

**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**İDİOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT ETYOLOJİSİNDE**  
**MİKROBİYOLOJİK AJANLARIN ETKİNLİĞİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Taner KIVILCIM**

**HAZİRAN-2014**



**T.C.**  
**SAĞLIK BAKANLIĞI**  
**SAKARYA ÜNİVERSİTESİ**  
**EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ**  
**GENEL CERRAHİ ANABİLİM DALI**

**İDİOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT ETYOLOJİSİNDE**  
**MİKROBİYOLOJİK AJANLARIN ETKİNLİĞİNİN**  
**ARAŞTIRILMASI**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. Taner KIVILCIM**

**DANIŞMAN**

**Yard. Doç. Dr. Fatih ALTINTOPRAK**

**HAZİRAN-2014**

## KABUL VE ONAY SAYFASI

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde ve Yard. Doç. Dr. Fatih ALTINTOPRAK danışmanlığında Tıpta Uzmanlık Öğrencisi Dr. Taner KIVILCIM tarafından tez başlığı “İDİOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT ETYOLOJİSİNDE MİKROBİYOLOJİK AJANLARIN ETKİNLİĞİNİN ARAŞTIRILMASI” olarak teslim edilen bu tezin tez savunma sınavı .... / .... / ..... tarihinde yapılarak aşağıdaki jüri üyeleri tarafından “Tıpta Uzmanlık Tezi” olarak kabul edilmiştir.

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

JÜRİ BAŞKANI

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

İmza

Ünvanı Adı Soyadı

ÜYE

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Ramazan Akdemir

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanı

## **BEYAN**

Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 28.11.2013 tarihinde onay olarak hazırlanmıştır. Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

15/06/2014

Dr. Taner KIVILCIM

## TEŞEKKÜR

Beş yıl önce başlayan maceramın sonuna yaklaşırken;

Uzmanlık eğitiminin en önemli meyvelerinden biri olan tez sürecinde desteğini bir an olsun esirgemeyen, her zaman bir ağabey sıcaklığı ile yaklaşan, cerrahi sanatının yalnızca ameliyat odasından ibaret olmadığını öğreten, kişiliğinden ve arkadaşlığından büyük feyz aldığım tez danışmanım, ağabeyim Yard. Doç. Dr. Fatih Altıntoprak'a;

Tezimin şekillenmesinde büyük desteği olan Mikrobiyoloji Hocam Doç. Dr. İhsan Hakkı Çiftçi'ye;

Klinikteki bütün hocalarım ve uzman ağabeylerim adına; her zaman örnek almaya çalışacağım Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Fehmi Çelebi'ye;

Maceramızın başlangıcında başrollerde olan, gittikleri güne kadar varlıkları ile bize hep destek olan saygıdeğer hocalarımız Prof. Dr. Osman Nuri Dilek ve Prof. Dr. Gökhan Akbulut'a;

Beş yıl boyunca çalışma disipliniyle bana her zaman destek ve örnek olan mesai arkadaşım Dr.Yusuf Arslan'a ve çalışkanlığıyla saygı duyduğum asistan arkadaşlarıma;

Eğitimim süresince gerek maddi gerek manevi desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen, beni bu günlere getiren aileme;

sonsuz teşekkürler...

Dr. Taner Kıvılcım  
Haziran 2014, Sakarya

## İÇİNDEKİLER

KABUL VE ONAY SAYFASI .....	i
BEYAN .....	ii
TEŞEKKÜR .....	iii
KISALTMALAR .....	vi
ŞEKİLLER LİSTESİ .....	vii
TABLolar LİSTESİ .....	vii
RESİMLER LİSTESİ .....	vii
ÖZET .....	viii
ABSTRACT .....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1 MASTİT .....	3
2.1.1. Laktasyonel Mastit .....	6
2.1.2. Periduktal Mastit .....	7
2.1.3. Tüberküloz Mastit .....	8
2.1.4. Sarkoidozda Meme Tutulumu .....	9
2.1.5. Granüloamatöz Mastit .....	10
2.1.5.1. İdiopatik Granüloamatöz Mastit .....	12
-Patogenez .....	12
-Etyoloji .....	13
-Klinik .....	14
-Tanı .....	14
-Tedavi .....	18
3. GEREÇ-YÖNTEM .....	22
3.1. Primer Çiftlerinin Tasarlanması .....	23
3.2. Parafine Gömülü Dokudan DNA İzolasyonu .....	24
3.3. DNA'nın kalite ve miktarının değerlendirilmesi .....	26
3.4. Konvansiyonel PCR çalışmaları .....	27
3.4.1. Pozitif kontrol olarak kullanılacak olan <i>Escherichia coli</i> ATCC 25922 için optimizasyon .....	27

3.4.2. Jel elektroforez çalışmaları .....	28
4. BULGULAR .....	31
4.1. Örneklerden Elde Edilen Nükleik Asit Miktarları .....	33
4.2. PCR Optimizasyonu .....	35
5. TARTIŞMA .....	37
6. SONUÇ .....	44
7. KAYNAKLAR .....	45
8. ÖZGEÇMİŞ .....	58



## KISALTMALAR

<b>ACE</b>	: Anjiotensin Converting Enzim
<b>ANA</b>	: Antinükleer Antikor
<b>Anti-dsDNA</b>	: Anti-Double Stranded DNA
<b>ENA</b>	: Ekstrakte Edilebilir Nükleer Antijen Antikoru
<b>GM</b>	: Granüloamatöz Mastit
<b>İGM</b>	: İdiopatik Granüloamatöz Mastit
<b>İİAB</b>	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
<b>MRI</b>	: Manyetik Rezonans İnceleme
<b>OD</b>	: Optik Dansite
<b>OKS</b>	: Oral Kontraseptif
<b>PA-AC Grafisi</b>	: Posterior-Anterior Akciğer Grafisi
<b>PCR</b>	: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
<b>qPCR</b>	: Real Time PCR
<b>RF</b>	: Romatoid Faktör
<b>USG</b>	: Ultrasonografi
<b>WHO</b>	: Dünya Sağlık Örgütü

## ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. İGM’de Tedavi Algoritması .....	21
--	----

## TABLolar LİSTESİ

Tablo 1. Mastit Sınıflaması .....	4
Tablo 2. Memede sık görülen inflamatuvar değişiklikler ve ayırıcı tanı için ipuçları ..	5
Tablo 3. Memede granülomatöz inflamatuvar reaksiyon nedenleri .....	11
Tablo 4. Amplifikasyon için kullanılan bileşenler .....	28
Tablo 5: Nükleik Asit Kalite ve Miktarları .....	34

## RESİMLER LİSTESİ

Resim 1a. Meme lobülleri arasında izlenen perilobüler mastit odağında, epiteloid histiyositleri çevreleyen fibroblastlar ve lenfositler ile yabancı cisim tipi dev hücrelerden oluşan granülom yapısı görülüyor. HE, 100x .....	18
---	----

Resim 1b. Merkezinde granüler debris, çevresinde epiteloid histiyositler ile Langhans tipi dev hücreler, fibroblastlar ve çok sayıda lenfosit ile karışık nötrofil lökosit, eozinofil ve plazma hücreleri izlenen perilobüler granülomatöz mastit odağı. HE, 100x .....	18
---	----

Resim 2: Optimizasyon çalışmalarında <i>E. coli</i> ATCC 25922 izolatı için elde edilen jel görüntüsü .....	35
---	----

## ÖZET

### **Giriş ve Amaç**

Granülomatöz mastit; memenin nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen, benign, kronik inflamatuvar bir lezyonudur. Granülomatöz mastit benign bir durum olmasına rağmen klinik ve radyolojik olarak maligniteyi taklit edebilir. Uzun süre takip gerektirmesi ve % 50'lere varan nüks oranlarıyla seyretmesi nedeniyle diğer mastitlerden ayırıcı tanısının yapılması da oldukça önemlidir.

Bu çalışmada; idiopatik granülomatöz mastit tanısı almış olan olguların patoloji preparatlarından moleküler yöntemlerle DNA izolasyonu yapıldıktan sonra universal bir primer kullanılarak etyolojide rol alabileceği düşünülen bakteriyolojik ajanların varlığı araştırılması amaçlanmıştır.

### **Gereç ve Yöntem**

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde Temmuz 2008 - Haziran 2013 tarihleri arasında tanısal amaçlı gönderilmiş olan meme biyopsi materyallerinin sonuçları retrospektif olarak incelendi ve histopatolojik inceleme sonucu granülomatöz mastit tanısı koyulmuş olan olguların kayıtları ayrıntılı olarak değerlendirildi.

İdiopatik granülomatöz mastit tanısı almış olguların alınmış olan biyopsi materyalleri üzerinden moleküler çalışmalarda kullanılmak üzere parafin bloklardan kesit alınarak, universal bir DNA primeri üzerinden bu kesitlerde bakteri varlığı araştırıldı.

### **Bulgular**

İdiopatik granülomatöz mastit tanısı koyulmuş olan ve histopatolojik tanılarında eksizyonel, insizyonel veya kalın iğne biyopsi materyalleri kullanılan 45 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışma sonucunda tasarlanan universal primeri kapsayan pek çok flora bakterisi yanında enfeksiyon etkenlerini de kapsayan geniş bir skalada nükleik asit bazlı araştırma sonucunda bakteri varlığı gösterilemedi.

## **Sonuç**

İdiopatik granülomatöz mastitin etyolojisi halen kesinleşmemiş olmakla birlikte özellikle geniş olgu serileri ile yapılacak olan daha fazla çalışma yol gösterici olacaktır.

**Anahtar Sözcükler:** Mastit, Granülomatöz Mastit, İdiopatik Granülomatöz Mastit, Universal Prob, Bakteri Saptanması

## **ABSTRACT**

### **Introduction and Purpose**

Granulomatous mastitis is a rare benign and chronic inflammatory disease of breast with unknown etiology. Although a benign disease, it can mimic breast carcinoma clinically and radiologically. Differential diagnosis with other mastitis is important due to high recurrence rate (almost 50%) and close follow-up necessity.

In this study, we aimed to define bacteriologic agents which may play a role in granulomatous mastitis etiology by using a universal primer after DNA isolation with molecular methods in pathology preparations which patients had been diagnosed with granulomatous mastitis.

### **Materials and Methods**

The breast biopsy materials in Pathology Department (Ministry of Health Sakarya University Education and Research Hospital) between the dates July 2008-June 2013, had been analyzed. The granulomatous mastitis patients history was detailed examined, and biopsy materials' paraffin block sections taken to define the presence of bacteria from a universal DNA primer.

### **Findings**

Forty five granulomatous mastitis patients who had diagnosed by excisional, incisional or core biopsy techniques had examined in this study. After the study design we searched many flora bacteria and infectious bacteria but we couldn't find any positive result by using nucleic acid based research with a universal primer.

### **Result**

The etiology of idiopathic granulomatous mastitis is still not clear. More studies, especially with large patient series, may help to find the real etiologic agent.

**Keywords:** Mastitis, Granulomatous Mastitis, Idiopathic Granulomatous Mastitis, Universal Probe, Detection of Bacteria

## 1. GİRİŞ ve AMAÇ

Granüloamatöz mastit (GM), memenin nadir karşılaşılan, benign, kronik inflamatuvar bir lezyonudur. Granüloamatöz mastit spesifik ve non-spesifik olmak üzere iki alt gruba ayrılabilir. Non-spesifik granüloamatöz mastit, idiyomatik granüloamatöz mastit (İGM) veya granüloamatöz lobüler mastit olarak da adlandırılmaktadır (1-3) .

Spesifik GM memede granüloamatöz inflamasyon ile seyreden ve tüberküloz, sarkoidoz, yabancı cisim reaksiyonu veya mikotik enfeksiyonlar gibi etyolojik faktör olarak herhangi bir etkenin saptanabildiği hastalığı tanımlar. İdiyomatik granüloamatöz mastit ise aynı histopatolojik özelliklerin mevcut olduğu fakat spesifik bir etyolojik faktörün saptanamadığı durumdur (3-5).

Benign bir hadise olmasına rağmen klinik ve radyolojik olarak meme kanserini taklit edebilmesi, uzun süre takip gerektirmesi ve yüksek nüks oranlarıyla seyretmesi nedeniyle granüloamatöz mastitin memenin daha sık karşılaşılan diğer inflamatuvar hastalıkları ve malignitelerinden ayırıcı tanısı yapılırken dikkatli değerlendirilmesi önemlidir (3,6).

İdiyomatik granüloamatöz mastitin belli coğrafi bölgelerde (İspanyol ve Asya kökenli kadınlar gibi) daha sık görüldüğü bilinmekte fakat dünya çapındaki gerçek prevalansı net olarak bilinmemektedir (7). Kesin etyolojik faktör belirlenememiş olmakla birlikte etyolojide suçlanan faktörler arasında başta hormonal düzensizliklere yol açan oral kontraseptifler (OKS), hiperprolaktinemi, gebelik, doğum ve emzirme gibi etkenler, otoimmünite, sigara kullanımı, alfa-1 antitripsin eksikliği ve tanımlanamamış mikrobiyolojik ajanlar sayılabilir (3). Etyolojik faktörlerin tam olarak anlaşılabilmesi nedeniyle tedavi konusunda da üzerinde ortak karara varılabilmemiş standart bir tedavi modalitesi belirlenememekte, bu da hastaya uygun yaklaşımı zorlaştıran bir durum olarak karşımıza çıkmaktadır.

Bu alışmada; İGM tanısı almış olan olguların patoloji preparatlarından moleküler yöntemlerle DNA izolasyonu yapıldıktan sonra universal bir primer kullanılarak etyolojide rol alabileceği dūřınūlen bakteriyolojik ajanların varlığı araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. MASTİT

Mastit terimi genel olarak meme dokusunun bir bölümünün veya tamamının çeşitli nedenlerle oluşan inflamasyonunu tarifler. Meme, anatomik olarak vücudun dış yüzeyinde yerleşmesi, süt sekresyonu sırasında mikroorganizmalar için mükemmel bir besiyeri oluşturması ve emzirme sürecinde kronik bir travmaya maruz kalıyor olması nedenleri ile inflamatuvar olaylara açık bir organdır (8-10).

Memenin inflamatuvar lezyonları ile 18-50 yaşları arasında sık karşılaşılmakla birlikte doğum sonrası dönem dışında olağan değildirler. Mastitler çeşitli kaynaklarda çeşitli şekillerde sınıflandırılmıştır. Emzirme dönemiyle olan ilişkisine göre puerperal - nonpuerperal, başlangıç kaynağına göre intrensek (meme parankim anomalileri) - ekstrensek (deri, torasik kavite gibi komşu yapılardaki bir enfeksiyona sekonder) veya patolojik etken göz önüne alınarak enfeksiyöz-nonenfeksiyöz ve malign mastit şeklinde de sınıflandırılabilirler (1-3). Mastitlerin sınıflandırmaları *Tablo 1*'de gösterilmiştir (8).

Meme dokusundaki inflamasyon, basit mastitten inflamatuvar meme kanserine dek uzanan geniş bir yelpazedeki bir çok hastalığın klinik bulgusunu taklit edecek şekilde karşımıza çıkabilir. Detaylı sorgulanmış bir hasta hikayesi ve bazı klinik özellikler tanı koymaya oldukça yardımcıdır. Memede sık görülen inflamatuvar lezyonlar için ayırıcı tanıda yol gösterebilecek ipuçları *Tablo 2*'de gösterilmiştir (11). Tüm mastitlerde etyolojik faktöre bağlı olarak bazı klinik özellikler farklılık göstermekle birlikte en sık fizik muayene bulguları; memede kısmi veya jeneralize sertlik, ödem, hassasiyet ve ciltte renk değişikliği şeklindedir. Kitle formasyonu, sıcaklık artışı, fluktuasyon, ciltte portakal kabuğu görünümü ve akıntılı sinüsler her zaman saptanamayabilir (12,13).

Mastitlerde tedavi ilkesi genel olarak etyolojik faktör olduğu düşünülen etkene spesifik tedavinin uygulanması esasına dayanır.



**Tablo 1.** Mastit Sınıflaması

---

1.Enfeksiyöz Mastit:

Basit Mastit (Laktasyonel-Nonlaktasyonel)

Komplike Mastit

-Apse

-Akıntılı Sinüs

-Enfekte Kist

-Enfekte Galaktosel

Spesifik Mastit

-Tüberküloz Mastit

-Fungal Mastit

2.Non Enfeksiyöz Mastit:

Duktal Ektazi/ Periduktal Mastit

Plazma Hücreli Mastit

Granülomatöz Mastit

Diyabetik Mastopati

Radyasyon Mastiti

Sekonder Mastit

-Vasküler Hastalıklar

-Kollajen Yapı Bozuklukları

-Post-travmatik Yağ Nekrozu

-Yabancı Cisimlere Bağlı Mastit

3.Malign Mastit:

İnflamatuvar Meme Kanseri

Malign Apse

---

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

Tanı	Tanı için ipuçları
Laktasyonel mastit	-Sıklıkla emziren kadınlarda -Emzirme dönemleri dışında nadir -Akut başlangıçlı
Granülatöz mastit	-Ayırıcı tanı için histopatolojik inceleme ve kültür -Genellikle doğurganlık çağındaki genç kadınlarda, emzirme dönemleri dışında
Plazma hücreli mastit	-Sıklıkla gebelikle ilişkili
Yağ nekrozu	-Ağrısız -Genellikle travma ile ilişkili
Meme enfarktı	-Genellikle gebelik sırasında veya erken postpartum dönemde
Subareolar meme absesi	-Premenapozal genç kadınlarda emzirme dönemleri dışında -Subareolar lokalizasyonlu -Tekrarlama eğilimi
Dermatit	-Kırmızı renkli ve kaşıntılı -Paget hatalığı ile karışabilir
Paget hastalığı	-Meme başında pullu bir görünüm vardır -Sıklıkla dermatit düşünülerek tedaviye başlanır fakat bu tedaviye cevap vermez
İnflamatuvar karsinom	-Memede hızlı gelişen büyüme, endürasyon ve portakal kabuğu görünümü

### 2.1.1. Laktasyonel Mastit

Tüm dünyada en sık görülen mastit şeklidir ve görülme sıklığı %2,6-33 arasında değişmektedir. Emzirme sırasında herhangi bir zamanda görülebilmekle birlikte sıklıkla erken postpartum dönemde görülür (14).

Laktasyonel mastit, sıklıkla memede lokalize ağrı, şişlik, kızarıklık gibi klasik inflamasyon bulgularıyla ortaya çıkmakla birlikte ateş, halsizlik ve sepsis bulguları ile daha ciddi bir tablo olarak da karşımıza çıkabilir. Genellikle tek taraflıdır ve her iki memede eşit sıklıkta görülür (14).

Klasik olarak laktasyonel mastit gelişiminin en sık nedeni süt stazıdır. Meme başında emzirmeye bağlı oluşan çatlak veya yaralar mastit gelişimi için erken farkedilebilecek bir risk faktörüdür (15).

Laktasyonel mastitin tedavisi için ilk yapılması gereken, varsa emzirme tekniğindeki yanlışlıkları düzeltmektir. Mastit sırasında dikkat edilmesi gereken diğer önemli bir nokta ise emzirmenin bırakılmaması hatta daha sık aralıklarla emzirilmesi gerektiğidir. Çeşitli nedenlerden dolayı mastit sırasında emzirme işlevi yapılamıyorsa memedeki süt mutlaka yardımcı yöntemlerle boşaltılmalıdır (15, 16).

Laktasyonel mastitten en sık sorumlu olan bakteri *Staphylococcus aureus*'tur (17). Tedavi için dünya sağlık örgütü (WHO) tarafından amoksisilin ve eritromisin önerilse de, son klinik kılavuzlar antibiyotik direnci nedeni flukloksasilin ve dikloksasilin gibi penisilinaza dirençli penisilinleri , penisilin allerjisi varlığında ise sefalekssin ve klindamisin kullanımını önermektedirler. Laktasyonel mastit tedavisinde antibiyotik kullanımının süresi genellikle 10-14 gün olarak önerilmektedir . Olgulara apse eşlik ettiği düşünülüyorsa ultrasonografi (USG) ile konfirme edilmeli ve uygun drenaj işlemleri uygulanmalıdır (16, 18).

### 2.1.2. Periduktal Mastit

Genel olarak nadir görülmekle beraber laktasyonel olmayan mastitlerin büyük bir çoğunluğundan sorumludur. Duktal ektaziye benzeyen fakat daha sonra ayrı bir antite olduğu anlaşılan periduktal mastit, klinik olarak periareolar inflamasyon ve apse gelişimi ile karakterizedir. Ortalama görülme yaşı 32 (19-48)'dir **(19,20)**. Olgular genellikle doğurganlık çağında ancak laktasyonda olmayan kadınlardır **(11)**.

Etyolojik faktörler sıralamasında sigara içmek ve bakteriyel enfeksiyonlar ilk iki sırada yer almaktadır **(21-23)**.

Periareolar inflamasyona bağlı areola etrafında hissedilen ağrı en sık karşılaşılan şikayettir ve hastaların hemen hemen hepsinde mevcuttur. Muayenede ele gelen kitle saptanabilir, meme başından pürülan akıntı sık karşılaşılan bir bulgudur. Meme başı retraksiyonu, apse, meme cildinde fistüller diğer görülebilecek bulgulardır **(21, 24)**.

Tanıda klinik bulgular dışında radyolojik, mikrobiyolojik ve histopatolojik yöntemler kullanılmaktadır. Malignite ayırıcı tanısında histopatolojik değerlendirme önemlidir. Periduktal mastit histolojik olarak dilate olmayan subareolar duktusların etrafında aktif inflamasyon ile karakterizedir ve mikrobiyolojik incelemelerde de sıklıkla etken mikroorganizma üretilmektedir **(9,19)**.

Tedavide inflamasyon ön planda ise antibiyotik ve anti-inflamatuar ilaçlar ilk tercihtir. Aps eşlik ediyor ise drene edilmelidir. Eğer klinik durumda değişme olmuyorsa altta yatan bir malignite olasılığı her zaman akılda bulundurulmalı, nüks hastalık durumunda ise eksizyon veya subareolar diseksiyon gibi daha agresif cerrahi seçenekleri gündeme gelmelidir **(20)**.

### 2.1.3. Tüberküloz Mastit

İlk olarak 1829 yılında Sir Astley Cooper tarafından tanımlanan meme tüberkülozu (meme dokusu, dalak ve çizgili kas dokuları gibi tüberküloz basilinin yaşaması ve çoğalmasına direnç gösterdiği için) akciğer dışı organ tüberkülozunun nadir görülen bir formudur (25-28).

Tüm meme hastalıkları içerisindeki insidansı %0,1 iken, gelişmekte olan ülkelerde cerrahi olarak tedavi edilen meme hastalıklarının yaklaşık %3'ünü oluşturmaktadır (29). Afrika ve Hindistan başta olmak üzere tüberkülozun hala yaygın olduğu ülkelerde daha sık görülmektedir (30-32). Ülkemizde ise nadir görülmekle birlikte, zaman zaman yapılan çalışmalar olgu sunumları şeklinde yayınlanmaktadır (33).

Meme tüberkülozu üreme çağındaki kadınlarda, 21-30 yaşları arasında daha sıktır. Hastalık 6 aylıktan 84 yaşına kadar olan çok geniş bir yaş aralığında bildirilmiştir ancak ergenlik öncesi ve yaşlılarda nadiren görülür. Nadiren ileri yaş erkeklerde de görülebilir (29,34,35).

Tüberküloz mastiti, primer veya sekonder olabilir. Hastada meme dışında sıklıkla akciğer olmak üzere bir odak mevcut ise sekonder tüberküloz mastiti adını alır. Tüberküloz enfeksiyonu primer odaktan memeye hematogen, lenfatik veya komşuluk yoluyla yayılarak memede sekonder enfeksiyona neden olur. Ancak olguların yaklaşık %50'sinde meme dışında başka odak tespit edilemez ve bu olgular primer meme tüberkülozu olarak kabul edilir. Primer meme tüberkülozu, derideki abrazyon veya meme başındaki açık duktuslardan enfeksiyonun doğrudan edinilmesi şeklinde olabilir (33).

Lezyon genellikle tek taraflıdır ve her iki meme eşit oranda tutulur. Muayenede sıklıkla santrale veya sağ üst kadrana yerleşmiş ağrılı veya ağrısız olabilen kitle saptanır. Lezyon irregüler, sert, fikse olabilir ve meme kanserini taklit edebilir (34,36). Meme görüntüleme yöntemleri tanı koymaktan çok lezyonun karakterini ve yayılım derecesini göstermede etkilidir. Patolojik doğrulama olmaksızın yalnız USG,

mamografi ve MRI (manyetik rezonans inceleme) gibi görüntüleme yöntemleriyle malignite ve mastit birbirinden ayırt edilemez **(37-40)**.

Meme tüberkülozu tanısı basilin mikrobiyolojik olarak gösterilmesi ve/veya histopatolojik olarak nekrozlu granümatöz iltihabın saptanması ile koyulur. Ancak basilin izolasyonu zordur. Tanıda en önemli adım, olgunun meme tüberkülozu olabileceğinin düşünülmesi ve klinik ile sitolojik bulguların birlikte değerlendirilmesidir **(33)**.

Tüberküloz mastitin tedavisinde akciğer tüberkülozunda uygulanan medikal tedavi protokolleri uygulanır. Bu protokole göre 2 ay dörtlü (izoniazid, rifampisin, pirazinamid, etambutol), daha sonra 4 ay ikili (izoniazid ve rifampisin) olmak üzere 6 ay boyunca standart anti-tüberküloz tedavi verilir. Tıbbi tedaviye yanıt tam değilse cerrahi tedavi (soğuk apse drenajı, rezidüel kitlenin çıkarılması) uygulanabilir. Basit mastektomi ancak komplike, malignite ekarte edilemeyen veya yaygın ağrılı, ülseratif kitle mevcudiyetinde düşünülmalıdır **(41-43)**.

#### **2.1.4. Sarkoidozda Meme Tutulumu**

Sarkoidoz nedeni bilinmeyen, sıklıkla genç erişkinlerde görülen, hiler lenfadenopati, akciğer infiltrasyonu, göz ve deri lezyonları saptanan ve non-kazeifiye granülomlarla seyreden multisistemik bir hastalıktır. Ayrıca sinir sistemi, kalp, böbrek, karaciğer, lökomotor sistem tutulumları tanımlanmıştır **(44)**. Meme tutulumu ise oldukça nadirdir. İlk olarak 1921’de Stanberg tarafından sistemik sarkoidozu olan bir olguda meme tutulumu tanımlanmıştır **(45)**.

Sarkoidozda meme tutulumu ile ilgili olgu sunumları incelendiğinde ortalama görülme yaşı 43 (18-71) olarak gözlenmiştir **(46)**.

Memede granümatöz inflamasyon saptanan olgularda sarkoidoz ayırıcı tanıda mutlaka değerlendirilmelidir. Çalışmalarda sarkoidoz ayırıcı tanısı için PA-AC grafisinin değerlendirilmesinin yeterli olduğu belirtilmekle beraber arada kalınan

olgulara tüberkülin deri testi ve kanda ACE (anjiotensin converting enzim) düzeyleri bakılabilir. Sarkoidoz olgularında tüberkülin deri testine %30-70 cevapsızlık saptanırken, ACE düzeylerinde %30-80 yükselme saptanır **(44)**.

Sistemik sarkoidoz olgularında tedavi protokolleri tartışmalıdır, zira sarkoidozda spontan remisyon sıktır. Ancak kronik ve sinsi seyreden olgularda hastalık hayatı tehdit eden akciğer fibrozisi ile sonuçlanabilir. Meme tutulumunda az sayıda olgu sunumu olmakla beraber bu vakalarda cerrahi eksizyon sıklıkla önerilmiştir **(45)**.

### **2.1.5. Granülomatöz Mastit**

Granülomatöz mastit; memenin nadir görülen, etyolojisi bilinmeyen, benign, kronik inflamatuvar bir lezyonudur. İlk kez 1972 yılında Kessler ve Woolloch tarafından tanımlanmış olup, 1977 yılında Cohen tarafından 5 olgudan oluşan bir seriyle detaylandırılmıştır **(47,48)**.

Granülomatöz mastit spesifik ve non spesifik olmak üzere ikiye ayrılır. Non spesifik granülomatöz mastite idiopatik granülomatöz mastit (İGM) veya granülomatöz lobüler mastit de denilmektedir **(3)**. Spesifik GM; tüberküloz, sarkoidoz, Wegener granümatozisi, dev hücreli artrit, poliarteritis nodosum, yabancı cisim reaksiyonu, sifiliz, parazitik veya mikotik enfeksiyonlarla beraber görülür **(5)**. Ayrıca GM tanısı alan bazı hastalarda alfa-1 antitripsin eksikliği ve hiperprolaktinemi de bildirilmiştir **(49)**. İGM tanısı için spesifik GM sebeplerinin olmadığı gösterilmesi gerekir **(3,4)**.

Memenin histopatolojik olarak tanımlanmış inflamasyonları içerisinde kronik granülomatöz inflamasyon, olguların %24'ünü oluşturur **(3)**. *Tablo-3*'te memede granülomatöz inflamasyon yapan sebepler gösterilmiştir **(50)**.

Granülomatöz mastit benign bir durum olmasına rağmen klinik ve radyolojik olarak kanseri taklit edebilir. Uzun süre takip gerektirmesi ve % 50'lere varan nüks oranlarıyla seyretmesi nedeniyle diğer mastitlerden ayırıcı tanısının yapılması da oldukça önemlidir **(3,6)**.

**Tablo 3.** Memede granülatöz inflamatuvar reaksiyon nedenleri

---

**Enfeksiyon**

- Mikobakterium Tuberkülozis
- Bakteriyel enfeksiyonlar (Brusella, vb)
- Blastomikozis
- Kriptokok
- Histoplazmozis
- Aktinomiçes
- Filaryal Enfeksiyon
- Korinabakterium

**Otoimmün Hastalıklar**

- Wegener Granülatozisi
- Dev Hücreli Artrit
- Yabancı Cisim Reaksiyonu

**Duktal Ektazi**

- Plazma Hücreli Mastit
- Subareolar Granüloma
- Periduktal Mastit

**Diabetes Mellitus**

**Sarkoidoz**

**Yağ Nekrozu**

**İdiopatik**

---

Literatürde oldukça geniş bir yaş aralığında (11-83) olgular bildirilmiş olmakla birlikte (5,49) İGM daha çok genç orta yaşlarda (3. ve 4. dekadlar) ortaya çıkar ve genellikle doğumdan sonra bir kaç yıl içinde görülür (51). Spesifik granülatöz mastit ise daha sıklıkla Asya ve Afrika ülkelerinde görülür ve herhangi bir yaşta saptanabilir (52).



Granülomatöz mastit klinik olarak meme kanseri veya apse ile benzer bulgulara yol açabilir (51). Muayenede sıklıkla ele gelen, bazen hassas olan kitle saptanabilir. Ayrıca ciltte hiperemi, ülserasyon, çekilme ve cilt fistülleri saptanabilir (52). Ateş gibi sistemik semptomlar genelde görülmez (3). Her iki memede sıklığı aynıdır. Lezyon genellikle tek taraflı olup, bilateral tutulum saptanan olgular bildirilmiştir (51,53,54).

### **2.1.5.1. İdiopatik Granülomatöz Mastit**

İdiopatik granülomatöz mastit memenin benign, kronik inflamasyon ile seyreden bir hastalığıdır. İGM tanısını koyabilmek için histolojik olarak granülom oluşturan inflamasyonun olması, ancak bu inflamasyonun tüberküloz ve mantar gibi enfeksiyöz ajanlara veya sarkoidoz gibi sistemik granülomatöz bir hastalığa bağlı olmadığını ispatlanması gerekir (3).

#### **Patogenez**

İdiopatik granülomatöz mastit patogenezini kesin olarak bilinmemekle birlikte patogenezde farklı basamakların olabileceği düşünülmektedir. Basamaklardan biri bir çok lobülü tutan ve reaktif lenfoplazmositik infiltrasyona yol açan nonspesifik lobülit olabilir. Lobüllerin harabiyeti sonucu bazen santral süpüratif nekrozla seyreden bir granülom formasyonu oluşmaktadır. Bu odakların çoğalması sonucu apseler gelişmektedir (55).

İdiopatik granülomatöz mastit ilk kez Kessler ve Wolloch tarafından tanımlandığında testis ve tiroid bezinde oluşan granülomatöz inflamasyona benzerliğine dikkat çekilmiştir (47). Multifokal granülomatöz tiroiditte de (palpasyon tiroiditi) mekanik faktörlerin tiroid bezindeki granülomların oluşumundan sorumlu olduğu düşünüldüğünde travmanın da patogenezde bir basamak olabileceğini ihmal etmemek gerekmektedir (15).

Patogenezde en akla yatkın teori olarak non puerperal sekresyonla başlayan bir süreç

tanımlanmıştır. Bu sekresyonun ve inflamasyonun sebebinin östrojen-progesteron oranının sapmasıyla meydana gelen bir hormonal dengesizlik ve hiperprolaktinoma olabileceği düşünülmektedir. İntraduktal olarak biriken proteinden zengin sekresyon ile duktal ektazi oluşur. Duktusların perforasyonu ve sekresyonun stromal hücreler ile teması sonrasında sürekli inflamasyon meydana gelir. Sekresyonun birikmesi, duktal ektazi, galaktoporitis (intraduktal inflamasyon) ve kronik granümatöz mastit patofizyolojik süreçlerin basamaklarıdır. Lobüllerden ekstravaze olan sekresyona karşı otoimmünitenin bu olaya yol açtığı düşünülmektedir (3,56,57).

### **Etyoloji**

İdiopatik granümatöz mastitin etyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hormonal dengesizlik, otoimmünite, bilinmeyen mikrobiyolojik ajanlar, sigara, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi bir çok faktör etyolojide suçlanmıştır (3).

İdiopatik granümatöz mastitin genellikle 50 yaş altında görülmesi ve sıklıkla yakın zamanda bir doğum veya emzirme hikayesinin olması etyolojide bu faktörlerin suçlanmasına sebep olmuştur. Patofizyolojide bu süreçlerdeki hormon değişiklikleri, sekresyon ve inflamasyon sürecinin etkili olduğu düşünülmektedir. Oral kontraseptiflerin de memede sekresyonu artırarak etyolojide bir faktör olabileceği düşünülmektedir (55). Ancak yapılan çalışmalarda oral kontraseptifler ile İGM arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır (7,49). Patogeneizde diğer hormon bozukluklarında olduğu gibi hiperprolaktineminin de sekresyon teorisi üzerinden gidilerek sorumlu olabileceği düşünülmüştür (55,58,59).

Sigara etyolojide suçlanan faktörlerden biri olmakla beraber İGM ile arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır (7).

Günümüzde İGM'nin otoimmün temellere dayandığına dair teori üzerinde oldukça fazla durulmaktadır. Literatürde steroid ve immünsupresif tedavilere iyi yanıt vermesi, cerrahi tedavi sonrası rekürrens görülen hastaların steroid tedavisine iyi yanıt vermesi, eritema nodozum veya artrit gibi meme dışı tutulumların eşlik ettiği

hastaların bildirilmesi ve immünohistokimyasal çalışmalarda T-lenfosit baskınlığının gösterilmesi otoimmünite hipotezini destekleyen bulgular olarak belirtilmektedir (2,3,6,54-57).

Mikrobiyolojik ajanlardan özellikle Corynebacterium türleri etyolojide suçlanmıştır ancak Corneabacterium'un histolojik olarak zor gösterilmesi ve genellikle normal cilt florası ile kontaminasyon düşündürmesi nedeniyle etyolojide çok fazla incelenmemiştir (56,60).

### **Klinik**

Klinik olarak genellikle tek memede ağrılı veya ağrısız kitle, sertlik, renk değişikliği, kronik vakalarda sık gözlenen lezyon yüzeyindeki ciltte oluşan fistüllerden akıntı, apse, ülserasyon, şeklinde bulgu verir ve kansere benzer şekilde memede kitle formasyonu, deformasyon, meme başında retraksiyon, meme başı akıntısına yol açabilir (10).

Bazı hastalarda superenfeksiyon olmamasına rağmen akut enfeksiyonu düşündüren lokal ısı artışı, hiperemi, hassasiyet bulguları ile enfeksiyöz bir hastalık görünümü de oluşturabilir. Nadiren aksillada palpabl lenf nodları saptanabilir (7,61).

### **Tanı**

İdiopatik GM'li hastalar tanı konulmadan önce uzun süreli bir hastalıklı dönem hikayesine sahiptir. Bunun nedeni basit mastitin toplumda daha sık karşılaşılan bir durum olması ve yeterli deneyime sahip olmayan hekimler tarafından klinik tablonun basit mastit olarak yorumlanıp medikal tedavi başlanmasıdır.

Klinikte memede saptanan bu inflamatuvar görünüm her ne kadar basit mastite benzer özellikler gösterse de, bu hastalara erken dönemde en basitten başlayarak ayırıcı tanı için tetkikler yapılması gerekir. İnflamatuvar meme kanseri başta olmak üzere diğer

hastalıkların ayırıcı tanıda dikkate alınması ve bu hastalıklara yönelik spesifik tanı araçlarının kullanılması önemlidir **(61,62)**.

Hasta profili, anamnez ve fizik muayene tanıda önemli olmakla beraber tetkik seçiminde de önemli kriterleri oluştururlar. Kesin tanı yöntemi patolojik inceleme olmasına rağmen, hastalığın lokalizasyonunu, yaygınlığını, oluşan komplikasyonları, ek lezyonları ve ek hastalıkları saptamak amacıyla olduğu kadar, ayırıcı tanıda düşünülen meme kanseri gibi hastalıkları ayırmak için yapılan pek çok tetkik tanı aşamasında kullanılmaktadır **(49,52,63)**.

### *Ultrasonografi*

Otuzbeş yaşından küçük kadınlarda primer görüntüleme yöntemi olması, uygulama ve ulaşım kolaylığı nedeni ile USG, görüntüleme yöntemi olarak GM'li hastaların tanı ve tedavi sonrası takip aşamalarında en çok kullanılan tetkiktir **(62,64)**.

İdiopatik GM'de USG bulguları iyi tanımlanmıştır. Sıklıkla düzensiz sınırlı, heterojen hipoekoik kitle ve kitleyle devamlılık gösteren hipoekoik tübüler uzantılar şeklinde görülür. Gözlenebilen diğer bulgular, tek ya da çok sayıda tübüler ya da nodüler hipoekoik oluşumlar veya parankimal ekojenitede fokal azalma ve arkasında akustik gölgelenme içeren alanlardır **(62,65,66)**. USG'de loküle koleksiyon, apse kavitesi, cilt, cilt altı dokuda kalınlaşma, interstisyel ödem, ödematöz yağ lobüllerine sekonder nodüler patern basit mastitte daha belirgin iken, İGM'de bu bulgular daha siliktir **(67)**.

### *Dijital Mamografi*

Granülomatöz mastitte mamografi bulguları nonspesifiktir. En sık spiküler uzanımları olan, genellikle mikrokalsifikasyon içermeyen, parankimal distorsiyona neden olmamış fokal asimetrik opasite şeklinde görülür. Fakat mamografi bulguları anlamsız olabileceği gibi çok sayıda küçük veya büyük kitleler, fokal asimetrik dansite veya malignite yönünden şüpheli lezyon şeklinde de olabilir **(67-69)**.

### *Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRI)*

Granülatöz mastitin değerlendirmesinde MRI ile ilgili oldukça az çalışma bulunmaktadır. Tanımlanan olguların MRI incelemelerinde çevresel kontrastlanma gösteren lezyondan, irregüler heterojen hiperintens lezyonlara kadar değişen görünüm özellikleri olabileceği belirtilmiştir. Bu görünüm özelliklerinin farklı evrelerdeki inflamatuvar süreçten kaynaklanabileceği düşünülmektedir. MRI ayırıcı tanıda aktif lezyonları göstermek ve lezyonların boyutlarını belirlemek için kullanılabilir ancak neoplastik süreç ile etkin inflamatuvar süreci ayırt edememektedir (67-70).

### *Biyopsi Yöntemleri*

*İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB):* Ucuz, pratik, komplikasyonları az, spesifisite ve sensitivitesi yüksek bir yöntemdir ancak alınan doku sınırlı ve genellikle hücresel düzeyde olduğu için GM’te inflamatuvar hücrelerin saptanması dışında tanıda etkin değildir (71).

*Kor Biyopsi (Tru-Cut Biyopsi):* Genellikle 14-18 gauge kesici iğnelerle yapılan, doku örneği elde edilen, açık cerrahi biyopsiye kıyasla daha az travmatik ve daha az skar dokusu bırakan bir yöntemdir. İİAB’ye göre histolojik tanı yetersizliği oranı daha düşüktür (71). GM’te en çok tercih edilen ve tanı koyduran doku örnekleme tekniğidir.

*Vakum Destekli Biyopsiler:* Şüpheli küçük meme lezyonlarının tanısında giderek artan sıklıkta kullanılan yeni bir biyopsi yöntemidir. Diğer perkütan biyopsi sistemlerine göre daha büyük doku örnekleri elde edilmekte ve lezyonlar bazen tamamen çıkarılabilmektedir. Ultrasonografi rehberliğinde uygulanabilir (72). Pahalı olması ve GM’te hastalıklı alanın vakum ile aspire edilemeyecek kadar büyük olması kullanım alanını sınırlamaktadır.

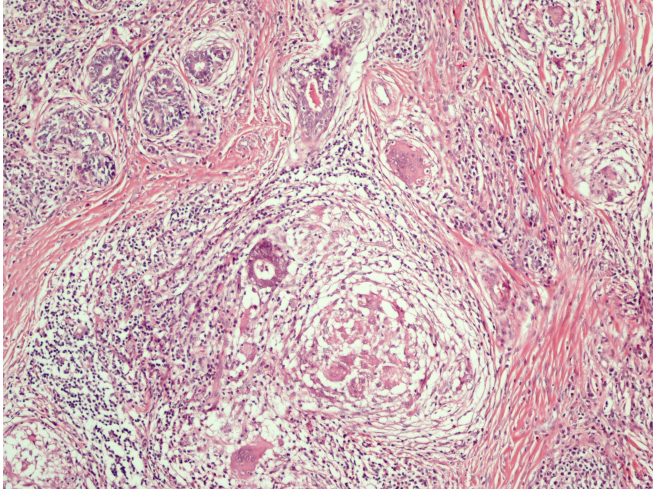
*İnsizyonel Biyopsi:* Özellikle apse eşlik eden olgularda, cerrahi drenaj esnasında apse duvarından insizyonel biyopsi yapılabilir. Ancak bunun dışında kullanım alanı sınırlıdır.

*Eksizyonel Biyopsi:* Biyopsi yöntemleri içinde en travmatik, en pahalı, takibi en zor olan yöntemdir (71). Benign patolojilerde eş zamanlı tedavi olanağı sunmakla beraber GM olgularının sıklıkla malignite ile karışması ve ayrıca yeterli tedavi edilmediği takdirde nükslere davetiye çıkarması nedeni ile tanı amacıyla ilk sırada tercih edilmemelidir.

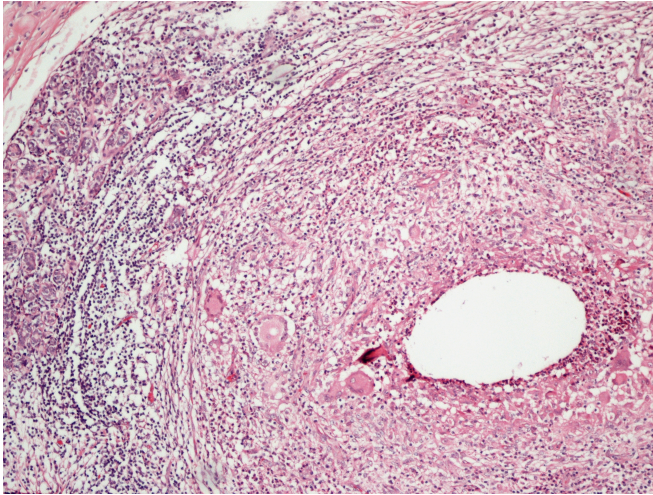
### *Patoloji*

Granülomatöz inflamasyon, kronik inflamatuvar reaksiyonun farklı bir paterni olup, aktive makrofajların fokal toplanması ile karakterizedir. Granülom; mikroskopik olarak epitelyal benzeri hücrelere transforme olan aktive makrofaj toplulukları ve çevresindeki mononükleer hücrelerin (lenfositler ve nadiren plazma hücreleri) oluşturduğu kronik inflamasyon odağıdır. Sıklıkla granülomun periferinde veya merkezinde epiteloid hücreler birleşerek dev hücreler oluşturur. Bu dev hücreler etyolojik faktöre göre değişkenlik gösterir, nukleusları periferde yerleşmiş Langhans tipi veya yabancı cisim tipi dev hücre şeklinde olabilir (73).

Histopatolojik incelemede izlenen granülomatöz inflamasyon bulguları, meme lobüllerine sınırlı, genellikle süpürasyonun da eşlik ettiği nekrotizan granülomlardır. Bu granülomlar, histiyositler, Langhans tipi dev hücreler, nötrofiller ve sayıca değişken olabilen lenfosit ve plazma hücrelerinden meydana gelir (*Resim 1a ve 1b*). Mikroapse formasyonu görülebilir (74).



**Resim 1a.** Meme lobülleri arasında izlenen perilobüler mastit odağında, epiteloid histiyositleri çevreleyen fibroblastlar ve lenfositler ile yabancı cisim tipi dev hücrelerden oluşan granülom yapısı görülüyor. HE, 100x



**Resim 1b.** Merkezinde granüler debris, çevresinde epiteloid histiyositler ile Langhans tipi dev hücreler, fibroblastlar ve çok sayıda lenfosit ile karışık nötrofil lökosit, eozinofil ve plazma hücreleri izlenen perilobüler granümatöz mastit odağı. HE, 100x

## Tedavi

İdiopatik granümatöz mastitin tedavisi konusunda üzerinde ortak karara varılabilmiş bir protokol bulunmamaktadır. Tedavi seçenekleri klinik izlemden radikal cerrahi rezeksiyona kadar geniş bir yelpazede ele alınmakla beraber optimal tedavi için tanımlanmış az sayıda algoritma vardır (3,75,76).

Birçok olguda İGM tanısı koyulmadan önce enfeksiyon bulgularının varlığı nedeniyle ampirik antibiyoterapi başlanmakta, apse eşlik eden olgularda da cerrahi drenaj yapılmaktadır (57). Histopatolojik inceleme sonrası granümatöz mastit saptanan olgularda esas tedaviye başlanmadan önce granümatöz mastit yapan tüberküloz başta olmak üzere fungal enfeksiyon, sarkoidoz gibi spesifik GM etkenleri mutlaka ekarte edilmelidir (75).

Lai ve arkadaşları yaptıkları çalışmada İGM tanısı ile takip ettikleri 8 olgunun 4'ünde ortalama 14,5 aylık sürede komplet rezolüsyon rapor etmişlerdir. Ancak bu olguların klinik bulguları hafif olan seçilmiş olgular olduklarını göz ardı etmemek gerekir (77).

Bugün İGM olgularında hastalığı kontrol altında tutmada en etkili yöntem olarak görülen sistemik steroid tedavisi ilk olarak 1980 yılında DeHertogh tarafından uygulanmıştır (78,79). Ancak steroid dozu ve süresi hakkında halihazırda bir standart bulunmamaktadır. Önceki çalışmalarda başlangıç dozu olarak günlük 60mg prednisolon 2-11 ay süreyle giderek azalan dozlarda önerilirken, günümüzde yapılan çalışmalarda daha düşük doz ve daha kısa süreli tedavi protokollerinin de tedavide etkin olduğu gösterilmiştir (76).

Kim ve arkadaşları, tedaviye dirençli olgularda metotreksat veya azatioprin gibi immünespresif ajanların tedaviye eklenebileceğini belirtmişlerdir (80). Bu konu ile ilgili olarak özellikle düşük doz metotreksat tedavisi (10-15mg/hafta) tedavi protokollerinde yer bulabilmektedir (4,75).

İdiopatik granümatöz mastit ilk tanımlandığı dönemde hastalıklı meme dokusunun eksizyonu standart tedavi olarak görülmüş, ancak cerrahi sonrası yara iyileşmesinde gecikme, insizyon hattında gelişen kronik akıntılı sinüsler ve erken dönemde görülen nüksler cerrahi tedavi üzerinde tekrar düşünme ihtiyacı yaratmıştır. Son zamanlardaki yayınlara göre, İGM tanısı koyulan ve klinik bulguları çok ciddi olmayan hastalarda başlangıç tedavisi olarak agresif cerrahi yaklaşımlardan



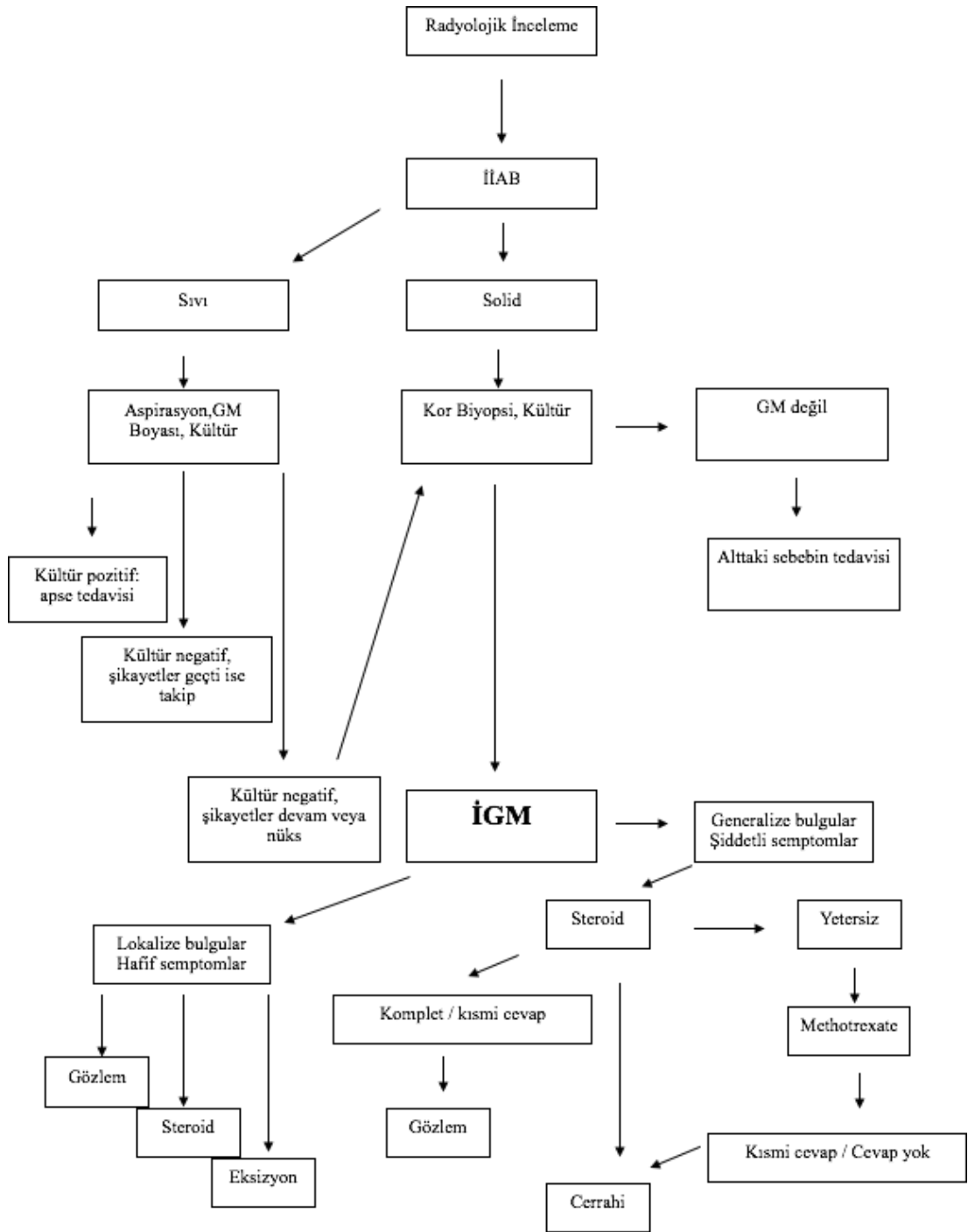
kaçınmak gereklidir **(49)**. Fakat medikal olarak hastalığın kontrol altına alınmadığı veya başlangıçtan itibaren ağır klinik bulgularla (tekrarlayan apse, fistül) seyreden ya da malignite ekarte edilemeyen olgularda cerrahi kaçınılmaz ve definitif tedavi yöntemi olarak kabul edilmektedir **(81)**.

İdiopatik GM tanısı almış olgularda seçilecek tedavi seçeneği ne olursa olsun, apse varlığında drenaj ve sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığında antibiyoterapi mutlaka protokole eklenmelidir **(3)**.

İdiopatik GM tedavisi ile ilgili Larsen ve arkadaşlarının çalışmasında önerdiği algoritma (*Şekil 1*) birçok çalışmada benimsenmiş ve küçük modifikasyonlarla yeniden aktarılmıştır **(75)**. Oran ve arkadaşları bu algoritmaya ek olarak İGM tanısı almış borderline olgularda cerrahi veya steroid tedavisini hastanın tercihine bırakmış, metotreksat tedavisini ise algoritmaya almamışlardır **(76)**.

Steroid tedavisi sonrası nüks %20-50, cerrahi tedavi sonrası ise %16-50 arasındadır **(82,83)**. Steroid tedavisi sonrası nükslerde aynı tedavinin tekrarlanması remisyon oranlarını arttırır **(51)**. Steroide dirençli olgularda metotreksatla tedavide %100'e varan remisyon oranlarından bahsedilmektedir **(80)**. Seçilmiş olgularda steroid tedavisi sonrası lezyonun sınırlanmasını takiben cerrahi eksizyon tedaviye eklenebilir. Ayrıca steroide dirençli olgularda izole edilemeyen atipik mikobakterilere yönelik anti-tüberküloz ilaçların; immüsupresif ilaçlar ve cerrahi öncesi denenmesi gerektiği konusunda olumlu sonuçlanan çalışmalar bulunmaktadır **(84-86)**.

Şekil 1. İGM’de Tedavi Algoritması



### 3. GEREÇ-YÖNTEM

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Patoloji Kliniği'nde Temmuz 2008 - Haziran 2013 tarihleri arasında tanısal amaçlı gönderilmiş olan meme biyopsi materyalinin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik inceleme sonucu granüloamatöz mastit tanısı koyulmuş olan olguların kayıtları ayrıntılı olarak değerlendirildi. Bu olgular içerisinde biyopsi yöntemi olarak İİAB kullanılmış olan ve/veya etyolojik faktör saptanmış olan olgular çalışma dışı bırakıldı. Yapılmış olan klinik, radyolojik ve biyokimyasal taramalarda memede granüloamatöz reaksiyonu açıklayacak herhangi bir etyolojik faktör saptanamayan, dolayısı ile idiopatik granüloamatöz mastit tanısı koyulmuş olan ve histopatolojik tanılarında eksizyonel, insizyonel veya kalın iğne biyopsi materyalleri kullanılan olgular çalışmaya dahil edildi.

Çalışma için hiçbir hastadan tanısal ya da araştırma amaçlı yeni biyopsi alınmadı. Alınmış olan biyopsi materyalleri üzerinden moleküler çalışmalarda kullanılmak üzere parafin bloklardan kesit alınarak, universal bir DNA primeri üzerinden prospektif olarak bakteri varlığının gösterilmesi amaçlandı.

Çalışmaya alınan olguların demografik verileri, yapılmış olan görüntüleme yöntemleri ve laboratuvar testleri, ayrıca klinik takipleri, tedavi yöntemleri ve sonuçları hastane otomasyon kayıtlarından elde edildi.

Çalışma için Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanlığı'ndan 28.11.2013 tarihli 71522473.050.01.04/101 sayılı numarası ile etik kurul onayı alınmıştır.

Moleküler çalışmalarda kullanılacak örneklerin temini için formalin fiksasyonlu parafin gömülü bloklardan 5µm x 6 parafin kesit (Shandon Finesse Manuel Mikrotom, Thermo, ABD) alındı. Bakteriyel kontaminasyonun önlenmesi için her çalışmada yeni bir mikrotom bıçağı kullanıldı. Ek olarak örnekler arasında mikrotom kaynaklı kontaminasyonların önlenmesi için değişken dalga boylu ultraviyole yöntemiyle (Zadro Nano UV Wand, China) sterilizasyon yapıldı.

Tüm kesitler deparafinize edilmek üzere etüvde bir gece bekletildi. 15 dakika içinde beş kez ksilenden geçirilmek suretiyle deparafinizasyona devam edildi. Daha sonra 20 dakika içinde üç farklı %99'luk etil alkol ve üç farklı %96'luk alkolden geçirilerek kesitler hidrate edildi. Distile suda beş dakika yıkandı.

### 3.1. Primer Çiftlerinin Tasarlanması

Yürütülen proje ile parafinize doku örneklerinde bakteri varlığı araştırılacak olup, kullanılacak primerler etken olabilecek tüm bakterileri kapsayacak şekilde tasarlandı. Genel bakteri varlığı ile ilişkili olarak Nadkarni ve arkadaşları (87) tarafından yapılan; *Bacteroides forsythus*, *Porphyromonas gingivalis*, *Prevotella melaninogenica*, *Cytophaga baltica*, *Campylobacter jejuni*, *Helicobacter pylori*, *Treponema denticola*, *Treponema pallidum*, *Leptothrix mobilis*, *Thiomicrospira denitrificans*, *Neisseria meningitidis*, *Actinobacillus actinomycetemcomitans*, *Haemophilus influenzae*, *Escherichia coli*, *Salmonella typhi*, *Vibrio cholerae*, *Coxiella burnetii*, *Legionella pneumophila*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Caulobacter vibrioides*, *Rhodospirillum rubrum*, *Nitrobacter winogradskyi*, *Wolbachia spp.*, *Myxococcus xanthus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Streptomyces coelicolor*, *Actinomyces odontolyticus*, *Bacillus subtilis*, *Staphylococcus aureus*, *Listeria monocytogenes*, *Enterococcus faecalis*, *Lactobacillus acidophilus*, *Streptococcus mutans*, *Clostridium botulinum*, *Peptostreptococcus micros*, *Veillonella dispar*, *Fusobacterium nucleatum*, *Chlamydia trachomatis* ve *Mycoplasma pneumoniae*'nin incelendiği çalışmada kullanılan primer temel alındı. Ek olarak bu çalışmada; *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Ureaplasma spp.* ve *Corynebacterium spp.* genomların 16S rDNA bölgelerinde bu primere uygunluğu allingment yapılarak kontrol edildi.

### 3.2. Parafine Gömülü Dokudan DNA İzolasyonu

Patoloji laboratuvarı arşivinden elde edilen parafinize doku örneklerinden DNA izolasyonu için FFPE ticari kiti (Qiagen, Almanya) kullanılmıştır. Ancak yapılan optimizasyon çalışmalarında en iyi sonucun kit protokolüne ilave edilen ek aşamalarla elde edildiği tespit edilmiş ve çalışma boyunca tüm DNA izolasyonları aşağıdaki, yeniden düzenlenmiş protokol esas alınarak gerçekleştirilmiştir:

- Total DNA izolasyonu için FFPE kesitler deoksiribonükleazdan arındırılmış 2.0 ml'lik tüpe alınmıştır. Üzerine 1.5 ml ksilen eklenmiştir. Kısa bir süreli bir hızlı karıştırma (vorteks) (IKA Minishaker, Amerika) işlemine tabii tutulmuştur.
- 37°C'de, 20 dk inkübasyon (BINDER, Almanya) gerçekleştirilir.
- İnkübasyonun ardından 8.000 rpm'de, 5 dk santrifüj edilir (Thermo, Microlite RF, Amerika). Çökme gerçekleşene kadar bu işleme devam edilir.
- İlk üç basamak tekrar edilir.
- 1.5 ml %100 EtOH (Merck, Almanya) eklenir ve kısa bir vortekslenir.
- Bu işlemin ardından, 37°C, 30 dk inkübe edilir.
- Gerçekleştirilen spinin ardından alkol uzaklaştırılır, önceki iki adım tekrarlanır.
- Alkol uzaklaştırılır ve pelletin oda ısısında 5-10 dk kuruması beklenir.
- Kuruyan pellete 240 µl PKD tamponu (Qiagen, Almanya) ve 10 µl Proteinaz K (Qiagen, Almanya) eklenir, iyice vortekslenir.
- 55°C'de 15 dk, ardından 80°C'de 15 dk ısı bloğunda (Techne, Amerika) bekletilir.

- 500 µl RBC tamponu (Qiagen, Almanya) eklenir.
- Lizat iyice karıştırılır ve gDNA eliminatör spin kolona aktarılır. 30 sn, 13.000 rpm'de santrifüj edilir.
- Kolon atılır, protokole alttaki sıvı ile devam edilir.
- 1200 µl %100 EtOH eklenir ve iyice pipetaj yapılır. Santrifüj edilmez.
- 700 µl örnek, +4°C'deki RNeasy Minelute spin kolona eklenir. 15 sn, 13.000 rpm'de santrifüj edilir. Altındaki sıvı atık kabına boşaltılır ve kolon aynı toplama tüpüne konulur.
- Bir üstteki adım, kalan örnek bitene kadar tekrarlanır. İşleme aynı toplama tüpü ile devam edilir.
- 500 µl RPE tamponu (Qiagen Mat.No: 1017974) kolona eklenir. 15 sn, 13.000 rpm'de santrifüj edilir (membran yıkanır). Sıvı atık kabına boşaltılır. Aynı toplama tüpü ile devam edilir.
- 500 µl RPE tamponu (yıkama tamponu) kolona eklenir. 2 dk, 13.000 rpm'de santrifüj edilir.
- Kolon yeni 2 ml'lik toplama tüpüne konulur. Kolonun kapağı açılır. En yüksek hızda 5 dk santrifüj edilir (membran kuruyana kadar devam edilir).
- Kolon 1.5 ml'lik tüpe konulur. 14-30 µl (20 µl) ribonükleazdan arındırılmış dH2O (Qiagen, Almanya), doğrudan kolona eklenir ve en yüksek hızda 1 dk santrifüj edilir.

### 3.3. DNA'nın kalite ve miktarının değerlendirilmesi

Nükleik asit analizlerinde, izole edilen nükleik asitin kalite ve miktarına bağlı olarak farklı sonuçlar elde edilebilmektedir. Nükleik asit miktar ve kalitesini belirlemede genellikle absorpsiyon temeline dayalı spektrofotometrik yöntemler kullanılmaktadır. Spektrofotometrik yöntemde kuartz tüpler kullanılarak örneklerin belli dalga boyunda ışığı absorbe etme dereceleri belirlenmektedir. Nükleik asitler, adenin rezidüleri aracılığıyla 260 nm dalga boyunda ışığı absorbe ederler. Örnekteki nükleik asit konsantrasyonunun miktarı, direkt olarak 260 nm dalga boyundaki ışığı emme derecesi ile ilişkili olarak hesaplanabilmektedir (Absorpsiyon değerleri = A<sub>260</sub>) Bir optik dansite (OD) 260 nm'de; çift iplikli DNA için 50 µg/ml, tek iplikli DNA için 33 µg/ml'dir (absorpsiyon sabiti).

Çift iplikçikli DNA için miktar tayini; DNA(µg/ml) = 260 nm'deki OD (absorbans değeri =A<sub>260</sub>) x sulandırma oranı x 50 (absorpsiyon sabiti) şeklinde hesaplanır.

Spektrofotometrik ölçümde nükleik asitin miktarı dışında kalite ve saflığını belirlemek de mümkündür. DNA 260 nm, protein 280 nm dalga boylarında pik yapmaktadır. Saflaştırılmış DNA için A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub> oranı 1,6-2,0 olmalıdır. İzole edilen örnekte protein kontaminasyonu var ise 280 nm'deki değerde artış olmakta ve A<sub>260</sub>/A<sub>280</sub> oranı azalmaktadır. Dolayısıyla A<sub>260</sub> /A<sub>280</sub> oranı belirlenen sınırlar arasında değilse izole edilen nükleik asit yeterli saflıkta değildir ve izolasyon prosedüründe protein uzaklaştırma basamağı tekrarlanmalıdır. Bu oran 2'den daha yüksek ise izole edilen DNA'nın RNA ile kontamine olduğunu düşündürür. Bu durumda ribonükleaz ile kontamine RNA uzaklaştırılmalıdır.

PCR çalışmaları için ne kadar saf ve yüksek molekül ağırlıklı DNA izole edilebilirse bantların belirginliği ve üretilebilirliği o derece artmaktadır. Bu doğrultuda çalışmamız kapsamında her iki yöntemle gerçekleştirilen izolasyon çalışmaları sonucunda elde edilen nükleik asitler spektrofotometrik yöntemlerle kalite ve saflık bakımından incelenmiştir.

Elde edilen DNA'larla iki aşamalı olarak moleküler çalışmalara geçilmiştir. Birinci aşamada konvansiyonel PCR ile optimizasyon çalışmaları ikinci aşamada Real Time PCR (qPCR) yapılmıştır.

### **3.4. Konvansiyonel PCR çalışmaları**

#### **3.4.1. Pozitif kontrol olarak kullanılacak olan *Escherichia coli* ATCC 25922 için optimizasyon**

Amplifikasyon aşaması kontaminasyonun önlenmesi amacıyla izolasyon odasından farklı bir odada gerçekleştirilmiştir. Ayrıca çalışmaya başlamadan önce tüm yüzey %10 hipokloridli su ile silinerek temizlenmiştir.

Çalışma şu şekilde yapılmıştır:

Amplifikasyon için kullanılacak buffer, MgCl<sub>2</sub>, dNTP, F ve R primerler ve genomik DNA'lar -20°C'lik derin dondurucudan çıkarılmış, Taq DNA polimeraz ve tüm PCR bileşenleri çalışma anına kadar soğuk metal blok üzerinde bekletilmiştir.

Çalışılacak örnek, pozitif kontrol ve negatif kontrol sayısı kadar PCR amplifikasyon MasterMixi tüpteki son volüm 25µl olacak şekilde, *Tablo 4*'de belirtildiği gibi steril ependorf tüpünde hazırlanmıştır.

Numaralandırılarak metal blok üzerine sıralanan 0,2µl'lik PCR tüplerine hazırlanan MasterMixden 24'er µl dağıtılmıştır. Suşlardan izole edilen DNA'lardan ve pozitif kontrol DNA'sından 1'er µl dağıtılırken negatif kontrol için 1 µl distile su kullanılmıştır.

Ağızları sıkıca kapatılan tüpler thermal cycler cihazına (Techne, ABD) yüklenmiş ve program basamakları aşağıdaki gibi ayarlanıp 40 siklus uygulanarak çoğaltılmıştır. Çalışmalar: Ön ısıtma, 92°C'de 6 dakika; Denaturasyon, 92°C'de 1 dakika; Tutunma, 55°C'de 1 dakika (Gradyent; en uygun ısı aralığını saptayabilmek için;



5°C, 6°C, 8°C ve 10°C’de farklı düzeylerde çoklu PCR yöntemi uygulanmıştır); Uzama, 72°C’de 1 dakika; Final, 72°C’de 10 dakika olarak gerçekleştirilmiştir. Reaksiyon sona erdikten sonra PCR ürünleri agaroz jele yüklenmek üzere cihazın içinden alınmıştır.

**Tablo 4.** Amplifikasyon için kullanılan bileşenler

<b>Bileşenler</b>	<b>Miktar*</b>
10X PCR Buffer	2,5 µl
25 mM MgCl <sub>2</sub>	1,5 µl
10 mM dNTP mixi	1 µl
UNI F primer (5’-TCC TAC GGG AGG CAG CAG-3’)*	0,5 µl (20pM/µl)
UNI R primer (5’- GGA CTA CNA GGG TAT CNA-3’)**	0,5 µl (20pM/µl)
Taq DNA polimeraz	0,25 µl
Genomik DNA	1 µl
Steril distile su	17,75 µl
<b>Toplam hacim</b>	<b>25 µl</b>

\*Nadkarni ve arkadaşlarının kullandığı üniversal Forward primeri

\*\*Bu çalışmada tasarlanan üniversal Revers primeri

### 3.4.2. Jel elektroforez çalışmaları

Konvansiyonel PCR çalışmaları sonucunda oluşan ürünler agaroz jel elektroforezde incelenmiştir. Bunun için %1’lik agaroz jel kullanılmıştır. % 1’lik jel hazırlamak için;

- Hassas tartıda (GF 6100, Japonya) 1g agaroz (Sigma, ABD) tartılıp 250 ml’lik erlen şişe içerisine konulmuştur.

- Dereceli mezürle 100ml 1XTBE (Tris-Borik-Asit-EDTA, Fermentas, ABD) buffer ölçülerek şişenin içerisindeki agarozun üzerine ilave edilerek karıştırılır.
- Mikrodalga fırında yaklaşık 3-5 dakika kaynatılan karışımın biraz soğuması beklenirken yatay jel elektroforez tablasının içerisine yükleme kuyucuklarını oluşturacak şekilde taraklar düzgünce yerleştirilmiştir.
- Sıvı haldeki karışım jel tablasının içerisine yavaşça, kabarcık bırakmayacak şekilde dökülmüş ve 25-30 dakika soğumaya bırakılmıştır.
- Katılaştıran jel içerisinden taraklar çıkartılarak, 250ml 1XTBE tampon içeren elektroforez tankının (Thermo minicell, Electrophoretic Gel System, ABD) içerisine dikkatlice yerleştirilmiştir.
- Çoğaltılan PCR ürünlerinden 10'ar µl alınıp üzerlerine 2'şer µl 6x elektroforez yükleme boyası (Orange G, Zeydanlı, Türkiye) eklenerek karıştırılmıştır.
- Oluşturulan karışımdan 10µl alınarak donmuş olan jeldeki kuyucuklara yüklenmiş ve kuyucukların dibine düşmesi sağlanmıştır.
- Jele marker ve örneklerin yüklemesi yapıldıktan sonra elektroforez tankının (Thermo minicell, Electrophoretic Gel System, ABD) kapağı kapatılıp elektrotlar bağlanmış ve güç kaynağına (Thermo EC, ABD) bağlanarak 100 V'luk akımda 30-60 dakika yürütülmüştür.
- Sürenin sonunda jel dikkatli bir şekilde, içerisinde Etidyum Bromür (Sigma, ABD) bulunan, ışık geçirmeyen ağzı kapalı bir kabın içerisine 15 dakika boyanmaya bırakılmıştır.
- Boyanan jel transluminatör cihazındaki (Herolab UVT, Almanya) uygun odacığa yerleştirilerek ultraviyole ışık altında incelenmiştir.

- PCR sonucu oluşan ürünler, marker (Fermentas 1kb ladder) ile karşılaştırılarak incelenmiştir. Yaklaşık 245bp'lik bant oluşumu bakteri varlığı için gösterge kabul edilmiştir.

- Oluşan bantlar Jel görüntüleme sisteminde (Kodak EDAS, USA) görüntülenerek kayıt altına alınmıştır.

## 4. BULGULAR

Temmuz 2008 - Haziran 2013 tarihleri arasında tanısal amaçlı gönderilmiş olan 982 olgunun meme biyopsi materyalinin sonuçları retrospektif olarak incelendi. Histopatolojik inceleme sonucu granülatöz mastit tanısı koyulmuş olan 51 olgunun kayıtları ayrıntılı olarak değerlendirildi. Bu olgular içerisinde biyopsi yöntemi olarak İİAB kullanılmış olan iki olgu ve etyolojik faktör saptanmış olan dört olgu (iki olguda tüberküloz, iki olguda sarkoidoz) çalışma dışı bırakıldı. Yapılmış olan klinik, radyolojik ve biyokimyasal taramalarda memede granülatöz reaksiyonu açıklayacak herhangi bir etyolojik faktör saptanamayan, dolayısı ile idiyatik granülatöz mastit tanısı koyulmuş olan ve histopatolojik tanılarında eksizyonel, insizyonel veya kalın iğne biyopsi materyalleri kullanılan 45 olgu çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dahil edilen 45 olgunun hepsi kadındı ve yaş ortalaması 35,4(19-65) olarak bulundu. Yirmibir olguda sağ memede, 22 olguda sol memede, 2 olguda ise bilateral tutulum saptandı. Kadranlara göre değerlendirmede ise 19 olguda üst dış kadran, 9 olguda alt dış kadran, 6 olguda üst iç kadran, 6 olguda alt iç kadran, 4 olguda santral, 3 olguda tüm meme tutulumu gözlemlendi.

Tercih edilen biyopsi yöntemleri 20 olguda eksizyonel biyopsi, 14 olguda insizyonel biyopsi, 11 olguda ise kalın iğne biyopsisi şeklindeydi.

En sık başvuru şikayetlerinin memede şişlik (%88,8) ve ağrı (%82,2) olduğu belirlendi. Olguların 25 (%55,5)'inde meme cildinde fistül ağızları ve bu fistül ağızlarından akıntı şikayeti mevcuttu. Şikayet süreleri değişken olmakla beraber ortalama 27,4 gün idi (7 gün-6 ay). Olguların 4'ünde daha önce gebelik hikayesi yok iken (%8,8), 11 olguda 1 gebelik, 17 olguda 2 gebelik, 10 olguda 3 gebelik, 3 olguda ise 3'ün üzerinde gebelik hikayesi mevcuttu. İki olguda canlı doğum hikayesi olmasına rağmen emzirme hikayesi yoktu. Bu iki olgu dışında canlı doğum yapmış olan bütün olgularda ortalama 9,5 ay (3-21) emzirme hikayesi mevcuttu. İlginç bir gözlem olarak en az bir sefer canlı doğum yapmış ve emzirme hikayesi olan 6 olguda (%15,3) hastalık bulgularının olmadığı dönemde bebeklerin daha sonradan İGM

gelişecek olan memeyi emmedikleri belirlendi. Oniki olguda (%26,6) OKS, 11 olguda (%24,4) ise sigara kullanım hikayesi mevcuttu.

Fizik muayenede 20 olguda ele gelen kitle, 25 olguda deri lezyonları (fistül, inflamasyon bulguları) birincil bulgulardı. Olguların da 11'inde (%24,4) birden çok fistül ağzı olduğu saptandı.

Görüntüleme yöntemleri olarak 40 yaş üzerindeki 11 olguda mamografi ile USG beraber yapılmıştı. Kırk yaş altındaki olgularda USG ilk tercih edilen yöntemdi. Ciltte yaygın inflamasyon bulguları olan 11 olguda ayrıca MRI uygulanmıştı.

Mamografik olarak; 7 olguda (%63,3) irregüler, sınırları iyi ayırt edilemeyen kitle, 3 olguda (%27,2) sınırları belirgin olmayan fokal asimetric dansite, 1 olguda (%9,0) ise diffüz artmış dansite saptandı. Ayrıca 6 olguda (%54,5) meme cildinde çekintiler olduğu ve 3 olguda (%27,2) belirgin aksiller lenf nodlarının olduğu görüldü. Olguların hiçbirinde mikrokalsifikasyon saptanmadı.

Ultrasonografik olarak multipl tübüler uzantıları olan irregüler hipoekoik kitleler, apse kavimleri ve fistül traktları en sık saptanan bulgulardı. Ayrıca 4 olguda (%8,8) benign karakterli aksiller lenfadenopati saptandı. Doppler inceleme yapılmış olan 4 olguda (%8,8) arteriyel ve venöz vaskülerite artışı belirlendi. USG ile ölçülen lezyonların çapı 2 ile 13 cm arasında değişmekte idi.

MRI'da en önemli bulgu kitle formasyonu eşlik etsin veya etmesin, T1A sekanslarda hipointens, T2A sekanslarda hiperintens fokal ya da diffüz sinyal artışıydı. Dinamik MRI incelemelerinde heterojen tübüler kontrastlanma, apsenin halkasal kontrastlanması, ciltte kontrast tutulumu ve parankimal infiltrasyon saptanan ortak bulgulardı. Ayrıca 5 olguda (%54,4) benign karakterli aksiller lenf nodları mevcuttu.

Bütün olgularda PA-AC grafisi, tüberkülin deri testi, doku örneğinde tüberküloz, mantar ve standart bakteri kültürleri, ayrıca doku örneklerinden tüberküloz PCR tetkikleri çalışılmıştı. Çalışmaya dahil olan olguların hiçbirinde bu tetkikler sonucunda spesifik granümatöz mastit saptanmamıştı.

Memede inflamasyon bulguları ile başvuran bütün olgulara başlangıçta ortalama 14 gün (7-28) antibiyotik tedavisi ve antiinflamatuvar tedavi uygulanmıştı. Apse eşlik eden olgularda cerrahi drenaj veya görüntüleme eşliğinde perkutan drenaj işlemleri gerçekleştirilmişti. İdiopatik granümatöz mastit tanısı konulan olguların 20'sine cerrahi tedavi, 25'ine steroid tedavisi uygulanmıştı. Cerrahi tedavi uygulanan iki olguda, steroid tedavisi uygulanan üç olguda takipte nüks geliştiği görüldü. Nüks gelişen olguların hepsinde steroid tedavisinin tercih edilmiş olduğu, takip sırasında karşı memede granümatöz mastit geliştiği görülen bir olguda ise steroid tedavisi uygulandığı saptandı.

#### **4.1. Örneklerden Elde Edilen Nükleik Asit Miktarları**

Çalışmada patoloji laboratuvarı arşivinde bulunan 45 örnekten izole edilen nükleik asit miktarları PCR çalışmaları için yeterli kalitede bulunmuştur. Örneklerin nanodrop ölçümlerinde 230nm için 4,194; 260nm için 4,127; 280nm için 2,095; 260/230nm için 1,003; 260/280nm için 2,054; DNA için 165,95ng/ul ortalama değerleri hesaplanmıştır.

Yapılan hesaplamalar doğrultusunda PCR için gerekli olan nükleik asit miktarları reaksiyon tüpünün içerisine konmuştur. Nükleik asit kalite ve miktarları *Tablo 5*'te özetlenmiştir.

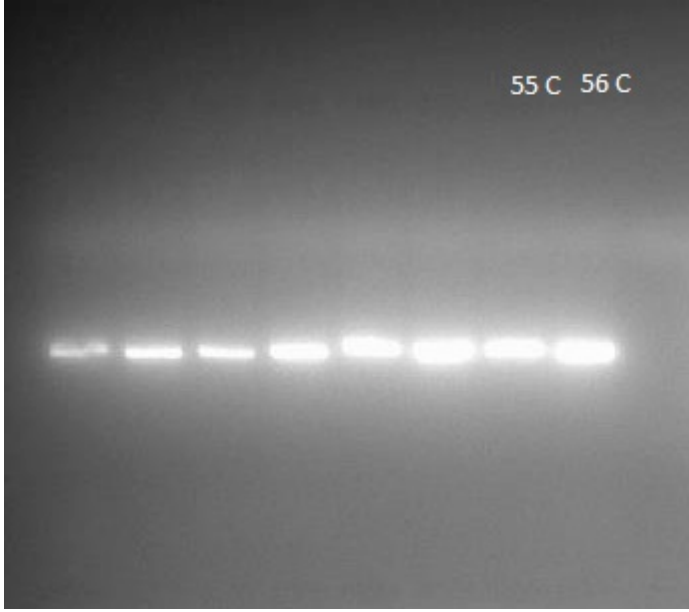
Çalışmamızda 12, 20 ve 44 numaralı örneklerden elde edilen nükleik asit kalitesi düşük olmasına rağmen DNA miktarları yeterli olduğu için çalışma kapsamında değerlendirilmesi uygun bulunmuştur.

**Tablo 5: Nükleik Asit Kalite ve Miktarları**

Örnek no	230 nm	260 nm	280 nm	260/230nm	260/280 nm	DNA (ng/ul)
1	3,41	2,55	0,97	0,75	2,62	102,15
2	3,38	2,56	1,03	0,76	2,49	102,20
3	3,62	3,09	1,16	0,86	2,67	123,65
4	5,42	5,83	2,73	1,08	2,13	233,37
5	5,08	5,05	2,26	0,99	2,24	201,81
6	4,76	3,20	1,43	0,67	2,25	128,02
7	4,65	3,30	1,58	0,71	2,09	131,92
8	6,44	6,63	3,54	1,03	1,87	265,36
9	4,97	3,41	1,58	0,69	2,16	136,43
10	2,62	1,61	0,59	0,61	2,73	64,46
11	3,20	2,08	0,82	0,65	2,53	83,01
12	0,63	0,86	0,51	1,36	1,68	45,47
13	2,33	2,47	1,22	1,04	1,98	97,06
14	6,52	6,02	3,33	0,92	1,81	240,93
15	4,98	4,06	1,93	0,86	2,10	162,46
16	5,72	7,09	3,33	1,24	2,13	283,43
17	1,93	1,65	0,72	0,86	2,29	66,07
18	6,58	7,40	3,70	1,13	2,01	296,12
19	0,82	1,16	0,61	1,41	1,92	49,35
20	8,93	10,13	6,75	1,14	1,50	405,31
21	0,44	0,59	0,31	1,34	1,91	23,56
22	4,77	3,48	1,80	0,73	1,93	138,71
23	0,96	1,06	0,54	1,11	1,96	49,52
24	0,76	1,09	0,59	1,44	1,85	42,39
25	2,33	2,48	1,22	1,05	1,97	97,06
26	3,69	3,27	1,42	0,88	2,27	129,06
27	6,52	6,02	3,33	0,92	1,81	240,93
28	6,29	6,08	3,14	0,97	1,94	243,07
29	5,44	5,69	2,94	1,05	1,93	227,62
30	4,77	3,47	1,80	0,73	1,93	138,72
31	6,48	7,31	3,78	1,13	1,94	292,36
32	4,76	3,20	1,43	0,67	2,25	128,02
33	3,66	3,23	1,42	0,88	2,27	129,06
34	4,64	4,37	2,07	0,94	2,11	174,88
35	7,16	8,47	4,44	1,18	1,91	338,87
36	7,50	8,12	4,36	1,08	1,86	324,89
37	11,25	15,33	8,33	1,36	1,84	613,22
38	0,72	1,06	0,58	1,47	1,83	51,35
39	2,35	2,43	1,21	1,07	1,98	97,06
40	6,52	6,02	3,33	0,92	1,81	240,93
41	1,93	1,65	0,72	0,86	2,29	66,07
42	6,58	7,40	3,70	1,13	2,00	296,13
43	0,94	1,02	0,52	1,09	1,91	48,51
44	0,77	1,11	0,69	1,34	1,75	40,39
45	1,53	1,65	0,82	1,05	2,01	77,16
<b>Ortalama</b>	<b>4,194</b>	<b>4,127</b>	<b>2,095</b>	<b>1,003</b>	<b>2,054</b>	<b>165,95</b>
<b>E. coli ATCC 8738</b>	<b>8,60</b>	<b>10,08</b>	<b>5,47</b>	<b>1,172</b>	<b>1,843</b>	<b>403,37</b>

## 4.2. PCR Optimizasyonu

Yapılan konvansiyonel PCR çalışmalarında *Escherichia coli* ATCC 25922 izolatu için en iyi bant 55°C'de elde edilmiştir. Bu yüzden bütün PCR çalışmalarında bu değer PCR protokolünde bağlanma sıcaklığı 55°C alınmıştır (Resim 2).



**Resim 2:** Optimizasyon çalışmalarında *E. coli* ATCC 25922 izolatu için elde edilen jel görüntüsü

Çalışmalar her örnek için 3 kez tekrarlanmış; *B. forsythus*, *P. gingivalis*, *P. melaninogenica*, *C. baltica*, *C. jejuni*, *H. pylori*, *T. denticola*, *T. pallidum*, *L.mobilis*, *T. denitrificans*, *N. meningitidis*, *A. actinomycetemcomitans*, *H. influenzae*, *E. coli*, *S. typhi*, *V. cholerae*, *C. burnetii*, *L. pneumophila*, *P. aeruginosa*, *C. vibrioides*, *R. rubrum*, *N. winogradskyi*, *Wolbachia spp.*, *M. xanthus*, *M. tuberculosis*, *S. coelicolor*, *A. odontolyticus*, *B. subtilis*, *S. aureus*, *L. monocytogenes*, *E. faecalis*, *L. acidophilus*, *S. mutans*, *C. botulinum*, *P. micros*, *V. dispar*, *F. nucleatum*, *C. Trachomatis*, *M. pneumoniae*, *Enterobacter spp.*, *Klebsiella spp.*, *Ureaplasma spp.* ve *Corynebacterium spp.* için tasarlanan universal primerle pozitiflik saptanamamıştır.



Ancak yapılan her 3 çalışmada da standart izolat olarak kullanılan E. Coli ATCC 25922 pozitif saptanmıştır.

## 5. TARTIŞMA

İdiopatik granülomatöz mastit yaklaşık 40 yıl önce klinik ve patolojik olarak tanımlanmış benign bir meme hastalığıdır. Tanımlandığı zamandan günümüze kadar İGM olgu sayısı ve cerrahi literatürdeki yayınların hızla artmış olmasına rağmen henüz etyolojik olarak kesin bir tanımlama yapılamamış, dolayısı ile tedavi konusunda standart bir algoritma sağlanamamıştır. Benign bir hastalık olmasına rağmen üzerinde bu kadar durulmasının nedeni, meme kanserini taklit edebilen her türlü klinik bulgu ile başvurunun olabilmesi, klinik olarak kronikleşme ve nüks etme olasılığının yüksek olması, netice itibariyle etkilenen bireylerde hayat kalitesini olumsuz yönde etkileyen bir hastalık olmasından kaynaklanmaktadır.

Etyolojiye yönelik yapılan değerlendirmelerde birçok etken suçlanmış ancak kesin bir sonuca ulaşılamamıştır.

İdiopatik GM ile ilgili olarak PubMed veri tabanı üzerinden “idiopatik granülomatöz mastit”, “granülomatöz lobüler mastit” ve “granülomatöz mastit” kelimelerini aratarak insan çalışmalarında iki yüze yakın makaleye ulaşılabilmektedir. Etnik köken üzerine bir fikir edinmek adına, bu makalelerin yazarlarının çalıştıkları merkezlerin konumu üzerinden yapılan değerlendirmenin vakaların dağılımı hakkında kabaca bir bilgi verebileceği düşünülebilir. Bu çalışmaların çoğu olgu sunumu şeklinde olmakla beraber daha geniş vaka serilerinin sıklıkla Akdeniz Bölgesi ve Asya’daki gelişmekte olan ülkelerden çıktığı görülmektedir. Bazı yazarlar tanısı konulamamış tüberküloz olgularının bu duruma sebep olabileceğini düşünmektedirler (57,88-90).

Etnik köken üzerine ABD’de yapılan bir değerlendirme olan 2009’da CDC(Centers for Disease Control and Prevention)’nin MMWR(Morbidity and Mortality Weekly Report)’da yayınlanan raporunda 2006-2008 yılları arasında İndiana’da 7 olgu saptandığı bildirilmiş ve bu olguların 6’sının Meksika doğumlu ve İspanya kökenli olduğu saptanmıştır. Raporda bu serinin ABD’de bildirilen en geniş vaka serisi

olduğu bildirilmiştir **(91)**. Gautier ve arkadaşlarının Kanada’da yaptıkları 11 olgudan oluşan çalışmalarında 3 olgunun Fransız asıllı Kanadalı, 2 olgunun İngiliz asıllı Kanadalı, 2 olgunun Latin Amerikalı, 2 olgunun Arap ve 1 olgunun Rus olduğunu belirtmişlerdir **(57)**. Bunların yanında Omranipour ve arkadaşları İran’dan 43 olguluk, Bani-Hani ve arkadaşları Ürdün’den 24 olguluk, Baslaim ve arkadaşları Suudi Arabistan’dan 20 olguluk seriler bildirmişlerlerdir **(7,49,92)**. Türkiye’den ise kabaca bakıldığında bile farklı zamanlarda yüksek sayılarda olgular içeren seriler yayımlandığı görülmektedir (Asoğlu ve arkadaşları 18, Özel ve arkadaşları 8, Gürleyik ve arkadaşları 19, Oran ve arkadaşları 46 olgu) **(76,81,93,94)**. Çalışmamızda İGM tanısı koyulan 47 olgu içerisinde 45 olgu değerlendirilmiş olup bütün olgular Sakarya ilinde yaşamaktaydı. Olguların etnik kökenleri ve ne kadar süredir aynı ilde yaşadıkları ayrıntılı olarak değerlendirilmemişti.

İdiopatik GM’in genellikle 50 yaş altında görülmesi ve sıklıkla yakın zamanda bir doğum veya emzirme hikayesinin olması etyolojide bu faktörlerin suçlanmasına sebep olmuştur. Patofizyolojide bu süreçlerdeki hormon değişiklikleri, sekresyon ve inflamasyon sürecinin etkili olduğu düşünülmektedir **(66,81,95-101)**. Bani-Hani ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 24 olgu içerisinde 4 olguda aktif gebelik, 4 olguda 6 ay içerisinde doğum ve emzirme hikayesi olduğu saptanmış ve sadece 2 olguda daha önce gebelik hikayesi olmadığı belirtilmiştir **(49)**. Baslaim ve arkadaşlarının çalışmasında da bütün olgularda gebelik ve emzirme hikayesi mevcutken 2 olgunun aktif emzirdiği, 1 olgunun da aktif gebeliği olduğu gözlenmiştir **(7)**. Benzer şekilde Gürleyik ve arkadaşlarının çalışmasında 19 olgunun 4’ünde aktif emzirme, diğer 15 olgunun hepsinde de daha önce emzirme hikayesi olduğu saptanmıştır **(93)**. Ayrıca Oran ve arkadaşlarının çalışmasında 46 olgu içinde sadece 3 olgunun nullipar olduğu belirtilmiştir **(76)**. Gautier ve arkadaşlarının 11 olgudan oluşan serilerinde erkek olan bir olgu haricinde bütün olguların 5 yıl içerisinde doğum ve laktasyon hikayesi olduğunun altı çizilmiştir **(57)**.

Çalışmamızda olguların yaş ortalaması 35,4 (19-65) olarak saptandı. Dört olguda daha önce gebelik hikayesi yok iken, iki olguda gebelik hikayesi olmasına rağmen emzirme hikayesi yoktu. Ayrıca iki olgu postmenapozal dönemde tanı almıştı.

Literatürde belirtilen çalışmaların hemen hepsinde doğum hikayesi olmakla beraber bir çok çalışmada doğumun zamanı hakkında bir açıklamada bulunulmamıştır. Bizim düşüncemize göre; bir reproduktif çağ hastalığı olan İGM olgularında doğum ve emzirme hikayesinin olması, tüm toplumlarda zaten gebeliklerin büyük çoğunluğunun 20-40 yaşları arasında gerçekleştiği gerçeği göz önüne alınırsa, zaten beklenen bir durumdur. Ayrıca literatürde 1 erkek olgunun yanı sıra, 11 yaşından 83 yaşına kadar geniş bir yaş yelpazesinde saptanan olgular etyolojide sadece gebelik, doğum ve emzirmenin sorumlu tutulmasını zorlaştırmaktadır **(5,49,57)**.

Oral kontraseptiflerin de memede sekresyonu arttırarak etyolojide bir faktör olabileceği düşünülmüştür **(55)**. Ancak yapılan çalışmalarda OKS ile İGM arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır. Oran ve arkadaşlarının çalışmasında 10 olguda (46/10, %21,7), Gürleyik ve arkadaşlarının çalışmasında 8 olguda (19/8, %42,1), Al-Khaffaf ve arkadaşlarının çalışmasında 5 olguda (18/5, %27,7) OKS kullanım hikayesi saptanmıştır **(76,93,95)**. Buna karşılık Baslaim ve arkadaşları 20 olgunun hiç birinde OKS hikayesinin olmadığını bildirmişlerdir **(7)**. Bani-Hani ve arkadaşlarının 24 olgudan; Asoğlu ve arkadaşlarının ise 18 olgudan oluşan serilerinde ise ancak ikişer olguda (%8.3 ve %11.1) OKS kullanım hikayesi saptanmıştır **(49,81)**. Çalışmamızda 45 olgunun 12'sinde (%26,6) OKS kullanım hikayesi mevcuttu.

Patogeneizde diğer hormon bozukluklarında olduğu gibi hiperprolaktineminin de sekresyon teorisi üzerinden gidilerek sorumlu olabileceği düşünülmüştür **(55,58,59)**. Rowe 1984'de yaptığı olgu sunumunda; bir İGM olgusunda eş zamanlı prolaktinoma saptamıştır **(58)**. Ancak daha sonra yapılan çalışmalarda prolaktin seviyeleri üzerine ayrıntılı bir yaklaşımda bulunulmamıştır. Bani-Hani ve arkadaşlarının çalışmasında 24 olgu içerisinde 7 olgunun prolaktin seviyelerine bakılmış, 1 olguda yüksek olduğu gözlenmiştir **(49)**. Erhan ve arkadaşları 18 olgudan oluşan serilerinde 3 olguda (16%) rekürrens geliştiğini ve bu hastaların 2'sinde hiperprolaktinemi saptadıklarını bildirmişlerdir **(53)**. Bizim olgularımızın hiçbirinde prolaktin seviyeleri çalışılmamıştı.

Sigara etyolojide suçlanan faktörlerden biri olmakla beraber İGM ile arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır. Asoğlu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada 18 olgunun 14'ünde (%77,8) sigara hikayesi olmakla beraber, Baslaim ve arkadaşlarının çalışmasında 20 olgunun hiçbirinde sigara hikayesinin olmadığı bildirilmiştir (**7,81**). Ayrıca sigara kullanım oranını Oran ve arkadaşları %34,8; Al-Khaffaf ve arkadaşları %16,7; Özel ve arkadaşları ise %50 olarak bildirmişlerdir (**76,94,95**). Çalışmamızda 45 olgunun 11'inde (%24,4) sigara hikayesi saptandı.

Günümüzde İGM'nin otoimmün temellere dayandığına dair teori üzerinde oldukça fazla durulmaktadır. Literatürde steroid ve immünsupresif tedavilere iyi yanıt vermesi, cerrahi tedavi sonrası rekürrens görülen hastaların steroid tedavisine iyi yanıt vermesi, eritema nodozum veya artrit gibi meme dışı tutulumların eşlik ettiği hastaların bildirilmesi ve immünohistokimyasal çalışmalarda T-lenfosit baskınlığının gösterilmesi otoimmünite hipotezini destekleyen bulgular olarak belirtilmektedir (**6,47,48,54-57**). Özel ve arkadaşlarının 8 olgudan oluşan çalışmasında 6 olguda romatoid faktör (RF), 2 olguda ise antinükleer antikor (ANA) ve anti-double stranded DNA (anti-dsDNA) pozitif bulunmuştur (**94**). Bu çalışmada tüm olguların tedavisinde cerrahi tercih edilirken RF, ANA ve anti-dsDNA pozitif olan 2 olguda rekürrens geliştiği ve bu olgularda steroid tedavisi ile olumlu yanıt alındığı bildirilmiştir. Erhan ve arkadaşlarının çalışmasında 18 olgunun 14'ünde immünohistokimyasal değerlendirmelerde T-hücre hakimiyeti görülmüş, bu da duktal hasara karşı reaktif T-hücre aracılı inflamasyon ile sentrilobüler granülomlarla seyreden otoimmün kökenli bir patofizyolojik sonuç olarak yorumlanmıştır (**53**). Ayrıca literatürde 2 olguda eritema nodosum, 1 olguda eritema nodosum ve artrit, 1 olguda Weber-Christian Hastalığı, 1 olguda Sjögren Sendromu ile İGM birlikteliği bildirilmiştir (**102-105**). Ancak literatürün geneline bakıldığında otoimmün hastalık eşlik eden olguların tüm olgular içerisinde oldukça az bir kısmı oluşturduğu görülmektedir. Otoimmün hipotezi destekleyen bu şekildeki yayınlara tezat olarak otoimmün bozukluklarda kullanılan ANA ve RF gibi klasik serolojik testler İGM hastalarında farklı sonuçlar vermektedir. Asoğlu ve arkadaşlarının 18 olgudan oluşan serilerinde ANA ve RF bütün olgularda negatif bulunmuştur (**81**). Kliniğimizde İGM etyolojisindeki otoimmünite teorisini araştırdığımız ve 26 hastada ANA ve ekstrakte

edilebilir nükleer antijen antikor (ENA) düzeylerini değerlendirdiğimiz çalışmamızda otoimmünite teorisini destekleyecek bir sonuca ulaşamadı **(106)**.

Çalışmamızın esas amacını oluşturan mikrobiyolojik ajanların etyolojideki yerini araştırmak üzere de literatürde çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Bu çalışmalar içerisinde en çok *Corynebacterium* ailesi üzerine yoğunlaştığı görülmektedir.

Memenin normal endojen bakteri florası deri florası ile benzerdir. Baskın organizmalar Koagülaz Negatif Streptokoklar, *Propionibacterium* türleri ve *Corynebacterium*'dur. Bu, meme başı sekresyonlarından yapılan kültürler ve redüksiyon mamoplasti sırasında alınan meme dokusu kültürlerinde ispatlanmıştır **(107)**. Duktal sistem yoluyla bu bakterilerin ciltten meme dokusunda daha derine gidebildikleri düşünülmektedir **(56)**.

*Corynebacterium*'un sığırlarda mastit etkeni olduğu bilinmektedir. Ancak bu bakterinin insanda patojen olması beklenen bir durum değildir **(56)**. Taylor ve arkadaşlarının 2003 yılında yayınladıkları çalışmada 34 İGM olgusunda *Corynebacterium* tanımlamasıyla gözler bu bakteriye çevrilmiştir **(108)**.

*Corynebacterium* deri florasının bir üyesi olan gram pozitif basillerdir ve bu organizmaların enfeksiyon, kolonizasyon veya kontaminasyon oluşturduğunu ayırt etmek zordur **(109)**. Ayırt etmedeki bu zorluğa rağmen apse içeriğinde pür veya baskın  $>10^4$  CFU/ml *Corynebacterium* türleri saptamak anlamlıdır **(110)**. Funke ve arkadaşlarının çalışmasında gönderilen bir spesmende polimorfonükleer lökositlere eşlik eden gram pozitif basil varlığında veya normalde steril olması gereken bir dokuda *Corynebacterium* varlığınının saptanması halinde bu bakterinin olası etken olabileceği belirtilmiştir **(60)**.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda GM olgularında 4 çeşit *Corynebacterium* suşu saptanmıştır. Bunların içinde en sık *Corynebacterium Kroppenstedtii* ile karşılaşılacaktır. *C. Kroppenstedtii* lipofilik olması ve pozitif esculin testi ile diğer *Corynebacterium*lardan ayrılır **(108,109)**.

Taylor ve arkadaşları yaptıkları çalışmada histolojik olarak granümatöz mastit tanısı almış 62 olgunun 34'ünde *Corynebacterium* saptamıştır. Kalan 28 olgu ile yapılan karşılaştırmada bakteri pozitif olan olgularda ateş ve nötrofilinin daha sık görüldüğü ayrıca fistül formasyonunun da daha sık olduğu belirtilmiştir. Çalışmada *C. Kroppenstedtii* 14 olgu ile en sık saptanan suş olmuştur (108).

Paviour ve arkadaşlarının çalışmasında 24 olguda meme dokusundan *Corynebacterium* izole edilmiş, bunların 12'sinde histopatolojik değerlendirme yapılmış ve 9'unda İGM tanısı konulmuştur. Bu çalışmada da en sık izole edilen suş yine *C. Kroppenstedtii* olmuştur (15/19 olgu). Diğer saptanan suşlar *Corynebacterium amycolatum* ve *Corynebacterium tuberculostearicum*'dur. Çalışmada bir olguda tedavide önce 3 hafta süre ile intravenöz penisilin tedavisi denenmiş, beklenen fayda görülmeyince yağda çözünürlüğü daha iyi olan doksisisiklin (100mg, oral) tedavisine geçilmiştir. Çalışmada bu tedaviden sonra cerrahi ihtiyacının kalmadığı belirtilmiştir (109).

Literatürde ayrıca *Corynebacterium* suşları saptanan olgu sunumları mevcuttur (110-112). Bu çalışmalardan ikisinde suş belirtilmemiş, Ang ve arkadaşlarının çalışmasında ise *Corynebacterium accolens* izole edilmiştir (110). Her üç çalışmada da tedavide antibiyoterapinin etkili olduğu belirtilmiştir.

Çalışmamızda *Corynebacterium* suşlarını da içeren pek çok flora bakterisi yanında enfeksiyon etkenlerini de kapsayan geniş bir skalada nükleik asit bazlı araştırma yaptık. Çalışmadan önce alınan kültür örneklerinde üreme olmadığı gibi çalışma sonucunda da hiç bir bakteriye ait nükleik asit varlığına rastlamadık. Esas tedaviye başlamadan önce kullanılan antibiyoterapilerden hiç bir olgunun fayda görmemiş olması, ancak cerrahi ve steroid tedavileri sonrasında olguların çoğunda kür sağlanması da bizi etyolojide bakteriyolojik etkenlerden uzaklaştırdı. Ayrıca çalışmamızda kullanılan bakteriyolojik primer *M. Tuberculosis*'i de kapsadığı ve hiçbir olguda pozitiflik belirlenmediği için literatürdeki '*belli coğrafi bölgelerde*

*yoğunlaşmış olan İGM hasta sayısının tanısı koyulamayan tüberküloz olguları olabileceği' tezini zayıflatmaktadır.*

Halihazırda cilt florasının da bir üyesi olan, hatta birçok mikrobiyoloji laboratuvarında kültürde üremesi sonrasında kontaminasyon düşünülen *Corynebacterium* suşları dahil, bakteriyolojik ajanların İGM'de primer etken olmadığını düşünmekteyiz.



## 6. SONUÇ

İdiopatik granüloamatöz mastit özellikle ülkemizde sık karşılaşılan bir durum olmasına rağmen, muhtemelen henüz farkındalık oluşmadığı için, halen polikliniklerde sıklıkla basit mastit gibi değerlendirilerek hastaların uzun süreli antibiyotik yüküne maruz kalmasına sebep olmaktadır. Özellikle uzun süreli şikayetleri olan olgularda idiopatik granüloamatöz mastit akılda tutulmalı, ampirik tedavinin başlanması yanı sıra mutlaka histopatolojik inceleme için örnek alınmalıdır.

Memede granüloamatöz mastit saptanmış olgularda özellikle tüberküloz ve sarkoidoz gibi granüloamatöz reaksiyonla seyreden hastalıklar ayırıcı tanıda değerlendirilmeli ve bunlara yönelik testler de tanı aşamasına eklenmelidir.

Çalışmamızda bugüne kadar idiopatik granüloamatöz mastitte etken olduğu iddia edilen bakterilerin yanı sıra flora bakterileri, klinikte sık rastlanan enfeksiyon etkenleri ve kültürde zor üreyen bakteriler moleküler yöntemlerle araştırılmıştır. Ancak çalışma kapsamında irdelenen 45 olgunun hiçbirinde bakteriyolojik ajan varlığı gösterilememiştir.

İdiopatik granüloamatöz mastitin etyolojisi halen kesinleşmemiş olmakla birlikte özellikle geniş olgu serileri ile yapılacak olan daha fazla çalışma yol gösterici olacaktır. Çalışmanın bir sonraki basamağı olarak viral etkenler üzerine moleküler bir çalışma planlanabilir.

## KAYNAKLAR

1. Brunicaudi F.C, Schwartz's Principles of Surgery, The McGraw-Hill Companies, Ninth Edition, 2010: 814-816.
2. Sayek İ, Temel Cerrahi, Güneş Tıp Kitabevleri, 4. Baskı, 2013: 1045-1046.
3. Özmen V, Cantürk Z, Çelik V, Güler N, Kapkaç M, Koyuncu A, Müslümanoğlu M, Utkan Z, Meme Hastalıkları Dernekleri Federasyonu Meme Hastalıkları Kitabı, Güneş Tıp Kitabevleri, 2012: 55-65.
4. Akbulut S, Yılmaz D, Bakir S, Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases, Breast J 2011, 17: 661–668.
5. Tuli R, O'Hara B, Hines J, Rosenberg A, Idiopathic granulomatous mastitis masquerading as carcinoma of the breast: a case report and review of the literature, International Seminars in Surgical Oncology 2007, 4:21.
6. Coşkun T, Kara E, Kaya Y, Güler Y, Kandiloğlu A.R, Göktan C, Granülomatöz Mastit: Cerrahi Tedavi-Reküürrens İlişkisi, Meme Sağlığı Dergisi 2006 Cilt: 2 Sayı: 1: 26-30.
7. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA, Idiopathic granulomatous mastitis: A heterogeneous disease with variable clinical presentation, World J Surg. 2007;31:1677–81.
8. Kamal RM, Hamed ST, Dorria S, Classification of inflammatory reast disorders and step by step diagnosis, Breast J 2009; 15: 367–380.

9. Guray MS, Benign breast diseases: Classification, diagnosis and management, *Oncologist* 2006, 11:435-449.
10. Altıntoprak F, Baytekin HF, Altınay AE, Eren T, Meme kanserini taklit eden idiyopatik granüloamatöz mastit, *Meme Sağlığı Dergisi* 2009; 5 (1); 40-43.
11. Rosa M, “Inflammatory” changes in breast: how to provide a better care to our patients, *Arch Gynecol Obstet* 2010, 281:901–905.
12. Haagensen CD, Anatomy of the mammary glands, *Diseases of the Breast*, Ed Saunders Company 1986, pp. 1-48.
13. Inch S, Von Xylander S, Mastitis: Causes and Management, Geneva: WHO, Department of Child and Adolescent Health and Development, 2000,13, pp.56-61.
14. Kvist LJ, Larsson BW, Hall-Lord ML, Steen A, Schalén C, The role of bacteria in lactational mastitis and some considerations of the use of antibiotic treatment, *International Breastfeeding Journal* 2008, 3:6.
15. Amir LH, Lumley J, Women's experience of lactational mastitis ‘I have never felt worse’, Reprinted from *Australian Family Physician*, 2006, Vol. 35, No. 9: 745-747.
16. Jahanfar S, Chirk-Jenn Ng, Teng CL, Antibiotics for mastitis in breastfeeding women, *The Cochrane Library* 2010, Issue 7.
17. Arroyo R, Marti´n V, Maldonado A, Jime´ nez E, Ferna´ ndez L, Rodri´guez JM, Treatment of Infectious Mastitis during Lactation: Antibiotics versus Oral Administration of Lactobacilli Isolated from Breast Milk, *Clinical Infectious Diseases* 2010; 50(12):1551–1558.
18. Spencer JP, Management of Mastitis in Breastfeeding Women, *American Family*

Physician, 2008, Volume 78, Number 6: 727-732.

19. Dixon JM, Breast Infection, *BMJ ABC of Breast Diseases*, 1994, Volume 309: 946-949.

20. Kim BS, Lee JH, Kim WJ, Kim DC, Shin S, Kwon HJ, Park JS, Park YM, Periductal mastitis mimicking breast cancer in a male breast, *Clinical Imaging* 37, 2013, 574–576.

21. Park CS, Jung JI, Kang BJ, Lee AW, Park WC, Hahn ST, Periductal mastitis in a male breast, *J Korean Radiol Soc* 2006,55:305-8.

22. Al-Masad JK, Mammary duct ectasia and periductal mastitis in males, *Saudi Med J* 2001;22:1030-3.

23. Bagaitkar J, Demuth DR, Scott DA, Tobacco use increases susceptibility to bacterial infection, *Tobacco Induced Diseases* 2008, 4:12.

24. Chung SY, Oh KK, Mammographic and sonographic findings of periductal mastitis: a case report, *J Korean Radiol Soc* 2001, 44:393-5.

25. Silva BB, Lopes-Costa PV, Pires CG, Pereira-Filho JD, Santos AR, Tuberculosis of the breast: analysis of 20 cases and a literature review, *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2009; 6: 559-563.

26. Morgan M, Tuberculosis of the breast, *Surg Gynecol Obstet* 1931, 53: 593–605.

27. Sharma PK, Babel AL, Yadav SS, Tuberculosis of breast (study of 7 cases), *J Postgrad Med* 1991, 37: 24–26.

28. Kalaç N, Ozkan B, Bayiz H, Dursun AB, Demirag F, Breast tuberculosis, *Breast* 2002, 11: 346–349.

29. Akbaba B, Baran A, Yalçınsoy M, Güngör S, Akkaya E, Meme tüberkülozlu iki kız kardeş, *Tüberküloz ve Toraks Dergisi* 2007, 55(4): 395-399.
30. Göksoy E, Düren M, Durgun V, Uygun N, Tuberculosis of the breast, *Eur J Surg* 1995, 161: 471-473.
31. Al-Marri MR, Almosleh A, Almoslmani Y, Primary tuberculosis of the breast in Qatar: ten year experience and review of the literature, *Eur J Surg* 2000, 166: 687-690.
32. Güney B, Aksu Ç, Demirpolat G, Memiş A, Meme Tüberkülozu: USG, Mamografi ve MRG Bulguları; Olgu Sunumu, *Ege Tıp Dergisi* 2003, 42 (1): 69 -72.
33. Okuş A, Karakaş C, Çapraz A, Çapraz M, Primer Meme Tüberkülozu, *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2012,32(3):809-12.
34. Shukla HS, Kumar S, Benign breast disorders in nonwestern populations: Part U- Benign breast disorders in India, *World J Surg* 1989,13:746-749.
35. Banerjee SN, Ananthakrishnan N, Mehta RD, Prakash S. Tuberculous mastitis: a continuing problem, *World J Surg* 1987,11:105-109.
36. Wilson TS, MacGregor JW, The diagnosis and treatment of tuberculosis of the breast, *Can Med Assoc J* 1963,89:1118-1124.
37. O'Reilly M, Patel KR, Cummins R, Tuberculosis of the breast presenting as carcinoma, *Mil Med* 2000,165:800-802.
38. Inoue Y, Nishi M, Hirose T. Tuberculosis of the breast - a case which could not be mammographically distinguished from breast cancer. *Rinsho Hoshasen*, 1986,31:321-232.

39. Schnarkowski P, Schmidt D, Kessler M, Reiser MF, Tuberculosis of the breast: US, mammographic, and CT findings, *J Comput Assist Tomogr* 1994;18(6):970-971.
40. Oh KK, Kim JH, Kook SH, Imaging of tuberculous disease involving breast, *Eur Radiol* 1998;8:1475-1480.
41. Luh S, Hsu JD, Lai YS, Chen SW, Primary tuberculous infection of breast: experiences of surgical resection for aged patients and review of literature, *J Zhejiang Univ Sci B* 2007;8: 580–583.
42. Tse GM, Poon CS, Ramachandram K, Ma TK, Pang LM, Law BK, Granulomatous mastitis: a clinicopathological review of 26 cases, *Pathology* 2004;36: 254-257.
43. Cohen C, Tuberculous mastitis. A review of 34 cases, *S Afr Med J* 1977;52:12-14.
44. Baran A, Özşeker F, Güneylüoğlu D, Bilgin S, Arslan S, Uyanusta Ç, Akkaya E, Sarkoidoz: Yedi Yıllık Deneyim, *Toraks Dergisi*, 2004,5(3):160-5.
45. Harris KP, Faliakou EC, Exon DJ, Nasiri N, Gui GPH, Isolated Sarcoidosis of The Breast, *J R Soc Med* 2000;93:196-197.
46. Takahashi R, Shibuya Y, Shijubo N, Asaishi K, Abe S, Mammary Involvement in a Patient with Sarcoidosis, *Internal Medicine*, 2001, Vol. 40, No. 8:769-771.
47. Kessler E, Wolloch Y, Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma, *Am J Clin Pathol* 1972;58:642–646.
48. Cohen C, Granulomatous mastitis. A review of 5 cases, *S Afr Med J* 1977;52:14-16.

49. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalaka II, Shatnawi NJ, Idiopathic granulomatous mastitis: Time to avoid unnecessary mastectomies, *Breast J* 2004,10:318-322.
50. Bakaris S, Yuksel M, Cragil P, Guven MA, Ezberci F, Bulbuloglu E, Granulomatous mastitis including breast tuberculosis and idiopathic lobular granulomatous mastitis, *Can J Surg*,2006, Vol.49, No.6.
51. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN, Chronic Granulomatous Mastitis: Diagnostic and Therapeutic Considerations, *World J Surg*, 2003, 27:515-518.
52. Diesing D, Axt-Fliedner R, Hornung D, Weiss JM, Diedrich K, Friedrich M, Granulomatous mastitis, *Arch Gynecol Obstet*, 2004;269(4):233- 236.
53. Erhan Y, Veral A, Kara E, A clinicopathologic study of arare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis, *Breast* 2000,9:52-56.
54. Tavassoli FA, *Pathology of the Breast*, 2nd ed. NewYork: McGraw-Hill, 1999.
55. Cserni G, Szajki K, Granulomatous Lobular Mastitis Following Drug-Inducing Galactorrhea and Blunt Trauma, *The Breast Journal*, Volume 5, Number 6, 1999, 398-403.
56. Pereira FA, Mudgil AV, Macias ES, Karsif K, Idiopathic Granulomatous lobular mastitis, *International Journal of Dermatology*,51, 2012,142-151.
57. Gautier N, Lanolde L, Tran-Tranh D, Khoury ME, David J, Labelle M, Patocskai E, Trop I, Chronic Granulomatous Mastitis: Imaging, Pathology and Management, *European Journal of Radiology* 82, 2013, 165-175.

58. Rowe PH, Granulomatous Mastitis Associated with a Pituitary Prolactinoma, *Br J Clin Pract* 1984,38:32-34.
59. Going JJ, Anderson TJ, Wilkinson S, Chetty U. Granulomatous Lobular Mastitis. *J Clin Pathol* 1987;40:535-540.
60. Funke G, Graevenitz A, Clarridge JE 3rd, Bernard KA, Clinical microbiology of coryneform bacteria, *Clin Microbiol Rev*, 1997;10(1):125-59.
61. Kara E, Özer C, Apaydın FD. Apse formasyonu gösteren idiyopatik granulomatöz mastit. *Türk Tanısal ve Girişimsel Radyoloji Dergisi* 2003, 9:116-117.
62. Engin G, Acunas G, Acunas B. Granulomatous mastitis: gray-scale and color Doppler sonographic findings. *J Clin Ultrasound* 1999; 27: 101–106.
63. Mudgil AV, Macias ES, Karsif K, Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis, *Int J Dermatol* 2012,51(2):142-151.
64. Memis A, Bilgen I, Ustun EE, Ozdemir N, Erhan Y, Kapkac M, Granulomatous mastitis: imaging findings with histopathologic correlation, *Clin Radiol* 2002; 57:1001–1006.
65. Cho SH, Park SH, Mimickers of Breast Malignancy on Breast Sonography, *J Ultrasound Med* 2013; 32:2029–2036.
66. Han BK, Choe YH, Park JM, Moon WK, Ko YH, Yang JH, et al. Granulomatous mastitis: mammographic and sonographic appearances. *Am J Roentgenol* 1999; 173: 317–320.
67. Dursun M, Yilmaz S, YahyayevA, Salmaslioglu A, Yavuz E, Iğci A, Acunas G, Tunacı M, Multimodality imaging features of idiopathic granulomatous matitis: Outcome of 12 years of experience, *Breast Radiology* 2011, 114(4): 29-38.



68. Yilmaz E, Lebe B, Usal C, Balcı P, Mammographic and sonographic findings in the diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis, *Eur Radiol* 2001,11: 2236-2240.
69. Lee JH, Oh KK, Kim EK, Kwack KS, Jung WH, Lee HK, Radiologic and clinical features of idiopathic granulomatous lobular mastitis mimicking advanced breast cancer, *Yonsei Med J* 2006, 47: 78–84.
70. Kocaoglu M, Somuncu I, Ors F, Bulakbasi N, Tayfun C, Ilkbahar S, Imaging findings in idiopathic granulomatous mastitis: a review with emphasis on magnetic resonance imaging, *J Comput Assist Tomogr* 2004, 28: 635–641.
71. Rezanko T, Meme Tumorlerinde Tanisal Algoritma ve Üçlü Test, *Meme Sağlığı Dergisi* 2008 Cilt: 4 Sayı: 3: 143-149.
72. Uematsu T, How to choose needles and probes for ultrasonographically guided percutaneous breast biopsy: a systematic approach, *Breast Cancer* (2012) 19:238–241.
73. Kumar V, Abbas AK, Fausto N, Robbins ve Kotran, *Hastalığın Patolojik Temeli*, Güneş Tıp Kitabevi, 7. Edisyon, 2009, p.82-83.
74. Carter D, Greenson JK, Reuter VE, Stoler MH, Mills SE, *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*, LWW; 5th Edition, 2009, p.341.
75. Larsen LJH, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G, Granulomatous Lobular Mastitis: Imaging, Diagnosis, and Treatment, *AJR Women's Imaging*, 2009, 574-581.
76. Oran EŞ, Gürdal SÖ, Yankol Y, Öznur M, Calay Z, Tunacı M, Soybir GR, Management of Idiopathic Granulomatous Mastitis Diagnosed by Core Biopsy: A Retrospective Multicenter Study, *The Breast Journal*, Volume 19 Number 4, 2013,

411-418.

77. Lai EC, Chan WC, Ma TK, Tang AP, Poon CS, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J* 2005; 11: 454–456.

78. Su FH, Liu SC, Suen JH, Chen DS. Idiopathic granulomatous mastitis: a case successfully treated with a minimum dose of a steroid. *Chang Gung Med J* 2005; 28: 431–435.

79. DeHertogh DA, Rossof AH, Harris AA, Economou SG. Prednisone management of granulomatous mastitis. *N Engl J Med* 1980; 303: 799–800.

80. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. *ANZ J Surg* 2003; 73: 247–249.

81. Asoğlu O, Özmen V, Karanlık H, et al. Feasibility of surgical management in patients with granulomatous mastitis. *Breast J* 2005; 11: 108–114.

82. Kok KY, Telisinghe PU, Granulomatous Mastitis: Presentation, Treatment and outcome in 43 patients. *Surgeon*, 2010, 8:197-201.

83. Patel RA, Stickland P, Sankara IR, Pinkston G, Many W Jr, Rodriguez M, Idiopathic Granulomatous Mastitis: case reports and review of literature , *J Gen Intern Med*, 2010, 25: 270-273.

84. Akcakaya A, Eryilmaz R, Sahin M, Ozkan OV. Tuberculosis of the breast. *Breast J* 2005; 11(1): 85-86.

85. Tewari M, Shukla HS. Breast tuberculosis: diagnosis, clinical features & management. *Indian J Med Res* 2005; 122(2): 103-110.

86. Akçay MN, Sağlam L, Polat P, Erdoğan F, Albayrak Y, Povoski SP. Mammary tuberculosis: importance of recognition and differentiation from that of a breast malignancy: report of three cases and review of the literature. *World J Surg Oncol* 2007; 5: 67-68.
87. Nadkarni MA, Martin FE, Jacques NA, Hunter N, Determination of bacterial load by real-time PCR using a broad-range (universal) probe and primers set, *Microbiology*, 2002, 148, 257–266.
88. Ocal K, Dag A, Turkmenoglu O, Kara T, Seyit H, Konca K. Granulomatous mastitis: clinical, pathological features, and management. *Breast Journal* 2010;16(2):176–82.
89. Akcan A, Akyildiz H, Ali Deneme M, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous lobular mastitis: a complex diagnostic and therapeutic problem. *World Journal of Surgery* 2006;30:1403–9.
90. Al-Khawari HAT, Al-Manfouhi HA, Madda JP, Kovacs A, Sheikh M, Roberts O. Radiologic features of granulomatous mastitis. *Breast Journal* 2011;17:645–50.
91. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), Idiopathic granulomatous mastitis in Hispanic women-Indiana, 2006-2008, *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2009 Dec 4; 58(47):1317-1321.
92. Omranipour R, Mohammadi SF, Samimi P, Idiopathic granulomatous lobular mastitis - report of 43 cases from Iran; introducing a preliminary clinical practice guideline, *Breast Care (Basel)*. 2013 Dec;8(6):439-43.
93. Gurleyik G, Aktekin A, Aker F, Karagulle H, Saglam A, Medical and Surgical Treatment of Idiopathic Granulomatous Lobular Mastitis: A Benign Inflammatory Disease Mimicking Invasive Carcinoma, *J Breast Cancer*, 2012 March; 15(1): 119-123.

94. Özel L, Ünal A, Kara M, Erdoğan E, Krand O, Güneş P, Karagöl M, Demiral S, Titiz Mİ, Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas, *Surg Today*, 2012, 42:729-733.
95. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic Granulomatous Mastitis: A 25-year Experience. *J Am Coll Surg* 2008; 206: 269-273.
96. Goldberg J, Baute L, Storey L, Park P. Granulomatous Mastitis in Pregnancy. *Obstet Gynecol* 2000,96:813-815.
97. Sakurai K, Fujisaki S, Enomoto K, Amano S, Sugitani M. Evaluation of follow-up strategies for corticosteroid therapy of idiopathic granulomatous mastitis. *Surg Today* 2011; 41: 333-337.
98. Gal-Gombos EC, Esserman LE, Odzer SL, Weisberg S, Wilson C, Poppiti RJ. Granulomatous mastitis: diagnosis by ultrasound-guided core biopsy. *Breast J* 2001;7:129–30.
99. Jorgensen MB, Nielsen DM. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. *Am J Med* 1992;93:97–101.
100. Salam IM, Alhomsy MF, Daniel MF, Sim AJ. Diagnosis and treatment of granulomatous mastitis. *Br J Surg* 1995;82:214.
101. Sato N, Yamashita H, Kozaki N, *et al.* Granulomatous mastitis diagnosed and followed up by fine-needle aspiration cytology, and successfully treated by corticosteroid therapy: report of a case. *Surg Today* 1996;26:730–33.
102. Bes C, Soy M , Verdi S, Erythema Nodosum Associated with Granulomatous Mastitis: Report of Two Cases, *Rheumatol Int*, 2010; 30: 1523-1525.

103. Salesi M, Karimifar M, Salimi F, Mahzouni P, A Case of Granulomatous Mastitis with Erythema Nodosum and Arthritis, *Rheumatol Int*, 2011; 31: 1093-1095.
104. Taniguchi Y, Kagawa T, Ishibashi A, Horino T, Kumon Y, Terada Y, Weber – Christian disease associated with granulomatous mastitis: a variant type of Weber-Christian disease?, *Mod Rheumatol*, 2011; 21: 228-231.
105. Letourneux C, Diemunsch P, Korganow AS, Akladios CY, Bellocq JP, Mathelin C, First report of granulomatous mastitis associated with Sjögren's syndrome, Letourneux et al. *World Journal of Surgical Oncology* 2013, 11:268.
106. Altintoprak F, Karakece E, Kivilcim T, Dikicier E, Cakmak G, Celebi F, Ciftci İH, Idiopathic Granulomatous Mastitis: An Autoimmune Disease?, *The ScientificWorld Journal*, 2013, Article ID 148727.
107. Thornton JW, Argenta LC, McClatkey KD, et al., Studies on the endogenous flora at the human breast. *Ann Plastik Surg*, 1988; 20: 39-41.
108. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology* 2003;35(2):109–19.
109. Paviour S, Musaad S, Roberts S, Taylor G, Taylor S, Shore K, Lang S, Holland D, *Corynebacterium* Species Isolated from Patients with Mastitis, *Clin Infect Dis*. 2002;35(11):1434-40.
110. Ang LM, Brown H, *Corynebacterium accolens* isolated from breast abscess: possible association with granulomatous mastitis. *J Clin Microbiol*. 2007 ;45(5):1666-8.

111. Sary CM, Lee YS, Balfour J, Idiopathic granulomatous mastitis associated with corynebacterium sp. Infection, Hawaii Med J. 2011;70(5):99-101.

112. Mathelin C, Riegel P, Chenard MP, Tomasetto C, Brettes JP, Granulomatous mastitis and corynebacteria: clinical and pathologic correlations, Breast J. 2005;11(5):357.

# ÖZGEÇMİŞ

## I- Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı: Taner Kıvılcım

Doğum yeri ve tarihi: 07.01.1984 / Eskişehir

Uyruğu: Türkiye Cumhuriyeti

Medeni durumu: Bekar

Askerlik durumu: Tecilli

İletişim adresi ve telefonu: Baytur Korukent Sitesi Manolya: 3 D: 6  
Adapazarı/ Sakarya Tel: 0506 5422646

Yabancı dili: İngilizce

## II- Eğitim

-Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi 2002-2008

-Eskişehir Fatih Anadolu Lisesi 1995-2002

## III- Mesleki Deneyim

-Kaynarca İlçe Hastanesi / Pratisyen Hekim 2008

## V- Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

-Türk Cerrahi Derneği

-Euro-Asian Mastology Association (EURAMA)-2013

## VI- Bilimsel İlgi Alanları

### Yayınlar

- 1) F.Altıntoprak, B.Değirmenci, E.Dikicier, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, Ö.Yalkın, G.Akbulut, O.N.Dilek, "A case of achalasia presenting with cardiopulmonary arrest", Case Reports in Surgery , 2013 , DOI: 10.1155/2012/794858
- 2) F.Altıntoprak, B.Değirmenci, E.Dikicier, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, G.Akbulut, O.N.Dilek, Y.Gündüz, "CT findings of patients with small bowel obstruction due to bezoar - A descriptive study", Scientific World Journal (ISI) , 2013 , DOI: 10.1155/2013/298392
- 3) F.Altıntoprak, E.Karakeçe, **T.Kıvılcım**, E.Dikicier, G.Çakmak, F.Çelebi, İ.H.Çiftçi, "Idiopathic granulomatous mastitis. An autoimmune disease ?", Scientific World Journal (ISI) , 2013 , DOI: 10.1155/2013/148727
- 4) **T.Kıvılcım**, F.Altıntoprak, F.Onuray, S.G.Beyaz, M.Yıldırım, O.N.Dilek, "Acute abdomen syndrome caused by a perforated gastrointestinal stromal tumor - A case report", Journal of Cancer Research Updates , 10-13 pp., 2013 , DOI: 10.6000/1929-2279.2013.02.01.2.
- 5) Y.Gündüz, F.Altıntoprak, L.T.Ayhan, **T.Kıvılcım**, F.Çelebi. The effect of topical steroid treatment on idiopathic granulomatous mastitis. Clinically and radiologic evaluation. The Breast Journal, (accepted)
- 6) F.Altıntoprak, V.Müderriş, E.Dikicier, Z.Kahyaoğlu, **T.Kıvılcım**, Y.Arslan, G.Akbulut, O.N.Dilek, "Nadir görülen bir karın içi kitle etyolojisi: Malign mezotelyoma", Cerrahi Sanatlar Dergisi , 18-21 pp., 2010



7) F.Altıntoprak, E.Dikicier, **T.Kıvılcım**, T.Ergöner, O.N. Dilek, "An uncommon clinical entity, although common theoretically: pseudocyst of spleen-two case reports and review of the literature", European Journal of General Medicine , 43-46 pp., 2012

8) F.Altıntoprak, **T.Kıvılcım**, "Özofagus fistülleri", Türkiye Klinikleri Genel Cerrahi Özel Dergisi, Benign Özofagus Hastalıkları Özel Sayısı , 83-88 pp., 2012

#### Kongre Bildirileri

1) F.Altıntoprak, E.Dikicier, **T.Kıvılcım**, Y.Arslan, O.N.Dilek, I. Uluslararası Kadın ve Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sözel ve Poster Bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Hodgin Lenfoma nedeni intraabdominal lenfadenomegalilere bağlı tekrarlayan mezenter torsiyonu – olgu sunumu", P-111 pp., Sakarya, Türkiye, Haziran 2010

2) F.Altıntoprak, E.Dikicier, Y.Arslan, **T.Kıvılcım**, G.Çakmak, H.Demir, A.Aydın, V.Müderriş, O.N.Dilek, I. Uluslararası Kadın ve Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sözel ve Poster Bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Meme hastalıklarındaki cerrahi deneyimlerimiz", P-112 pp., Sakarya, Türkiye, Haziran 2010

3) F.Altıntoprak, E.Dikicier, Y.Arslan, **T.Kıvılcım**, O.N.Dilek, I. Uluslararası Kadın ve Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sözel ve Poster Bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Teorik olarak her doktorun bildiği fakat nadir görülen bir olgu: Unilateral dev krukenberg tümörü – olgu sunumu", P-113 pp., Sakarya, Türkiye, Haziran 2010

4) E.Dikicier, F.Altıntoprak, Y.Arslan, **T.Kıvılcım**, G.Çakmak, H.Demir, A.Aydın, V.Müderriş, O.N.Dilek, I. Uluslararası Kadın ve Sağlık Kongresi konferansı

dahilinde "Sözel ve Poster Bildiriler" bildiri kitapçığındaki "Tiroid cerrahisi deneyimlerimiz", P-114 pp., Sakarya, Türkiye, Haziran 2010

5) F.Altıntoprak, E.Dikicier, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, T.Ergönenç, N.Tuna, Y.Yürümez, G.Akbulut, O.N.Dilek, The 2nd EurAsian Congress on Emergency Medicine konferansı dahilinde "Abstract book" bildiri kitapçığındaki "A rare infection mimicking to obstructive jaundice: Leptospirosis", PP-155 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2010

6) **T.Kıvılcım**, F.Altıntoprak, E.Dikicier, K.Asil, M.Yücel, Uluslararası Acil Tıp Sempozyumu konferansı dahilinde "ATUDER Bildiri Kitapçığı" bildiri kitapçığındaki "Akut apandisit mi divertikülit mi ?", P-115 pp., Bakü, Azerbaycan, Nisan 2012

7) F.Altıntoprak, **T.Kıvılcım**, E.Dikicier, M.Yücel, O.N.Dilek, Uluslararası Acil Tıp Sempozyumu konferansı dahilinde "ATUDER Bildiri Kitapçığı" bildiri kitapçığındaki "Fekalite bağlı kolon obstrüksiyonu: iki olgu sunumu", P-117 pp., Bakü, Azerbaycan, Nisan 2012

8) F.Altıntoprak, **T.Kıvılcım**, E.Dikicier, Z.Kahyaoğlu, G.Akbulut, O.N.Dilek, XVI.Annual Meeting of the European Society of Surgery konferansı dahilinde "Acta Chirurgica Austriaca Suppl 247/12" bildiri kitapçığındaki "Can Topical steroids be an option in the treatment of idiopathic granulomatous mastitis ?", PP-36 pp., İstanbul, Türkiye, Kasım 2012

9) **T.Kıvılcım**, F.Altıntoprak, F.Onuray, S.G.Beyaz, M.Yıldırım, O.N.Dilek, XVI.Annual Meeting of the European Society of Surgery konferansı dahilinde "Abstract book" bildiri kitapçığındaki "Acute abdomen syndrome caused by a perforated gastrointestinal stromal tumor - a case report", PP-163 pp., İstanbul, Türkiye, Kasım 2012

10) F.Altıntoprak, Ö.Yalkın, E.Dikicier, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, Y.Gündüz, G.Akbulut, O.N.Dilek, XVI.Annual Meeting of the European Society of Surgery konferansı dahilinde "Abstract book" bildiri kitapçığındaki "A rare reason for intestinal obstruction in the geriatric age group: intestinal bezoars", PP-201 pp., İstanbul, Türkiye, Kasım 2012

11) **T.Kıvılcım**, F.Altıntoprak, Ö.Yalkın, Y.Arslan, 15th Milan Breast Cancer Conference konferansı dahilinde "IEO - e-poster session" bildiri kitapçığındaki "Breast Tuberculosis - A case report", E-02 pp., Milano, İtalya, Haziran 2013

12) F.Altıntoprak, E.Karakeçe, **T.Kıvılcım**, E.Dikicier, G.Çakmak, F.Çelebi, İ.H.Çiftçi, 15th Milan Breast Cancer Conference konferansı dahilinde "IEO - e-poster session" bildiri kitapçığındaki "Idiopathic granulomatous mastitis: An autoimmune disease ?", G-01 pp., Milano, İtalya, Haziran 2013

13) F.Altıntoprak, Y.Arslan, E.Dikicier, Z.Kahyaoğlu, **T.Kıvılcım**, G.Çakmak, H.Demir, F.Çelebi, ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer konferansı dahilinde "Annals of Oncology, ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer" bildiri kitapçığındaki "Carcinoid tumors: Retrospective review of 1490 consecutive appendectomies", P-0037 pp., Barselona, İspanya, Temmuz 2013

14) F.Altıntoprak, E.Dikicier, Ö.Sönmez, G.Çakmak, Y.Gündüz, Y.Arslan, **T.Kıvılcım**, F.Çelebi, ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer konferansı dahilinde "Annals of Oncology, ESMO 15th World Congress on Gastrointestinal Cancer" bildiri kitapçığındaki "Gastrointestinal stromal tumor: single center experience", PP-0154 pp., Barselona,İspanya, Temmuz 2013

15) E.Dikicier, F.Altıntoprak, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, O.N.Dilek, IX. Ulusal Hepatopankreatikobiliyer Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "Türk hpb cilt 5 ek sayı 2009 9.hepatopankreatobiliyer cerrahi kongresi bildiri özetleri" bildiri kitapçığındaki "Whipple operasyonu sonrası gelişen anastomoz kaçağına yaklaşım", P-14 pp., Bursa, Türkiye, Kasım 2009

16) F.Altıntoprak, E.Dikicier, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, G.Akbulut, O.N.Dilek, XIII.Ulusal Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi konferansı dahilinde "XIII.Ulusal Kolon ve Rektum Cerrahisi Kongresi Program ve Özet Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Kolon karsinomlu bir olguda ventriküloperitoneal şant tıkanıklığına bağlı olarak gelişen abdominal serebrospinal psödokisti", P-45 pp., Antalya, Türkiye, Mayıs 2011

17) F.Altıntoprak, B.Değirmenci, E.Dikicier, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, G.Akbulut, O.N.Dilek, 8.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "8.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi Bildiri Özet Kitabı" bildiri kitapçığındaki "İntestinal obstrüksiyona neden olmuş bezoar olgularında BT bulguları", P-067 pp., Antalya, Türkiye, Eylül 2011

18) F.Altıntoprak, U.Deveci, E.Dikicier, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, G.Akbulut, O.N.Dilek, 8.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "8.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi Bildiri Özet Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Spontan ince barsak perforasyonlarının nedenleri ve tedavi sonuçları", P-069 pp., Antalya, Türkiye, Eylül 2011

19) F.Altıntoprak, E.Dikicier, B.Değirmenci, F.H.Dilek, V.Müderris, G.Çakmak, H.Demir, **T.Kıvılcım**, G.Akbulut, O.N.Dilek, 11.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi konferansı dahilinde "Kongre özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Bir eğitim araştırma hastanesinde meme biyopsisi için tercih edilen yöntemler ve sonuçları", P-041 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2011

20) **T.Kıvılcım**, F.Altıntoprak, B.Değirmenci, Z.Kahyaoğlu, D.Çabuk, G.Akbulut, 11.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi konferansı dahilinde "Kongre özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Aksiller lenf nodu metastazı ile başvuran olguda 18 ay sonra saptanan meme kanseri", P-081 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2011

21) F.Altıntoprak, **T.Kıvılcım**, E.Dikicier, G.Çakmak, K.Gündoğdu, Z.Kahyaoğlu, G.Akbulut, O.N.Dilek, 11.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi konferansı dahilinde "Kongre özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Meme koruyucu cerrahi uygulanan 34 hastanın cerrahi sonuçları", P-160 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2011

22) F.Altıntoprak, **T.Kıvılcım**, E.Dikicier, G.Çakmak, V.Müderriş, H.Demir, M.Yıldırım, G.Akbulut, O.N.Dilek, 11.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi konferansı dahilinde "Kongre özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Meme kanseri tanısı ile cerrahi tedavi uygulanan hastaların demografik, cerrahi ve histopatolojik sonuçları", P-161 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2011

23) Z.Yalçınkaya, A.Baliç, E.Dikicier, **T.Kıvılcım**, F.Altıntoprak, 11.Ulusal Meme Hastalıkları Kongresi konferansı dahilinde "Kongre özet kitabı" bildiri kitapçığındaki "Memenin kondroid matriks yapımı ile giden metaplastik karsinomu-olgu sunumu", P-225 pp., Antalya, Türkiye, Ekim 2011

24) **T.Kıvılcım**, F.Altıntoprak, Z.Kahyaoğlu, O.N.Dilek, 18.Ulusal Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "18.Ulusal Cerrahi Kongresi Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Memenin filloides tümörleri - 7 olgu sunumu", PB-661 pp., İzmir, Türkiye, Mayıs 2012

25) **T.Kıvılcım**, E.Dikicier, F.H.Dilek, F.Altıntoprak, 18.Ulusal Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "18.Ulusal Cerrahi Kongresi Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Aksiller aksesuar meme dokusunda fibroadenom: Aksiller kitleye yaklaşım açısından bir değerlendirme", PB-676 pp., İzmir, Türkiye, Mayıs 2012

26) **T.Kıvılcım**, F.Altıntoprak, Y.Uzunoğlu, O.V.Özkan, 18.Ulusal Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "18.Ulusal Cerrahi Kongresi Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "İdiyopatik periduktal mastit: 2 olgu sunumu", PB-696 pp., İzmir, Türkiye, Mayıs 2012

27) E.Dikicier, **T.Kıvılcım**, F.Altıntoprak, Z.Kahyaoğlu, G.Akbulut, 18.Ulusal Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "18.Ulusal Cerrahi Kongresi Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Aksillaya malignite metastazı - 3 olgu sunumu", PB-708 pp., İzmir, Türkiye, Mayıs 2012

28) E.Dikicier, E.Usta, F.Altıntoprak, M.Y.Uzunoğlu, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, F.Çelebi, 8.KEPAN Kongresi konferansı dahilinde "8.KEPAN Kongresi Bildiri Özetleri Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Beslenme jejunostomisi takılan hastalardaki sonuçlarımız", P-43 pp., Antalya, Türkiye, Mart 2013

29) **T.Kıvılcım**, E.Dikicier, F.Altıntoprak, G.Çakmak, Ö.Yalkın, Y.Gündüz, O.V.Özkan, 9.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Rektal lavman uygulaması sonrası travmatik rektum perforasyonu", PB-70 pp., Antalya, Türkiye, Nisan 2013

30) K.Gündoğdu, E.Şit, E.Dikicier, **T.Kıvılcım**, G.Çakmak, F.Altıntoprak, 9.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Strangüle obturatuvar herniye bağlı ileus: Olgu sunumu", PB-73 pp., Antalya, Türkiye, Nisan 2013

31) E.Dikicier, Ö.Yalkın, F.Altıntoprak, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, K.Gündoğdu, O.V.Özkan, 9. Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Akut kolesistit nedeni ile tedavi edilen geriatrik hastalardaki tedavi sonuçları", PB-147 pp., Antalya, Türkiye, Nisan 2013

32) F.Altıntoprak, Ö.Yalkın, E.Dikicier, **T.Kıvılcım**, G.Çakmak, Y.Arslan, K.Gündoğdu, H.Demir, F.Çelebi, 9.Ulusal Travma ve Acil Cerrahi Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri Özetleri" bildiri kitapçığındaki "Acil cerrahi servisinde yatırılarak tedavi edilen 65 yaş üstü hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi", PB-202 pp., Antalya, Türkiye, Nisan 2013

33) E.Karakeçe, F.Altıntoprak, Ö.S.Uysal, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, İ.H.Çiftçi, 22.Ulusal İmmünoloji Kongresi konferansı dahilinde "Bildiri ve Özet Kitabı" bildiri kitapçığındaki "Kanser tanısı almış hastalarda sentromer F pozitifliğinin araştırılması", P-079 pp., İzmir, Türkiye, Nisan 2013

34) F.Altıntoprak, Ö.Yalkın, E.Dikicier, Y.Arslan, **T.Kıvılcım**, G.Çakmak, F.Çelebi, II. Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sakarya Tıp Dergisi Özel Sayısı Cilt 3 Sayı 1" bildiri kitapçığındaki "Acil cerrahi servisinde yatırılarak tedavi edilen geriatrik kadın hastaların retrospektif olarak değerlendirilmesi", OR-042 pp., Sakarya, Türkiye, Mayıs 2013

35) E.Dikicier, Y.Arslan, F.Altıntoprak, Ö.Yalkın, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, H.Demir, F.Çelebi, II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sakarya Tıp Dergisi Özel Sayısı Cilt 3 Sayı 1" bildiri kitapçığındaki "Etrangüle herni tanısı ile opere edilen geriatrik yaş grubu kadın hastalardaki deneyimlerimiz", OR-046 pp., Sakarya, Türkiye, Mayıs 2013

36) F.Altıntoprak, **T.Kıvılcım**, E.Dikicier, Y.Arslan, G.Çakmak, Ö.Yalkın, H.Demir, Z.Kahyaoğlu, O.V.Özkan, II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sakarya Tıp Dergisi Özel Sayısı Cilt 3 Sayı 1" bildiri kitapçığındaki "Akut apandisit tanısı ile ameliyat edilen gebe hastaların retrospektif değerlendirmesi", OR-047 pp., Sakarya, Türkiye, Mayıs 2013

37) F.Altıntoprak, **T.Kıvılcım**, E.Dikicier, Y.Arslan, G.Çakmak, Y.Uzunoğlu, O.V.Özkan, II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sakarya Tıp Dergisi Özel Sayısı Cilt 3 Sayı 1" bildiri kitapçığındaki "Mastalji şikayeti ile meme polikliniğine başvuran hastaların retrospektif değerlendirmesi", OR-049 pp., Sakarya, Türkiye, Mayıs 2013

38) **T.Kıvılcım**, F.Altıntoprak, E.Dikicier, Z.Kahyaoğlu, Y.Gündüz, Y.Arslan, Ö.Yalkın, G.Çakmak, O.V.Özkan, II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sakarya Tıp Dergisi Özel Sayısı Cilt 3 Sayı 1" bildiri kitapçığındaki "Meme polikliniğine memede ele gelen kitle şikayeti ile başvuran hastaların retrospektif değerlendirmesi", OR-050 pp., Sakarya, Türkiye, Mayıs 2013

39) E.Dikicier, Ö.Yalkın, F.Altıntoprak, K.Gündoğdu, Y.Arslan, **T.Kıvılcım**, G.Çakmak, H.Demir, F.Çelebi, II. Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sakarya Tıp Dergisi Özel Sayısı Cilt 3 Sayı 1" bildiri kitapçığındaki "Akut kolesistit tanısı ile tedavi edilen geriatrik yaş grubu kadın hastalardaki tedavi sonuçları", P-043 pp., Sakarya, Türkiye, Mayıs 2013

40) E.Dikicier, Ö.Yalkın, F.Altıntoprak, Y.Arslan, G.Çakmak, **T.Kıvılcım**, H.Demir, K.Gündoğdu, Y.Uzunoğlu, E.Arslan, O.V.Özkan, II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sakarya Tıp Dergisi Özel Sayısı Cilt 3 Sayı 1" bildiri kitapçığındaki "Akut apandisit tanısı ile ameliyat edilen geriatrik yaş grubundaki kadın hastalarda cerrahi tedavi sonuçları", P-044 pp., Sakarya, Türkiye, Mayıs 2013

41) **T.Kıvılcım**, F.Altıntoprak, H.Demir, Y.Arslan, Z.Kahyaoğlu, B.Kuru, II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sakarya Tıp Dergisi Özel Sayısı Cilt 3 Sayı 1" bildiri kitapçığındaki "Gebelik + Mezenter fibromatozis + Mezenter iskemi + Kısa barsak sendromu = Mortalite ???", P-048 pp., Sakarya, Türkiye, Mayıs 2013



42) E.Dikicier, Ö.Yalkın, F.Altıntoprak, Y.Uzunoğlu, G.Çakmak, Y.Arslan, **T.Kıvılcım**, K.Gündoğdu, E.Arslan, H.Demir, F.Çelebi, II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sakarya Tıp Dergisi Özel Sayısı Cilt 3 Sayı 1" bildiri kitapçığındaki "Peptik ülser perforasyonu tanısı ile opere edilen geriatrik yaş grubu kadın hastalardaki deneyimlerimiz", P-051 pp., Sakarya, Türkiye, Mayıs 2013

43) Y.Arslan, H.Demir, F.Altıntoprak, Z.Kahyaoğlu, **T.Kıvılcım**, K.Gündoğdu, F.Çelebi, II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sakarya Tıp Dergisi Özel Sayısı Cilt 3 Sayı 1" bildiri kitapçığındaki "Bilateral over metastazı ile prezente olan kolon tümörü", P-052 pp., Sakarya, Türkiye, Mayıs 2013

44) Y.Arslan, F.Altıntoprak, Z.Kahyaoğlu, E.Dikicier, **T.Kıvılcım**, Ö.Yalkın, O.V.Özkan, II.Uluslararası Katılımlı Kadın & Sağlık Kongresi konferansı dahilinde "Sakarya Tıp Dergisi Özel Sayısı Cilt 3 Sayı 1" bildiri kitapçığındaki "Psödomembranöz enterokolite bağlı toksik megakolon - olgu sunumu", 169-170 pp.

## **VII- Bilimsel Etkinlikleri**

### Projeler

- Travma dışı akut karın sendromu olgularında cerrahi kararının verilmesinde d-dimer, prokalsitonin, crp ve beyaz küre sayısının etkinliği-prospektif klinik çalışma ( Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü-Proje no: 2012-100-80-10-022 / Sakarya Üniversitesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu-10/07/2013-Karar no: 16214662.050.01.04/24)

- Deneysel akut pankreatit modelinde eritropoetinin böbrek hasarı üzerine koruyucu etkisi (Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeler Koordinatörlüğü- Proje no: 2013-80-02-002 / Yeditepe Üniversitesi Deney Hayvanları Etik Kurulu- 02/04/2013- Karar no: 332)

## VIII- Diğer Bilgiler

Eğitim programı haricinde aldığı kurslar ve katıldığı eğitim seminerleri

- Temel Cerrahi Kursu, Türk Cerrahi Derneği, 2010, Ankara
- Certificate of Emergency Surgery Course, ESTES, 2011, İstanbul
- Cerrahi Stapler Eğitim Kursu, Türk Cerrahi Derneği, 2011, Ankara
- Deney Hayvanları Kullanım Sertifikası, 2012, Yeditepe Üniversitesi, İstanbul
- Certificate of Diagnostic Challenges in Breast Diseases Course, ESS 2012, Istanbul, TURKEY
- Certificate of Nutritional Support in the Perioperative Period Course, ESPEN Life-Long Learning Programme, 2013, Antalya
- Vasküler Cerrahi Kursu, Türk Cerrahi Derneği, 2013, Ankara

Diğer üyelikler

- Türk Cerrahi Derneği Asistan Komisyonu Yönetim Kurulu Üyeliği 2012-2014