptozise yol açar. Bu durum sanki involüsyonu taklit ediyormuş gibi görülebilir.

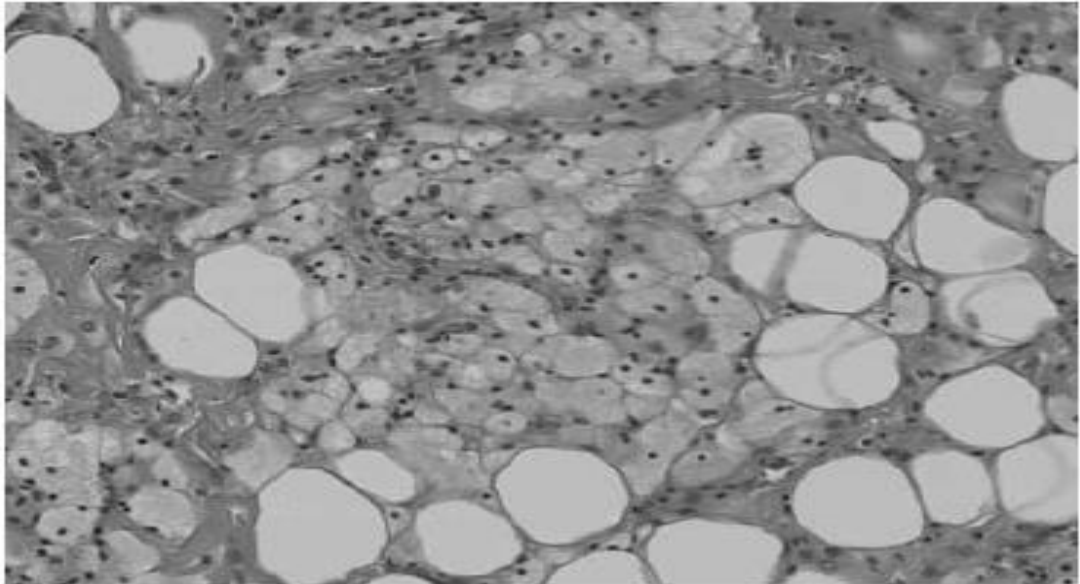
Tam laktasyonun tepe yaptığı durumda emzirme kesilirse (forced weaning) süt meme duktuslarında staz yapar. Artık emzirmenin gerçekleşemeyeceğini ileten sinyal sekreteruar epitel dökür. Yıkılan hücreleri temizlemek için apoptotik mekanizma devreye girer. Fakat bu irreversible değildir. Eğer 48 saat sonra emzirme yinelenirse asinusları döşeyen epitel sekreteruar özellik kazanır. Bu involüsyonun birinci fazıdır. İkinci fazda meme dokusu tekrar nullipar haline dönmek için yeniden yapılanmalıdır (tissue remodelling) ve bu faz irreversible'dir. Bunu da makrofajlar yapar (Şekil 31).



Şekil 31. Memenin involüsyonu 2 faza ayrılır. Laktasyon sırasında epitel hücrelerinin devamlılığı emzirme ile PRL-STAT5 ve IGF-1-P13K-AKT yollarının üzerinden sağlanır. Apoptozis involüsyonun ilk fazında meme kesildikten 12 saat içinde STAT3 ve caspase-3 aktivasyonu ile başlatılır. Ardından dokunun yeniden yapılandırma fazı (tissue remodelling) gelir. Matriks metalloproteinazları (MMP) asinusun çevresindeki ekstrasellüler matriksi (ECM) yıkarak alveolu kollabe eder. İnvölüsyon tamamlandığında meme non-parous haline döner<sup>58</sup>.

Hematopoetik sistemin en plastik hücreleri monositlerdir. Monositler kemik iliğinden kana verildikten sonra dokulara geçince makrofaj olurlar. Monositler makrofaj ve dendritik hücrelerin öncülüdür. Histiositik hücreler ise daha geniş sitoplazmalı uzun çekirdekli hücrelerdir ve granulomun yapı taşı oluşturur. Temel görevi fagositozdur. Masayı siler süpürür. Dendritik hücrelerin fagositoza katılmalarına izin vermez. Dendritik hücreler daha çok antijenik yapıları T hücrelerine sunar. Histiositler makrofaj ve dendritik hücrelerin ortak adıdır.

Erdeim-Chester hastalığı multisistemik histiositik (histiositozis) hastalıktır. Köpüksü (foamy) görünümlü lipid yüklü histiositlerin lipogranulomatöz infiltrasyonu sonucu kemik iliği, renal, pulmoner ve santral sinir sistemi tutulabilir. Memeyi de tutan Erdeim-Chester hastalığı bildirilmiştir [59] (Şekil 32).



Şekil 32. Erdeim-Chester hastalığı. Sağ memede granulom oluşturan xanthomatous histiositler<sup>59</sup>.

Monositler dinamik hücrelerdir. Bulunduğu ortamdaki sinyallere göre fenotipini değiştirir. Klasik olarak monositler intrasellüler yerleşimli patojenlere karşı immün yanıt oluştururlar. Bakteri duvarındaki lipopolisakkarid (LPS), interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ ), interlökin-1 $\beta$  (IFN- $\beta$ ) ve tümör nekrozis faktör- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) monositleri M1 makrofajlara dönüştürür. M1 makrofajlar klasik tip makrofajlardır. Alternatif olarak aktive edilen makrofajlara M2 makrofajlar denir. Alternatif M2 makrofajlar daha çok ekstrasellüler patojenlere (parasitik) ve allerjik reaksiyonlara karşı yanıt oluştururlar.



Yara kapanmasında doku tamir görevi yaparlar. İnterlökin-4 (IL-4), interlökin-13 (IL-13), interlökin-10 (IL-10) sitokinleriyle aktive olurlar. B hücrelerini proliferere ederek plasma hücrelerine dönüşümünü ve antikor üretilmesini sağlar. Humoral immüneyi arttırlar (Şekil 33).

	Type 1 granuloma	Type 2 granuloma
<b>Antigen</b>	<b>Mycobacterium</b>	<b>Schistosoma mansoni</b>
<b>Cytokine Profile (Th)</b>	IFN- $\gamma$ (Th1)      ↑ ↑ ↑ IL-4/IL-5/IL-13 (Th2)    ↑ IL-17 (Th17)      ↑ ↑ ↑ ↑	IFN- $\gamma$ ↑ IL-4/IL-5/IL-13 (Th2)    ↑ ↑ ↑ ↑ IL-17 (Th17)      ↑
<b>Cell Population</b>	mDC Macrophage Neutrophil Th1 cell Th17 cell	mDC Macrophage Eosinophil Fibroblast Th2 cell

Şekil 33. Klasik (M1) ve alternatif (M2) hücre komponentlerinin ve sitokinlerin kinetik etkileriyle meydana gelen Tip 1 ve Tip 2 granulomun birbirlerini hem ayrıştıran hem de tamamlayan progresyonu<sup>60</sup>.

Granulom histiosit ve onun türevleri olan epiteloid histiosit, multinükleer dev hücrelerin kompakt agregasyonudur. Bu tür makrofajlar non-fagositik makrofaj türevleridir (foam, epiteloid, dev hücre). Profesyonel fagositik hücreler değildir. Süt kanallarında staz başladığı zaman distansiyonla zonula occludens (tight junction) açılmaya başlar. Lümen içinde olması gereken lipit ve kazeinden zengin içerik stromaya kaçar. Zonula occludens bütünlüğü bozulunca epitel hücreleri programlı bir ölme biçimi olan apoptozise (programmed cell death) gider. İnflamasyona yol açmadan apoptotik hücrelerin fagositler tarafından çabucak tanınarak ortadan kaldırılması gerekir. İlk önce komşu epitel hücreleri amatör fagosit hücresi gibi davranarak debrisini temizlemeye çalışır.

Nötrofiller ve sentinel makrofajlar lipiti fagosite eder. Bu sırada makrofajların (sentinel) sitoplazması köpüksü (foamy) karakter alır. Fakat kazeini tam olarak sindiremez. Kazein yabancı cisim reaksiyonu yaratarak histiositlerin birleşmesine yol açar ve dev hücreler oluşur. Böylelikle tip 1 granulom meydana gelir. Eğer makrofajlar yabancı cisimi ortadan kaldıramazsa sindirilemeyen materyal hücre içinde birikir ve fagositoz neredeyse tamamen inhibe edilir. Bir yandan temizlenmesi gereken apoptotik hücreler bir yandan yabancı cisim reaksiyonu oluşturan kazein gecikmiş involusyona yol açar. Doku homeostazı bozular. Klasik (M1) makrofajlar proinflamatuvar sitokinleri açığa çıkararak akut inflamasyon oluşturur. İnflamasyonun 4 kardinal bulgusu rubor, dolor, calor ve tumor gerçekleşir. Bir anda bozulan süt akışı ve geciken involusyon bu aşamada mastit ve enfeksiyonlar için artmış bir risk oluşturmaya başlamıştır!

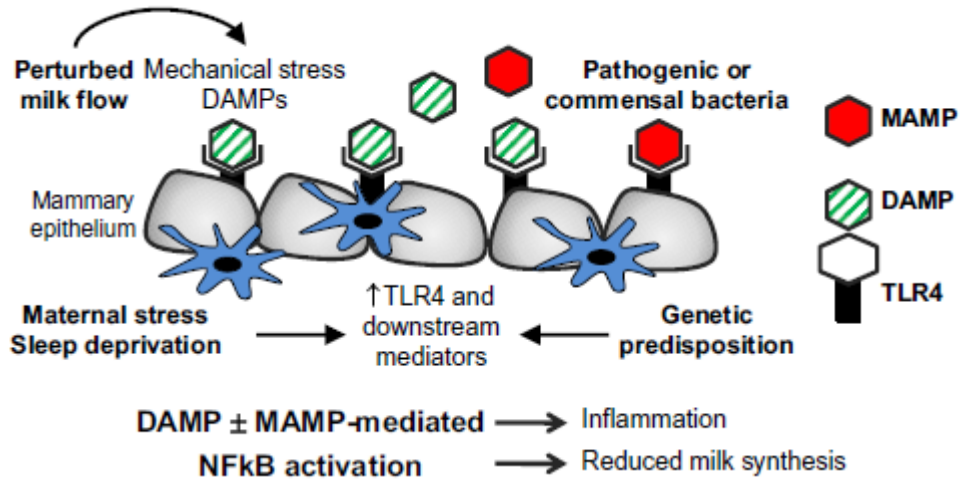
Üstüne üstlük istenmeyen hücreler bekledikçe nekrozis (onkozis) gerçekleşir. Hücre şişerek (oncosis) sitoplazmik membranı parçalanır. Sitoplazma içeriği ekstraselüler boşluğa dökülür ve yeni antijenik özellikler kazanarak inflamasyon oluşturur. Hatta debris kaldıramayan fagositik hücreler de ölür (pyroptosis). Bu hücrelerin parçalanması da inflamasyona katkıda bulunur. Sonuç olarak inflamasyon oluşturmada gerçekleşmesi gereken temizlik (unresolved involution) mastit gelişmesi için tehdit edici boyutlara ulaşmıştır. Şimdi ne olacak?

Üç gün sonra profesyonel fagositik hücreler (specialized cleaners) gelir. Bu aşama involüsyonun ikinci fazıdır. Apoptotik hücrelerden açığa çıkan moleküller ve gelişen immün kompleksler farklı sitokinlerin (IL-4, IL-10, IL-13) ortaya çıkmasına yol açarak makrofajları polarize eder. Makrofajlar alternatif (M2) özellik kazanır. M2 makrofajlar immünsüpresif karakterde anti-inflamatuvardır. TGFβ1 salgılayarak doku tamiri yapar. Asinusları çevreleyen bazal membran yıkılarak kollabe olur. Fibrozis gelişmeden dokuda yeniden yapılanma (tissue remodelling) başlar. Akut inflamasyon M2 polarizasyonla kronik hale gelir. İlk fazda meydana gelen granulomlar sellüler aktiviteyle ortaya çıkarken bu sefer artan humoral aktiviteyle tip 2 granulom oluşur. Enerji gelişir ve immün yanıt azalır (immün paradoks). Eğer proinflamatuvar yanıt anti-inflamatuvar yanıttan büyükse sistemik inflamatuvar



sendrom (SIRS) gelişir. Eğer anti-inflamatuvar yanıt büyükse immünsüprasyon gelişerek sepsis riskini artıracaktır [61].

Doğuştan kazandığımız bağışıklık sistemimiz (innate) nonspesifik, nonimmündür. Kazanılmış (adaptive) bağışıklık sistemimizi destekler. Memelilerde olmayan patolojik mikrobiyal ajanlarda korunan molekülleri tanır. Bunlar eski adıyla 'pathogen-associated molecular patterns' (PAMP), yeni adıyla 'microbe-associated molecular patterns' (MAMP)'dir [62]. MAMP hücrede yerleşmiş 'pattern recognition receptors' (PPR) tarafından tanınır. Bu reseptörlerin en ünlüleri NOD ve TLR (toll-like reseptörler)'dir. Hücre yüzeyinde çana (toll) benzeyen reseptörler intrasellüler sinyalleri başlatarak antijenleri MHC (major histocompatibility complex) ile adaptif immün hücrelerine sunar. TLR yalnızca MAMP'ı değil travma ve nekrozis ile açığa çıkan 'danger-associated molecular pattern' (DAMP)'ı da tanır (Şekil 34).



Şekil 34. TLR4'e bağlı inflamatuvar mediatörler laktasyon mastit ve süt üretimine etki eder. Bozulmuş süt akışı, maternal stres, genetik yatkınlık, yetersiz uyku DAMP ve TLR4 sinyalleri aracılığıyla mastit oluşmasına neden oluyor. Daha da önemlisi NFKB (nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) aktivasyonu parsiyel involusyona yol açarak mastit ile birlikte sütün azalmasından sorumlu olabilir<sup>62</sup>.

Ortamda bakteryal patojen olmasa bile inflamatuvar medyatörlerin TLR'yi uygun olmayan biçimde uyararak tetik çekilebilir. Bakteriyel enfeksiyona gerek

kalmadan herhangi bir biçimde sütün kesilmesi meme süt kanallarına mekanik stres yaratarak DAMP'ı açığa çıkartıyor. Endojen proteinler ve moleküller (DAMP) steril koşullarda TLR'yi uyararak sanki inflamasyon varmış gibi sinyali başlatıyor. Bu tetik epitel hücrelerin apoptozise giderek parsiyel involusyon gelişmesine neden oluyor. Ardından laktasyonel kapasite azalıyor.

Kalıtsal (innate) bağışıklık sistemimiz yalnızca MAMP tarafından aktive olmaz. Travma ve cerrahi stres sonrası gelişen sellüler nekroz ve doku hasarı ile ortama salınan endojen moleküller (DAMP) 'tehlikeli sinyal' (danger signal) olarak değerlendirilip post-travmatik inflamatuvar yanıtı oluştururlar. Bu durum septik komplikasyonlara zemin hazırlayabilir. Eğer sepsis kendiliğinden (perfore divertikülit) gelişmişse mortalite oranı postoperatif septik komplikasyonlara (anastamoz kaçağı) göre daha azdır [63]. Sepsis başlangıcındaki immün fonksiyonun durumuna göre spontan olarak gelişirse (intact immune system) tip A; postoperatif (partially disabled immune system) tip B olarak sınıflandırılır. Tip B post-travmatik sepsis diye de adlandırılabilir.

Daha da önemlisi fizik ve psikolojik strese bağlı nöroendokrin yanıtlar TLR'yi aktive ederek proinflamatuvar bir tür 'sitokin fırtınası' yaratabilir. Depresyon ve diğer duygulanım bozuklukları (mood disorders) gebelikte yaygındır. Gebelik depresyonun prevalansı % 10-16'dır. Ayrıca gebeliğin üçüncü çeyreğinde ve postpartum gelişen depresyon tedavisinde kullanılan ilaçlar GLM nedenleri arasında görülmelidir [64].

GLM çalışma grubumuzun yaklaşık üçte birinde (% 33) ilaç kullanım öyküsü vardı. Bunlardan % 11,6'sı oral kontraseptif; % 11,6'sı infertil tedavisi için ilaç alıyordu. % 9,9'u psikiyatrik ilaç kullanıyordu. Psikiyatrik ilaç kullanan 12 hastanın 7'si antidepresan ilaç alıyordu. Bir hasta antiprolaktinmik (dopamin agonisti, bromokriptin, kabergolin) ilaç kullanıyordu.

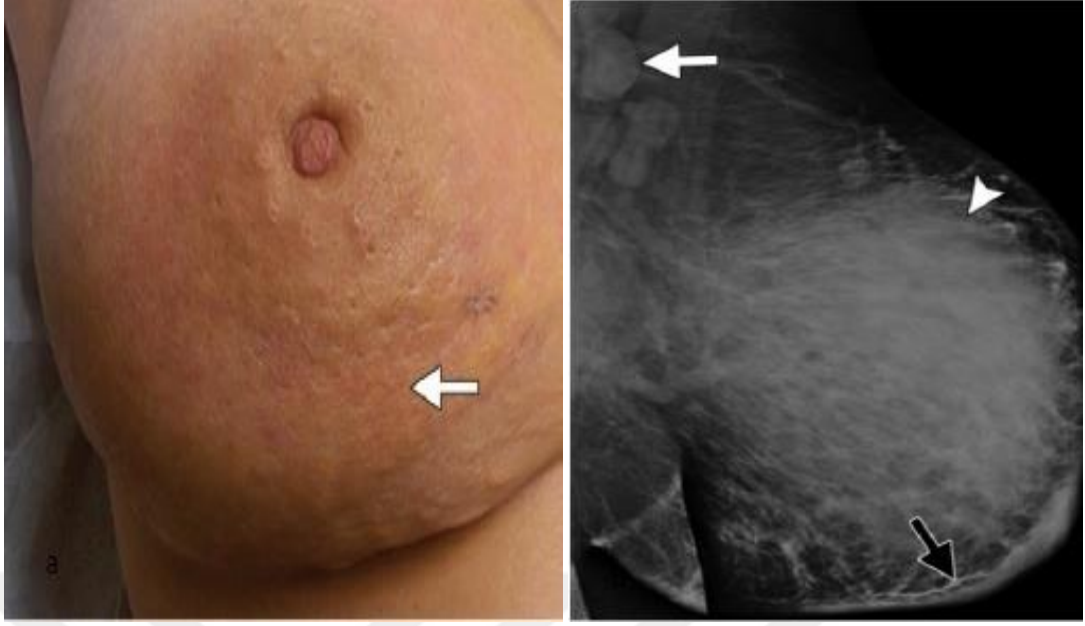
Glandüler meme dokusu içinde intrinsik serotonin (5-Hidroksitriptamin, 5-HT) sistemi laktasyonun homeostatik regülatörüdür. Serotonin esansiyel amino asit triptofandan sentez edilen monoamin nörotransmitterdir. Antidepresan ilaçlar selektif serotonin (reuptake) inhibitörleridir.

Serotoninin yeniden hücreye alınışını engelleyerek lokal etkinliğini artırır. Lokal etkinliği miktar olarak artan serotonin involusyonu hızlandırarak zonula occludens'i (tight junction) gevşetir. Apoptozis başlatılarak süt üretimi azalır. Böylece mastit oluşması için risk oluşturur. Aynı zamanda serotonin dopamin yolağını etkileyerek prolaktin salınımını artırır.

GLM çalışma grubunda göstermediğimiz primer vaka olarak kabul edilmese de herşeyin onunla başladığı (patient zero) üzerinde fikir yürüttüğümüz konuşukça dikkate değer sonuçlara vardığımız rapor edilmesi gereken indeks bir vakamız (index case) oldu. Bu hasta sol memesinde GLM sağ memesinde karsinomu olan 43 yaşında nullipar bir kadın hastaydı. Sol memesinde eritem şikayetiyle başvurmuş bipolar bozukluk nedeniyle 10 yıldır atipik antipsikotik (olanzepin) ilaç kullanıyordu. Bu vaka benzer patolojik mekanizmaları kullanan GLM ve meme kanserinin tek bir hastanın kontralateral memesinde senkron gelişmesi açısından önemlidir. Eğer tümör olan memede GLM gelişseydi granuloamların tümöre sekonder oluşan reaktif makrofajlardan kaynaklandığını düşünecektik. Fakat ayrı memelerde senkron gelişen aynı apoptotik mekanizmaları kullanan 2 ayrı/aynı antiteyle karşı karşıyayız. Bu GLM hakkında bildiklerimizi tahrip edebilir!

Şöyle bir hipotez ortaya atabilir miyiz? Apoptozis baskılanırsa meme kanseri; arttırılırsa (acceleration) GLM meydana gelir. Oldukça provakatif bir hipotez!

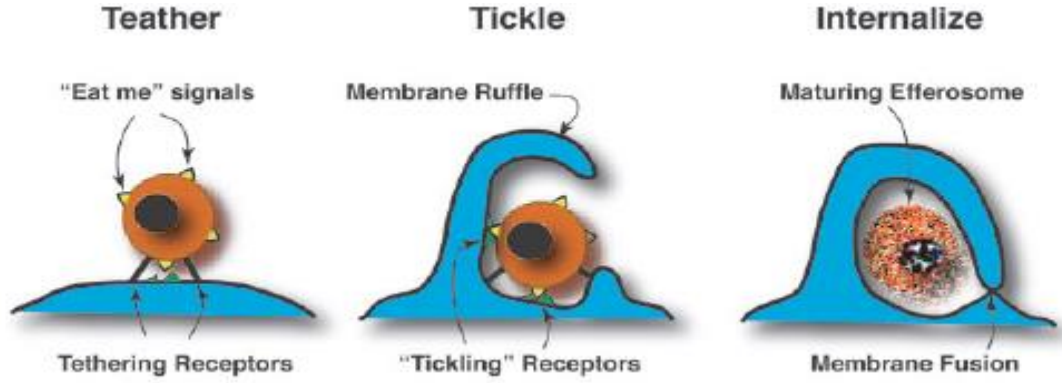
Memenin inflamatuvar kanserleri (inflammatory breast carcinoma) T4d kategorisinde sınıflandırılır. Bu kategori sadece inflamatuvar meme kanserine ayrılmıştır (reserved). Aniden başlayan şişlik ve eritem inflamatuvar kansere özgüdür ve dermal yerleşimli lenfatiklerin E-cadherin pozitif tümör hücreleri tarafından tıkanmasıyla ortaya çıkar. Ne mamografi ne de palpasyonda kitle saptanmadığından deri ödemi ancak belirgin kıl foliküllerinden (peau d'orange) anlaşılır (Şekil 35). GLM'nin ayırıcı tanısının bir ucunda abse diğer ucunda meme kanserleri vardır.



Şekil 35. Klinik ve mamografik inflamatuvar meme karsinomunun görünümü. (a) Sağ memede eritem ve peau d'orange (ok). (b) 37 yaşında bir başka hastanın sol memesinin mediolateral oblik mamografisi. Diffüz artmış dansite (ok ucu), cilt kalınlaşması (siyah ok), büyük aksiller lenf nodları (beyaz ok)<sup>65</sup>.

Lobüler karsinomun tersine E-cadherin ekspresyonu artmıştır. E-cadherin zonula adherens'in yapı taşı ve tümör süpressif iken inflamatuvar karsinomda tümör hücrelerinin kolektif olarak lenfatiklere taşınmasından sorumlu tutuluyor (paradoks). Bilinenin aksine daha genç yaşta doğurmak ve çok uzun süreyle emzirmek inflamatuvar meme kanserleri için risk oluşturuyor [66]. Gebelik meme kök hücre sayısını neredeyse 11 kat artırıyor. Tam olmayan ve aberrant involusyon gebelikten sonra artan kök hücreleri ortadan kaldıramıyor. Kalıcı hale gelen meme kök hücreleri mutasyonlar için açık hedef haline geliyor ve daha proliferatif intrinsik moleküler subtip (triple negatif, HER2 pozitif) agresif tümörlerin ortaya çıkmasına yol açıyor.

Efferositozis (efferocytosis) makrofajların ölen hücreleri ortadan kaldırmasıdır [67]. Efferositozis (latince effero gömülmek) bir tür makropinositozistir. Makrofajlar apoptotik hücreleri kompleman (Fc) reseptörleri olmaksızın hücre içine makropinositozisle alır. Apoptozise giden hücre önce fosfoditilserini açığa çıkararak makrofajlara sinyal gönderir. Makrofajlar bu türden hücrelere önce bağlanır (tether) daha sonra yavaşça kendine çeker (tickle). Ardından hemen apoptik hücreyle birlikte ekstrasellüler sıvıyı da alarak içine götürür (internalization) (Şekil 36).

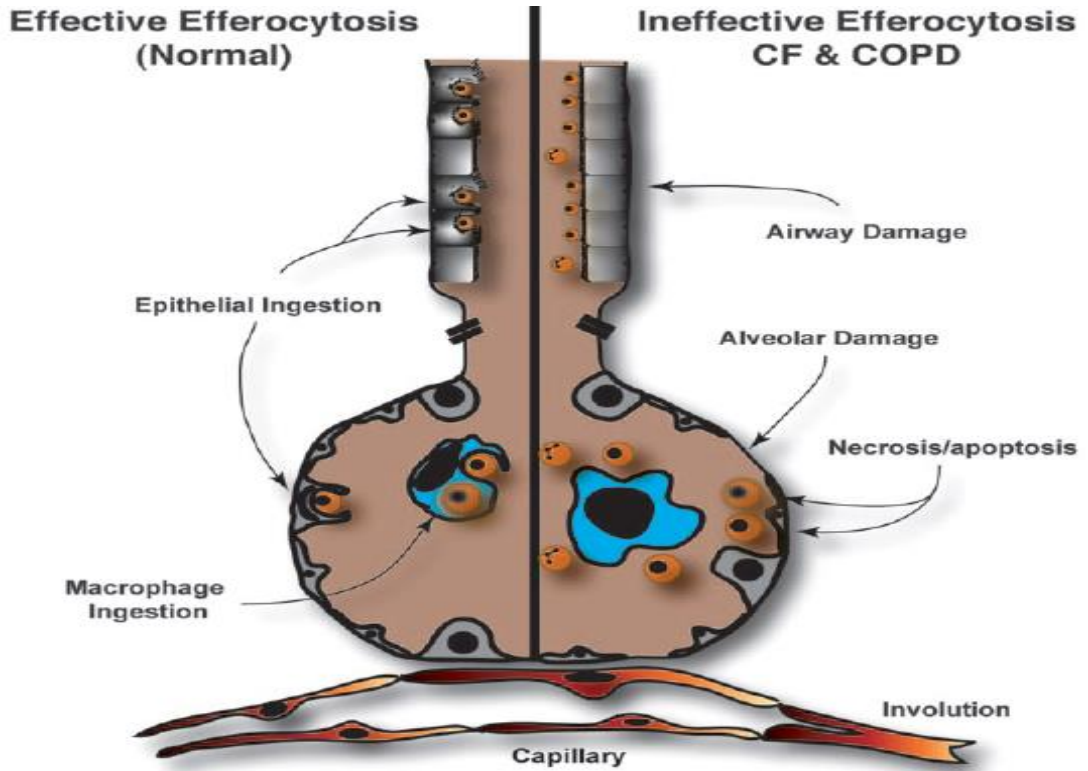


Şekil 36. Efferositozis. Tether-tickle hipotezi. Bu modelde tethering reseptörleri (CD14 ve CD31) apoptotik hücreyi tutar. Ardından tickling reseptörleri (fosfoditilserin) apoptotik hücre yüzeyinde belirir. Sinyal Rac-1'i uyararak hücre zarının katlanmasına (ruffle) yol açar. Sonunda apoptotik hücre sıvı dolu efferozomun içine alınarak sindirilir<sup>67</sup>.

Makrofajlar önemli sayılabilecek heterojen fenotipik özellikler gösterir. Sanki birbirine zıt sayılabilecek fizyolojik süreçlerde görev alırlar (inflamasyon, tamir, rezolusyon). Efferositozis inflamasyon oluşturmadan apoptotik hücrelerin temizlenmesidir. Bunun için makrofajlar inflamatuvar özelliklerinden (M1) vazgeçerek fizyolojik bir değişimle rezolusyonu (M2) işlevsel hale getirir. Böylelikle doku hasarı olmadan homeostaz sağlanmış olur. Apoptotik hücrelerin ortadan kaldırılması ancak profesyonel fagositik hücreler sayesinde olur. İnflamatuvar yanıt oluşturmak için polarize olmuş klasik M1 makrofajlar bu kez ortamdaki IL-4, IL-10, IL-13 gibi sitokinlerin etkisiyle fenotipini değiştirerek alternatif M2 makrofajlara dönüşür. Polarize olmuş M2 makrofajlar apoptotik hücreleri yutar (engulfment). Bu sayede inflamasyon oluşturmadan etkili bir efferostozis gerçekleşir. Eğer apoptotik hücrelerin temizlenmesinde defekt oluşursa kronik kalıcı (persistent) inflamatuvar bozukluk ve otoimmün hastalıklar ortaya çıkar. Steroit, makrolit antibiyotikler (tavanic) hatta statin efferostozisin etkinliğini arttırmak için kullanılır.

Eğer ölen hücreler gastrointestinal sitemde olsaydı lümene dökülecekti. Yine epiderminin yüzey hücreleri keratinositler çekirdeklerini kaybederek ölecekti. Apoptotik hücreleri ortadan kaldırmak için gastrointestinal sistem ve deride ayrı kompleks bir mekanizmaya ihtiyaç duyulmuyor. Fakat retinada ve involusyona giden

meme dokusunda ölen hücreleri ortadan kaldıran bir mekanizma olması gerekiyor. Efferositozis tam da budur. Kapalı bir sistemde apoptotik hücreler sessizce ortadan kaldırılarak doku homeostazı yeniden kuruluyor. Retinitis pigmentosa'da apoptotik konal hücrelerin temizlenmesinde bir defekt vardır. Tip 1 diabet hastalığında pankreas hücrelerine karşı gelişen otoimmüniteden apoptotik hücrelerin etkili temizlenememesi sorumlu tutuluyor [68]. Benzer mekanizma kistik fibrozis, amfizem ve kronik obstrüktif akciğer hastalığında da görülmektedir (Şekil 37).



Şekil 37. Efferositozis hipotezi. Etkili efferositozis normal havayolunun devamlılığını ve inflame akciğerin rezolusyonunu sağlar (şeklin sol yarısı). Tam aksine etkili olmayan efferositozis kistik fibrozis (CF) ve KOAH hastalarında olduğu gibi kronik inflamasyon oluşturur<sup>67</sup>.

Uzamış laktasyon ya da sekretuar aktivite apoptozisi artırır [69]. Bu durum makrofajlara işleyebileceğinden daha yüklü miktarda apoptotik hücre sunar. Fagositlerin apoptotik hücreleri işlemesi (efferositozis) ve tekrar aynı fagositin bunu devam ettirebilmesi ancak feed-back mekanizmasıyla mümkün olur. Fagositik süreç direkt olarak hücrenin daha fazla apoptotik hücre işleme kapasitesini belirler. Feed-back mekanizmasıyla apoptozis inhibe edilir.

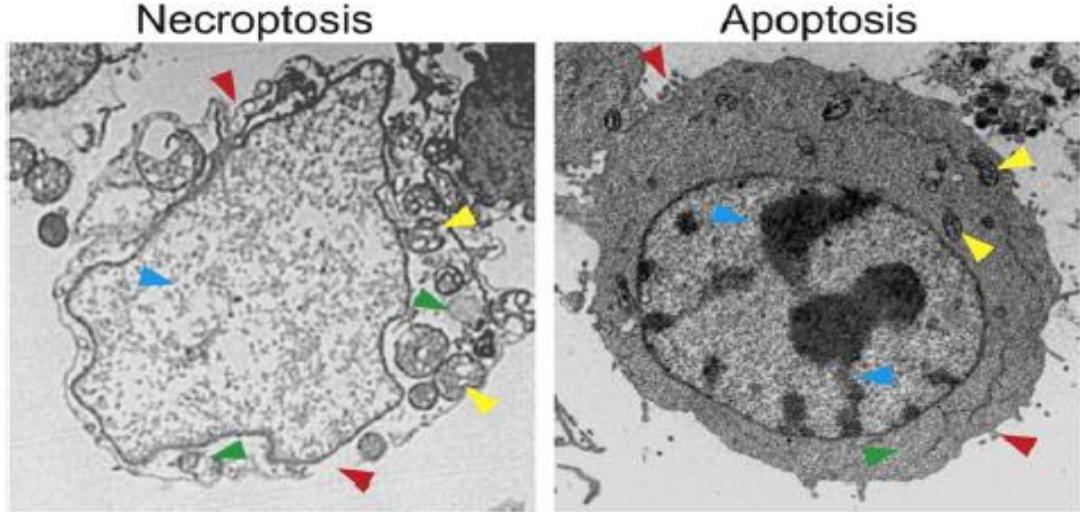
Apoptozisin baskılanması meme morfolojisini değiştirir hatta meme tümörü gelişmesi için koşulların oluşmasını sağlar. Aynı zamanda efferositozis yavaşlar, durma noktasına gelir. Böylelikle dispeptik karakterde makrofajlar GLM meydana gelmesine neden olur. Bu mekanizma ortaya attığımız bir önceki hipotezimizi güçlendirir niteliktedir. Apoptozis baskılanırsa meme kanseri; arttırılırsa GLM meydana gelir! Amfibik bir durum ortaya çıkmış oluyor. Bir yandan uzamış sekretuar aktivite apoptozi arttırırken etkili bir efferositozis için baskılanması gerekiyor ki bu aralık meme kanserinin meydana gelmesine yol açsın; diğer yandan artan apoptozisi karşılamak için efferositozis yavaşlıyor ki bu aralıkta GLM ortaya çıksın!

Kabaca 3 ölme biçimi vardır: apoptozis, otofaji ve nekrozis. Çok küçük düzeyde bir tehdit varsa hücre önce otofajik mekanizmalarla başa çıkmaya çalışır. Fakat otofaji de bunun üstesinden gelemezse devreye apoptozis girer. Peki apoptozis de istenmeyen hücreleri öldüremezse ne olacak? Organizma kanser hücrelerinden nasıl kurtulacak?

Nekroptozis (necroptosis) nonapoptotik programlı ölme biçimidir. Bir tür düzenlenmiş (regulated) nekrozdur. Bildik formu piroptozis'dir (latince pyro ateş). Makrofajlar yüklüyse nekroza benzer (pyroptosis) bir ölme biçimi gerçekleştirir. Piroptozis de nekroptozisin bir formudur [70].

Bildiğimiz anlamıyla nekroz sıradan bir ölme biçimidir. Hızlı gelişir ve moleküler düzeyde programlanmış olması gerekmez. Fakat apoptozisin ortak yolağı kazpazlar (caspase) inhibe edilirse hücre bir başka programlanmış ölme biçimini devreye sokar. Mitokondri ve diğer hücre organelleri şişerek sitoplazmada vaküoller oluşturur. Apoptozisdeki gibi nükleer parçalanma olmaz. Apoptozis çok enerji gerektiren bir süreçtir. Gerçekleşmesi için yüksek düzeyde sellüler ATP'ye ihtiyaç duyar. Halbuki nekroptozis'de ATP deplesyonu yoktur. En ayırıcı özellik nekroptozis'de plazma membran bütünlüğü bozulmuştur; geçirgenliği artar. Sonunda plazma membranı şişerek parçalanır. Hücre içeriği dışarıya çıkar. Apoptozisde plazma membran bütünlüğü korunur (Şekil 38) . Bu da onun immünolojik yanıt oluşturmasında sessiz durmasını sağlar.





Şekil 38. Kanser hücrelerinde nekroptosis ve apoptozisin morfolojik özellikleri. Apoptotik hücre plazma membranında sadece 'blebbing' meydana gelirken nekroptosis geçiren hücrede plazma membranı parçalanmıştır (kırmızı ok uçları). Nekroptotik hücre sitoplazması şişerek vakuolizasyon oluştururken apoptotik hücrede yoktur (yeşil ok ucu). Apoptotik hücreye göre nekroptotik hücre mitokondrileri şişmiştir (sarı ok ucu). Apoptotik hücrede görülen kondanse parçalanmış nükleus nekroptotik hücrede yoktur<sup>70</sup> (mavi ok ucu).

Oldukça immünojenik intrasellüler proteinler apoptozisde ölen hücrelerin içinde saklanırken (sequestered) nekroptosisde açığa çıkar ve inflamasyon oluşturur. Özellikle DAMP (damage-associated molecular patterns) açığa çıkarak kuvvetli bir immün yanıtın ortaya çıkmasına neden olur. Doğuştan (innate) ve kazanılmış (adaptive) bağışıklık sistemimiz harekete geçer. Halbuki apoptotik programın ardından etkili bir efferositozis olsaydı inflamasyon gerçekleşmeyecekti.

GLM grubunda hastaların %46'sı inflamatuvar yakınmayla (ağrılı kitle, kitle, eritem, mastalji) %28'i fistül ile başvurdu. Hiçbir patojenik ajan bulunamazken GLM hastalarının bu türden inflamatuvar şikayetlerini açıklamakta zorlanıyoruz. Aynı güçlük GLM'nin oluşma mekanizmalarında apoptozisi sürekli anarken de karşımıza çıkıyor. Çünkü apoptozisde inflamasyon olmaz. O zaman şöyle düşünmeye zorlanıyoruz. Aberran involusyon ve beraberinde etkili olmayan apoptozis (efferostosis) zaman zaman yerini nekrozise bırakıyor. Ancak böyle olursa inflamasyon açıklanabiliyor. Fakat GLM dinamik bir lezyondur; sürekli bir inflamasyon hali doğuruyor. Nekroz ile apoptozis birlikte hareket ediyor.



Sonuç olarak çalışmamızda sadece GLM'ye özgü parametreleri bulmaya çalıştık. Amacımız GLM'nin ayrı bir antite olduğunu kanıtlayan asal faktörleri bulmaktı. Üç temel faktörün (ilaç, lokasyon ve laktasyon) GLM'ye etki edeceğini düşündük. Fakat lojistik regresyon analiziyle de bu faktörlerin anlamlı olmadığını gördük. Bu çalışma GLM'ye etki eden faktörleri istatistiksel yöntemlerle açıklamaya çalışan bir çalışmadan daha çok GLM'yi tanımlamaya çalışan bir çalışma oldu. Bu çalışmada GLM'nin altında yatan ona özgü bir mekanizmayı aydınlatmaya çalıştık.



## Kaynaklar

- [1] Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous Mastitis: A Lesion Clinically Simulating Carcinoma. *Am. J. Clin. Pathol* 1972; 58: 642-646.
- [2] Zuska JJ, Crile G Jr, Ayre WW. Fistulas of Lactiferous Ducts. *Am J Surg* 1951; 81: 312-7.
- [3] J Stingl. Detection and Analysis of Mammary Gland Stem Cells. *J Pathol* 2009; 217: 229-241.
- [4] Simone A. Matousek, Russell J. Corlett, Mark W. Ashton. Understanding the Fascial Supporting Network of the Breast: Key Ligamentous Structures in Breast Augmentation and Proposed System of Nomenclature. *Plast. Reconstr. Surg.* 2014; 133: 273-281.
- [5] Amira Sanki, Andrew Spillane. Diagnostic and Treatment Challenges of Inframammary Creast Breast Carcinomas. *ANZ J. Surg.* 2006; 76: 230-233.
- [6] Valeria Lemaine, Patricia S. Simmons. The Adolescent Female: Breast and Reproductive Embryology and Anatomy. *Clinical Anatomy.* 2013; 26; 22-28.
- [7] Cathrin Brisken. Hormonal Control of Alveolar Development and Its Implications for Breast Carcinogenesis. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia.* January 2002; Vol 7, No 1; 39-48.
- [8] Tia R. Milanese, Lynn C. Hartmann, Thomas A. Sellers, Marlene A. Frost, Robert A. Viekant, Shaun D. Maloney, V.Shane Pankratz, Amy C. Degnim, Celine M.Vachon, Carol A. Reynolds, Romeyna A. Thompson, L. Joseph Melton III, Ellen L. Goode, Daniel W. Visscher. Age-Related Lobular Involution and Risk of Breast Cancer. *J Natl.Cancer Inst* 2006;98:1600-7.
- [9] Lynn C. Hartman, Amy C. Degnim, Richard J. Santen, William D. Dupont, Karthik Ghosh. Atypical Hiperplasia of the Breast- Risk Assessment and Management Options. *N. Engl. J. Med.* 2015; 372;1 78-89.
- [10]Stephen S. Sternberg. *Diagnostic Surgical Pathology.* 1999. Third Edition, Volume 1. Chapter 9;327.
- [11]Diane M. Ferris-James, Elaine Iuanow, Tejas S.Mehta, Rola M. Shaheen, Priscilla J. Slanetz. Imaging Approaches to Diagnosis and Management of Common Ductal Abnormalities. *Radiographics.* 2012;32:1009-1030.
- [12]Derek C. Radisky, Lynn C.Hartmann. Mamary Involution and Breast Cancer Risk: Transgenic Models and Clinical Studies. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia.* 2009; 14: 181-191.

- [13] Joe Russo, Henry Lynch, Irma H. Russo. Mamary Gland Architecture as a Determining Factor in the Susceptibility of the Human Breast to Cancer. *The Breast Journal*. 2001, Volume 7, Number 5, 278-291.
- [14] Robert D. Cardiff, Sefton R. Wellings. The Comparative Pathology of Human and Mouse Mammary Gland. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 1999; Vol 4, No 1, 105-122.
- [15] Jose Russo, Irma H. Russo. Development of Human Breast. *Maturitas*. 2004;49, 2-15.
- [16] Sonali Jindal, Dexiang Gao, Pat Bell, Grethe Albrektsen, Susan M Edgerton, Christine B-Ambrosone, Ann D Thor, Virginia F Borges, Pepper Schedin. Postpartum Breast Involution Reveals Regression of Secretory Lobules Mediated by Tissue-Remodeling. *Breast Cancer Research* 2014, 16;R31.
- [17] Irma H. Russo, Jose Russo. Role of Hormones in Mamary Cancer Initiation and Progression. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 1998; Vol 3, No 1, 49-61.
- [18] Jose Russo, Yun Fu Hu, Ismael D.C.G Silva, Irma H. Russo. Cancer Risk Related to Mamary Gland Structure and Development. *Microscopy Research and Technique*. 2001; 52:204-223.
- [19] Traci R. Lyons, Pepper J Schedin, Virginia F. Borges. Pregnancy and Breast Cancer: when They Collide. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2009; 14: 87-99.
- [20] James L. McManaman, Margaret C. Neville. Mammary Physiology and Milk Secretion. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2003; 55:629-641.
- [21] Ignacio Benedicto, Francisca Molina-Jimenez, Luisa Garcia-Buey, Virginia Gondar, Manual Lopez-Cabrera, Ricardo Moreno-Otero, Pedro L. Majano. Role of Tight Junctions in Hepatitis C Virus Infection. *Rev.Esp.Enferm.Dig*. 2012; Vol. 104, No 5, 255-263.
- [22] Eveline E. Schneeberger, Robert D. Lynch. The Tight Junction: A Multifunctional Complex. *Am J. Physiol Cell Physiol*. 2004;286:C1213-C1228.
- [23] Jörg-Dieter Schulzke, Michael Fromm. Tight Junction: Molecular Structure Meets Function. *Ann N. Y. Acad Sci*. 2009;1165:1-6.
- [24] Niclas Högberg, Anders Stenback, Per-Ola Carlsson, Alkwin Wanders, Helene Engstrand Lilja. Genes Regulating Tight Junctions and Cell Adhesion are Altered in Early Experimental Necrotizing Enterocolitis. *Journal of Pediatric Surgery*. 2013;48:2308-2312.

- [25] Amy E. McCart, Reed, Jamia R. Kutasovic, Sunil R. Lakhani, Peter T. Simpson. Invasive Lobular Carcinoma of the Breast: Morphology, Biomarkers and 'Omics. *Breast Cancer Research*. 2015;17:1-12.
- [26] Jerrold R. Turner. Molecular Basis of Epithelial Barrier Regulation. From Basic Mechanisms to Clinical Application. *The American Journal of Pathology*. 2006; Vol 169, No. 6, December.
- [27] Aaron M. Marshall, Laura L. Hernandez, Nelson D. Horseman. Serotonin and Serotonin Transport in the Regulation of Lactation. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2014;19:139-146.
- [28] Jennifer S. Kaplan, Stuart J. Schnitt. Important Inflammatory and Reactive Lesions of the Breast. *Surgical Pathology*. 2012;5:567-590.
- [29] G. Lo, B. Dessauvage, G. Sterrett, A.G. Bourke. Squamous Metaplasia of Lactiferous Ducts (SMOLD). *Clinical Radiology*. 2012; 67:e42-e46.
- [30] Maribel Lacambra, Tu Anh Thai, Cristopher C. F. Lam, Alex M. C. Yu, Huong Thien Pham, Phuong Viet The Tran, Bonita K. B. Law, Thanh Van Nguyen, Dung Xuan Pham, Gary M. Tse. Granulomatous Mastitis: The Histological Differentials. *J. Clin. Pathol*. 2011; 64:405-411.
- [31] Yale Rosen. Four Decades of Necrotizing Sarcoid Granulomatosis. What do we know now? *Arch. Pathol. Lab. Med*. 2015;139:252-262
- [32] Carine Courtillot, Genevieve Plu-Bureau, Nadine Binart, Corinne Balleyguier, Brigitte Sigal-Zafrani, Vincent Goffin, Frederique Kuttenn, Paul A. Kelly, Philippe Touraine. Benign Breast Diseases. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2005; 10:325-335.
- [33] D. Santini, G. Pasquinelli, M. Alberghini, G. N. Martinelli, M. Taffurelli. Invasive Breast Carcinoma with Granulomatous Response and Deposition of Unusual Amyloid. *J. Clin. Pathol*. 1992; 45:885-888.
- [34] Dagmar Diesing, Roland Axt-Fliedner, Daniele Hornung, Jürgen M. Weiss, Klaus Diedrich, Michael Friedrich. Granulomatous Mastitis. *Arch. Gynecol. Obstet*. 2004; 269:233-236.
- [35] Tanu S. Pandey, Jennifer C. Mackinnon, Leah Bressler, Amy Millar, Elizabeth E. Marcus, Pamele S. Ganschow. Idiopathic Granulomatous Mastitis-A Prospective Study of 49 Women Treatment Outcomes with Steroid Therapy. *The Breast Journal*. 2014; Volume 20, Number 3; 258-266.
- [36] Fatih Altıntoprak, Taner Kılıncım, Orhan Veli Özkan. Aetiology of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *World Journal of Clinical Cases*. 2014, December 16, 2(12):852-858.

- [37]Manouchehr Aghajanzadeh, Rasool Hassanzadeh, Soheila Alizadeh Sefat, Ali Alavi, Hossein Hemmati, Mohammed Sadegh Esmaeili Delshad, Cyrus Emir Alavi, Siamak Rimaz, Siamak Geranmayeh, Mohammed Najafi Ashtiani, Seyed Mahmoud Habibzadeh, Khosheh Rasam, Sara Massahniya. Granulomatous Mastitis: Presentations, Diagnosis, Treatment and Outcome in 206 Patients from the North of Iran. *The Breast*. 2015;1-5.
- [38]Eric C. H. Lai, Wing Cheong Chan, Tony K. F. Ma, Alice P. Y. Tang, Cycles S.P.Poon, Heng Tat Leong. The Role of Conservative Treatment in Idiopathic Granulomatous Mastitis. *The Breast Journal*. 2005; Volume 11, Number 6, 454-456.
- [39]Kamal E. Bani-Hani, Rami J. Yaghan, Ismail I. Matalka, Nawaf J. Shatnawi. Idiopathic Granulomatous Mastitis. Time to Avoid Unnecessary Mastectomies. *The Breast Journal*. 2004; Volume 10, Number 4, 318-322.
- [40]Marcia E. Bouton, Lakshmi Jayaram, Patrick J. O'Neill, Chiu-Hsieh Hsu, Ian K. Komenaka. Management of Idiopathic Granulomatous Mastitis with Observation. *The American Journal of Surgery*. 2015; 210,258-262.
- [41]Kaka Hama Attar, David Waghorn, Mary Lyons, Giles Cunnick. Rare Species of Actinomyces as Causative Pathogens in Breast Abscess. *The Breast Journal*. 2007; Volume 13, Number 5, 501-505 .
- [42]Graeme B. Taylor, Sue D. Paviour, Sahar Musaad, Wayne O. Jones, David J. Holland. A Clinicopathological Review of 34 Cases of Inflammatory Breast Disease Showing an Association between Corynebacteria Infection and Granulomatous Mastitis. *Pathology*. 2003; 35:109-119.
- [43]Andrew A. Renshaw, Robert P. Derhagopian, Edwin W. Gould. Cystic Neutrophilic Granulomatous Mastitis. *Am J Clin Pathol*. 2011;136:424-427.
- [44]Roberto R. Ricardo-Gonzalez, James R. Lin, Erin F. Mathes, Timothy H. McCalmont, Laura B. Pincus. Neutrophil-rich Subcutaneous Fat Necrosis of The Newborn: A Potential Mimic of Infection. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2016;75:177-85.
- [45]D.H. Adams, S.G. Hubscher, D. G. I. Scott. Granulomatous Mastitis- A Rare Cause of Erythema Nodosum. *Postgraduate Medical Journal*. 1987;63:581-582.
- [46]C.H. Yip, G. Jayaram, M. Swain. The Value of Cytology in Granulomatous Mastitis: A Report of 16 Cases from Malaysia. *Aust. N. Z. J. Surg*. 2000;70:103-105
- [47]Valerie A. Fadok. Clearance: The Last and Forgotten Stage of Apoptosis. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 1999; Vol. 4, No. 2 :203-211.

- [48]Aperna Mahajan, Martin Herrmann, Luis E. Munoz. Clearance Deficiency and Cell Death Pathways: A Model for the Pathogenesis of SLE. *Frontiers in Immunology*. 2016, February; Volume 7, Article 35.
- [49]Ole E. Sorensen, Niels Borregaard. Neutrophil Extracellular Traps – The Dark Side of Neutrophils. *The Journal of Clinical Investigation*. 2016; Volume 126, Number 5:1612-1620
- [50]Laszlo T. Vaszar, Nicole M. Orsechowski, Ulrich Specks, Steven R. Ytterberg, Edward V. Loftus, Eugene J. Mark, Henry D. Tazelaar. Coexistent Pulmonary Granulomatosis with Polyangiitis (Wegener’s Granulomatosis) and Crohn Disease. *Am J. Surg. Pathol*. 2014; Volume 38, Number 3:354-359.
- [51]R. Caprilli, G.Frieri. The Dyspeptic Macrophage 30 years later: An Update in The Pathogenesis of Crohn’s Disease. *Digestive and Liver Disease*. 2009; 41:166-168.
- [52]Augustine M. K. Choi, Stefan W. Ryter, Beth Levine. Autophagy in Human Health and Disease. *N. Engl J. Med*. 2013; 368;7:651-662.
- [53]Jae Keun Lee, Jin Hee Shin, Ji Eun Lee, Eui-Ju Choi. Role of Autophagy in The Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2015;1852:2517-2524.
- [54]Daniel C. Baumgart, William J. Sandborn. Crohn’s Disease. *The Lancet*. 2012;380:1590-1605.
- [55]Beatrice Bercot, Caroline Kannengiesser, Clarie Oudine, Bernard Grandchamp, Marie-Jose Sanson-le Pors, Stephane Mouly, Carole Elbim. First Description of NOD2 Variant Associated with Defective Neutrophil Responses in a Women with Granulomatous Mastitis Related to Corynebacteria. *Journal of Clinical Microbiology*. 2009; Vol 47, No.9:3034-3037.
- [56]Meghna Alimchandani, Jing-Ping Lai, Phyu Phyu Aung, Sajneet Khangura, Natasha Kamal, John I. Gallin, Steven M. Holland, Harry L. Malech, Theo Heller, Markku Miettinen, Martha M. Quezado. Gastrointestinal Histology in Chronic Granulomatous Disease. *Am. J. Surg Path*. 2013;37:1365-1372
- [57]Lynn C. Hartmann, Thomas A. Sellers, Marlene H. Frost, Wilma L.Lingle, Amy C. Degnim, Karthik Ghosh, Robert A. Vierkant, Shaun D. Maloney, V. Shane Pankratz, David W. Hillman, Vera J. Suman, Jo Johnson, Cassann Blake, Thea Tlsty, Celine M. Vachon, L. Joseph Melton III, Daniel V. Visscher. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. *N. Engl J. Med*. 2005; 353;3:229-237.

- [58]Kate D.Sutherland, Geoffry J. Lindeman, Jane E. Visvader. The Molecular Culprits Underlying Precocious Mammary Gland Involution. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2007;12:15-23.
- [59]Penny J. Barnes, Annette Foyle, Kelly H. Dakin Hache, Richard G.B.Langley, Steven Burrell, Ridas Juskevicius. Erdheim-Chester Disease of the Breast: A Case Report and Review of the Literature. *The Breast Journal*. 2005; Volume 11, Number 6:462-467.
- [60]Toshihiro Ito, Judith M. Connett, Steven L. Kunkel, Akihiro Matsukawa. The Linkage of Innate and Adaptive Immune Response during Granulomatous Development. *Frontiers in Immunology*.2013, Volume 4, Article 10:1-8.
- [61]Tatiana Gutierrez, Rachiel Hornigold, Adrian Pearce. The Systemic Response to Surgery. *Surgery (Oxford)*. 2014;32:3, 149-152.
- [62]Wendy V. Ingman, Danielle J. Glynn, Mark R. Hutchinson. Inflammatory Mediators in Mastitis and Lactation Insufficiency. *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2014;19:161-167.
- [63]P. Menges, W. Kessler, C.Kloecker, M.Feurherd, S. Gaubert, S. Diedrich, J. Van der Linde, A. Hegenbart, A. Busemann, T. Traeger, K. Cziupka, C.-D. Heidecke, S. Maier. Surgical Trauma and Postoperative Immune Dysfunction. *European Surgical Research*. 2012; 48:180-186
- [64]Maurizio Bellavia, Giuseppe Damiano, Vincenzo Davide Palumbo, Gabriele Spinelli, Giovanni Tomasello, Antonio Marrazzo, Silvia Ficarella, Antonio Bruno, Antonino Sammartano, Tiziana Fiorentini, Antonio Scio, Caroline Maione, Attilio Ignasio Lo Monte. Granulomatous Mastitis during Chronic Antidepressant Therapy: Is It Possible a Conservative Therapeutic Approach. *Journal of Breast Cancer*. 2012; 15(3):371-372.
- [65]Eren D. Yeh, Heather A. Jacene, Jennifer R. Bellon, Faina Nakhlis, Robyn L. Birdwell, Dianne Georgian-Smith, Catherine S. Giess, Judi Hirshfield-Bartek, Beth Overmoyer, Annick D.Van den Abbeele. What Radiologists Need to Know about Diagnosis and Treatment of Inflammatory Breast Cancer: A Multidisciplinary Approach. *RadioGraphics*. 2013;33:2003-2017.
- [66]Wendy A. Woodward. Inflammatory Breast Cancer: Unique Biological and Therapeutic Considerations. *Lancet Oncology*. 2015;16:e568-576.
- [67]R. William Vandivier, Peter M. Henson, Ivor S. Douglas. Burying the Dead. The Impact of Failed Apoptotic Cell Removal (Efferocytosis) on Chronic Inflammatory Lung Disease. *Chest*. 2006; 29;1673-1682.
- [68]Jason M. Kinchen, Kodi S. Ravichandran. Journey to the Grave: Signaling Events Regulating Removal of Apoptotic Cells. *Journal of Cell Science*. 2007; 120:2143-2149.

[69]Darryl Hadsell, Jessy George, Daniel Torres. The Declining Phase of Lactation: Peripheral or Central, Programmed or Pathological? *Journal of Mammary Gland Biology and Neoplasia*. 2007;12:59-70.

[70]Dongshi Chen, Jian Yu, Lin Zang. Necroptosis: An Alternative Cell Death Program Defending Against Cancer. *Biochimica et Biophysica Acta*. 2016; 1865:228-236.

