



**T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KONYA EğİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİğİ**

**İDİOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİTLİ HASTALARDA
SERUM *TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID
CELLS-1* (TREM-1) SEVİYELERİNİN DEğERLENDİRİLMESİ**

Dr. Derviş Ateş



**T.C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ KONYA EĞİTİM VE
ARAŞTIRMA HASTANESİ
GENEL CERRAHİ KLİNİĞİ**

**İDİOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİTLİ HASTALARDA
SERUM *TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID
CELLS-1* (TREM-1) SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr.Derriş Ateş

Prof. Dr. Hande Köksal

(UZMANLIK TEZİ)

KONYA/2020

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim sırasında bilgi ve tecrübesinden istifade ettiğim, tezimin her aşamasında desteği ve emeği olan tez hocam Sayın Prof. Dr. Hande KÖKSAL'a ,

Tezimin istatistikleri için tüm iş yoğunluğu içerisinde zaman ayıran TC Sağlık Bakanlığı, Halk Sağlığı Genel Müdürü Sayın Doç. Dr. Fatih KARA'ya,

Tezimin laboratuvar aşamasında özveri ile destek olan Sayın Prof Dr Sevil KURBAN'a,

Uzmanlık eğitimim süresince bana destek veren, bilgisini hiç esirgmeden özverili bir şekilde bize aktaran, cerrahi nosyonun ve duruşun nasıl olması gerektiğini bize gösterip örnek teşkil eden hocam Prof. Dr. Osman DOĞRU'ya,

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden istifade ettiğim hocalarım Prof. Dr. Adil KARTAL, Doç. Dr. Kemal ARSLAN, Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ ve tüm uzman abi ve ablalarım,

Teşekkürlerimi ve minnetlerimi sunarım...

Dr.Derviş ATEŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	vi
TABLOLAR DİZİNİ	vii
ÖZET.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1.İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT	3
2.1.1.Tanım	3
2.1.2.Etiyoloji	3
2.1.3.Patogenez.....	5
2.1.4.Klinik	5
2.1.5.Ayırıcı Tanı.....	6
2.1.6.Laboratuvar Bulguları.....	6
2.1.7.Radyolojik Bulgular.....	7
2.1.8.Doku Tanı Yöntemleri.....	8
2.1.9.Patolojik Bulgular	9
2.1.10.Tedavi yaklaşımları.....	10
2.1.11.Tedavi Yönetimi	14
2.2.MİYELOİD HÜCRELERDE İFADE EDİLEN TETİKLEYİCİ RESEPTÖR-1 (TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED on MYELOID CELLS-1)	16
2.2.1.Tanımı.....	16

2.2.2.Yapısı ve Fonksiyonları	17
2.2.3.sTREM-1	18
2.2.4.TREM-1 Blokajına Dayanan Tedavi Yaklaşımları	18
3.GEREÇ VE YÖNTEMLER.....	20
3.1.ETİK KURUL ONAYI	20
3.2.HASTALAR.....	20
3.2.1.Dahil Edilme Kriterleri	21
3.2.2.Dahil Edilmeme Kriterleri	21
3.3.TREM DEĞERİ ÖLÇÜMÜ	21
3.3.1.Kan Örneklerinin Alınması.....	21
3.3.2.Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar	22
3.3.3.TREM-1 Analizi	22
3.4.İSTATİSTİKSEL ANALİZ	23
4.BULGULAR.....	25
4.1.HEMATOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ	25
4.1.1.Grup H ve Grup K'nin Karşılaştırılması.....	25
4.1.2.Grup H _A , Grup H _R ve Grup K'nin karşılaştırılması.....	28
4.2.MİYELOİD HÜCRELERDE İFADE EDİLEN TETİKLEYİCİ RESEPTÖR-1 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ (TREM-1) ...	31
4.2.1.Grup H ve Grup K'nin Karşılaştırılması.....	31
4.2.2.Grup H _A , Grup H _R ve Grup K'nin karşılaştırılması.....	32
5.TARTIŞMA	34
6.SONUÇ	39
KAYNAKLAR	41
ÖZGEÇMİŞ	48

KISALTMALAR

- CD40** : Cluster of Differentiation 40
- CD86** : Cluster of Differentiation 86
- DAP12** : DNAX-Activation Protein 12
- FMF** : Familial Mediterian Fever (Ailevi Akdeniz Ateşi)
- GMS** : Grocott Methenamin Silver
- IL-1 β** : Interleukin-1 β
- İGM** :İdiyopatik Granüloamatöz Mastit
- İİAB** :İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
- M-CSF** : Monosit-Colony Stimulating Factor
- MHC** : Major Histocompatibility Complex
- MRG** :Manyetik Rezonans Görüntüleme
- NLR** : Nucleotide-Binding Oligomerization Domain-Like Receptor
- PAS** :Periyodik Asit-Schiff
- PGD2** : Prostoglandin D2
- PGE2** : Prostoglandin E2
- PRR** : Pattern Recognition Receptor
- RA** : Romatoid Artrit
- SLE** : Sistemik Lupus Eritamatozus
- SPSS** : Statistical Package for the Social Sciences
- sTREM-1** : Soluble Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1

TLR : Toll-like Receptor

TLT-1 : TREM-1 Like Transcript

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TREMs : Triggering Receptors Expressed on Myeloid Cells

TREM-1 :Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1

TREM-2 : Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-2

USG :Ultrasonografi



ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1.TREM-1 Sinyal Yolağı.....	19
Şekil 2.Grup H ve K'nın sTREM-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması.....	32
Şekil 3.Grup H _A , H _R ve K'nin sTREM-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması	33



TABLolar DİZİNİ

Tablo 1. Tüm İGM Hastalarının Demografik Özellikleri	26
Tablo 2. Grup H _A , H _R ve Tüm İGM Hastalarının (Grup H) Semptom ve Bulguları ..	27
Tablo 3. Grup H ve Grup K'nın Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması.	28
Tablo 4. Grup H _A , Grup H _R ve Grup K'nın Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması	30



ÖZET

İDİOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİTLİ HASTALARDA SERUM TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID CELLS-1 (TREM-1) SEVİYELERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

AMAÇ: İdiyopatik Granülomatöz Mastit'in (İGM) etiyopatogenezinde, ilk tanımlandığı 1972 yılından bu yana birçok faktör suçlanmış olmasına karşın, son zamanlarda, immün sistem disregülasyonu ve otoimmünite üzerinde durulmaktadır. Bu çalışmanın amacı, İGM'li hastalarda, serum Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells-1'in (sTREM-1) rolünü araştırmaktır.

GEREÇ ve YÖNTEM: Çalışmaya patolojik olarak İGM tanısı alan 60 hasta (Grup H) ile herhangi bir hastalığı olmayan 25 sağlıklı kadın (Grup K) dâhil edildi. İGM'li hastalar aktif şikâyet ve semptomları olan hastalar (Grup H_A) ve şikâyet ve semptomları olmayan remisyondaki hastalar (Grup H_R) olarak iki gruba ayrıldı. Serum TREM-1 seviyeleri, insan *Enzyme Linked Immunosorbent Assays* sistemleri ile ölçüldü.

BULGULAR: İGM hasta grubunun (ortanca= 155,27 pg/mL, Q1 = 123,59 pg/mL - Q3 = 212,13 pg/mL), serum TREM-1 düzeyleri kontrol grubundan (Ortanca = 67,62 pg/mL, Q1 = 37,78 pg/mL - Q3 = 130,55 pg/mL) daha yüksekti (p<0,0001). Grup H_A (Ortanca = 190,45 pg/mL, Q1 = 144,99 pg/mL - Q3 = 222,1 pg/mL), Grup H_R (Ortanca = 140,23 pg/mL, Q1 = 107,4 pg/mL - Q3 = 183,97 pg/mL) ve Grup K'nın sTREM-1 düzeyleri (Ortanca = 67,62 pg/mL, Q1 = 37,78 pg/mL - Q3 = 130,55 pg/mL) arasında da istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p<0,0001). Grup H_A'nın sTREM-1 seviyeleri Grup K'den yüksekti (p <0,0001). Ayrıca, Grup H_R'nin sTREM-1 düzeyleri Grup K'den yüksekti (p = 0,006). Grup H_A ile H_R arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (p>0,05).

SONUÇ: Çalışmamızda saptanan yüksek sTREM-1 düzeylerinin İGM'de inflamasyona katkıda bulunduğu görülmüştür. Özellikle TREM-1'in bloke edilmesi dirençli veya tekrarlayan hastalarda bir tedavi seçeneği olabilir.

ANAHTAR KELİMELER: Etiyopatogenez, İdiyopatik granülopatöz mastit, sTREM-1, Tedavi



ABSTRACT

THE EVALUATION OF SOLUBLE TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED ON MYELOID CELLS-1 (TREM-1) LEVELS IN PATIENTS WITH IDIOPATHIC GRANULOMATOUS MASTITIS

AIM: Although many factors have been proposed in the etiopathogenesis of idiopathic granulomatous mastitis (IGM) since it was first described in 1972, immune dysregulation and autoimmunity have recently been emphasized. The aim of this study was to investigate the role of soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in idiopathic granulomatous mastitis.

MATERIAL AND METHODS: The study included 60 patients with a pathological diagnosis of IGM (Group H) and 25 healthy women without any disease (Group K). Group H was divided into two groups: Patients with active complaints and symptoms (Group H_A), patients in remission without complaints and symptoms (Group H_R). The sTREM-1 levels was measured by human Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay.

RESULTS: The sTREM-1 levels of Group H (*Mdn*= 155.27 pg/mL, *Q1* = 123.59 pg/mL - *Q3* = 212.13 pg/mL) was higher than Group K (*Mdn* = 67.62 pg/mL, *Q1* = 37.78 pg/mL - *Q3* = 130.55 pg/mL) ($p < 0.0001$). There was a statistical significant difference between sTREM-1 levels of Groups H_A (*Mdn* = 190.45 pg/mL, *Q1* = 144.99 pg/mL - *Q3* = 222.1 pg/mL), H_R (*Mdn* = 140.23 pg/mL, *Q1* = 107.4 pg/mL - *Q3* = 183.97 pg/mL) and K (*Mdn* = 67.62 pg/mL, *Q1* = 37.78 pg/mL - *Q3* = 130.55 pg/mL) ($p < .0001$). The sTREM-1 levels of Group H_A was higher than Group K ($p < .0001$). Also, sTREM-1 levels of Group H_R was higher than Group K ($p < 0.0001$) ($p = .006$). There was no statistically significant difference between Group H_A and H_R ($p > .05$).

CONCLUSION: It was seen that the detected high sTREM levels contributed to inflammation in IGM in our study. In particular, blockade of TREM may be a treatment option in resistant or multiple recurrent patients.

KEYWORDS: Etiopathogenes, Idiopathic granulomatous mastitis, sTREM-1, Treatment

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İdiyopatik granümatöz mastit (İGM), ilk kez Kessler ve Wolloch (1) tarafından 1972 yılında beş vaka şeklinde raporlandı. Bu hastalar, meme kanseri şüphesi olan, ancak patolojik incelemelerinde granülom ve apselerle karakterize vakalar olarak tanımlandı. Daha sonra, Cohen 1977 yılında bu klinik tabloyu detaylandırmıştır (2). Günümüze kadar etiopatogenezde birçok faktör suçlanmıştır. Bu suçlanan faktörler arasında, α 1-antitripsin eksikliği, oral kontraseptif ilaç kullanımı, sigara kullanımı, hamilelik, doğum ve emzirme, hiperprolaktinemi, etnik köken ve otoimmünite üzerinde durulmuştur (3, 4). Son zamanlarda, İGM'nin eritema nodosum veya artrit gibi daha çok romatolojik hastalıklarda görülen bulgularla birlikteliği, Sjögren sendromu gibi romatolojik hastalıklara eşlik etmesi ve tedavide steroidlerin başarısı, etiolojide otoimmünite ve immün disregülasyon üzerindeki ilgiyi arttırmaktadır (4-11).

Bağışıklık sistemi, hem enfeksiyöz hem de enfeksiyöz olmayan inflamasyonlarda sürekli tetiklenir. Bouchan ve arkadaşları (12), 2000 yılında, çoğunlukla miyeloid hücreler üzerinde eksprese edilen ve proinflamatuvar yanıtlarla ilişkili miyeloid hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptör -1'i (*Triggering Receptor Expressed on Myeloid Cells*, TREM-1) tanımladılar. Özellikle bu reseptörün solubl formu (sTREM-1) ile ilgili çalışmalar enfeksiyonlarda sık kullanıldı. Daha sonraki yıllarda sTREM-1 romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus ve ailesel akdeniz ateşi gibi romatolojik ya da otoimmün hastalıklarda da çalışıldı (13-19). TREM-1'in aktivasyonu ile birçok sitokin ve kemokinin üretiminin arttığı gösterildi. Bu sitokinler ve kemokinler arasında monosit chemoattractant protein-1, monosit chemoattractant protein-3, interlökin-6, interlökin-8, makrofaj stimule edici protein 1- α ve tümör nekroz factor- α vardır (15). TREM-1'in otoimmün hastalıklar, özellikle dirençli hastalar için umut verici bir terapötik hedef olduğu düşünülmektedir (15).

Bu çalışmanın amacı, etiopatogenezinde otoimmünite ve immün disregülasyon düşünülen İGM'li hastalarda sTREM-1 düzeylerini belirlemek ve bu

bağlamda “İGM tedavisinde TREM-1 hedefli yeni ajanlar kullanılabilir mi?” sorusunu gündeme getirmektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. İDİYOPATİK GRANÜLOMATÖZ MASTİT

2.1.1. Tanım

İdiyopatik granüloamatöz mastit, memenin nadir görülen, benign, nedeni bilinmeyen, meme lobüllerini tutan, mikroapse formasyonlarının eşlik ettiği non-kazeöz granüloamların varlığı ile karakterize, kronik inflamatuvar hastalıdır. Granüloamatöz lobülit veya granüloamatöz lobüler mastit olarak da adlandırılmaktadır. Literatürde bildirilen en genç vaka 11, en yaşlı vaka 83 yaşında olup, genellikle 3-4. dekatta görülmektedir. Hastaların çoğu doğurganlık çağında ve son 5 yıl içinde gebelik veya laktasyon hikâyesi olan kadınlardır(20, 21).

İdiyopatik granüloamatöz mastit, 1970 yılında Milward ve Gough tarafından tanımlanmasına rağmen ilk kez 1972 yılında Kessler ve Woolloch tarafından beş olgu üzerinden klinik ve patolojik bulguları ile tariflenmiştir(1).

İdiyopatik granüloamatöz mastit tanısını koyabilmek için histolojik olarak non-kazeöz granüloam oluşturan inflamasyonun olması, ancak bu inflamasyonun tüberküloz, mantar, parazit gibi enfeksiyöz ajanlara veya sarkoidoz, Wegener granüloamatozisi gibi sistemik granüloamatöz bir hastalığa bağlı olmadığı kanıtlanması gerekir. Kısaca İGM patolojik olarak granüloamlar gösterildikten sonra granüloamatöz mastit yapan diğer nedenlerin tesbit edilememesi üzerine konulan bir ekartasyon tanısıdır.

İdiyopatik granüloamatöz mastit klinik ve radyolojik olarak memenin malign hastalıkları ve diğer mastitlerle benzer özellikler gösterebilir.

2.1.2. Etiyoloji

İdiyopatik granüloamatöz mastitin etiyolojisi tam olarak bilinmemektedir. Yüksek prolaktin seviyesi, oral kontraseptif kullanımı, travmaya sekonder

duktuslardan dokuya geçen proteinlere karşı gelişen otoimmün yanıt, kimyasal irritasyon, bilinmeyen mikrobiyolojik ajanlar, sigara, alfa-1 antitripsin eksikliği gibi birçok faktör etiyolojide suçlanmıştır.

İdiopatik granülatöz mastit genellikle 50 yaş altında görülmekte ve serilerde ortalama yaş 33 ile 38 arası bildirilmektedir. Sıklıkla son 5 yıl içinde doğum ve emzirme öyküsünün de olması hiperprolaktineminin neden olduğu hipertrofik ve frajil meme dokusu ile birlikte süt stazının, İGM patogenezinde önemli rol üstlendiğini düşündürmektedir. Literatürde Risperidon'un neden olduğu hiperprolaktinemi sonucu gelişen İGM olgusu bildirilmiş olup, bu bulgular da hiperprolaktineminin etiyolojide yer alabileceğini düşündürmektedir (22). İntraduktal olarak biriken proteinden zengin sekresyon ile duktal ektazi oluşur, duktusların perforasyonu ve duktal içeriğin lobuler bağ dokusu ile teması lokal inflamasyonu meydana getirir, makrofaj ve lenfositlerin periduktal alana göçü ile devam eden süreç granülom oluşumu ile sonuçlanır. İGM'nin nadir de olsa erkeklerde ve yaşlılarda da görülmesi bu tezinin sorgulanmasına neden olmaktadır. Oral kontraseptiflerin de aynı mekanizma ile etyolojide rol oynayabileceği düşünülmüştür. Ancak yapılan çalışmalarda oral kontraseptifler ile İGM arasında belirgin bir ilişki saptanamamıştır (23-25).

Sigara etyolojide suçlanan faktörlerden biri olmakla beraber İGM ile arasında kesin bir ilişki bulunamamıştır (3).

Alfa-1 antitripsin, serin proteaz inhibitörüdür. Primer görevi, aktif nötrofillerden salgılanan proteazların yıkıcı etkilerini önlemektir. İGM tanısı almış 37 yaşında bir hastada α -1 antitripsin eksikliği gösterilmiştir (26). Ancak bunu destekleyen başka çalışmalara rastlanmamaktadır.

Günümüzde İGM'nin otoimmün temellere dayandığına dair teori üzerinde oldukça fazla durulmaktadır. Literatürde hastaların kortikosteroid ve immünsupresif tedavilere iyi yanıt vermesi, cerrahi tedavi sonrası rekürrenslerin yine kortikosteroid tedavisi ile kontrol altına alınabilmesi, eritema nodozum veya artrit gibi meme dışı tutulumların eşlik ettiği hastaların varlığı, diğer otoimmün hastalıklara eşlik eden olguların varlığı ve immünohistokimyasal çalışmalarda T-lenfosit baskınlığının gösterilmesi otoimmünite hipotezini destekleyen bulgular olarak belirtilmektedir (5).

Ancak diğler otoimmün reaksiyonların aksine vaskülit veya belirgin plazma hücre infiltrasyonu kaydedilmemesi teorinin doğruluğunu sorgulatmaktadır.

Mikrobiyolojik ajanlardan özellikle Corynebacterium türleri etiyojide suçlanmıştır ancak Corynebacterium'un histolojik olarak zor gösterilmesi ve genellikle deri florasında bulunması nedeniyle çalışmalar net değildir. Kortikosteroid tedavisine yanıtızlık enfeksiyöz bir durumun veya corynebacterium türlerinin varlığına bağılı olabilir (6). Bununla birlikte, bu alışık olunmayan bakterilerin tespiti de immünolojik bir anormalliğın habercisi olabilir.

2.1.3. Patogenez

İdiopatik granülatöz mastit patogenezi kesin olarak bilinmemekle birlikte patogeneizde farklı basamakların olabileceğı düşünölmektedir. Basamaklardan biri birçok lobölü tutan ve reaktif lenfoplazmositik infiltrasyona yol açan nonspesifik lobölit olabilir. Loböllerin harabiyeti sonucu bazen santral süpüratif nekrozla seyreden bir granülatom formasyonu oluşmaktadır. Bu odakların çoğalması sonucu apseler gelişmektedir. Kessler ve Woolloch tarafından İGM'nin testis ve tiroid bezinde oluşan granülatöz inflamasyona benzerliğine dikkat çekilmiştir. Multifokal granülatöz tiroiditte de mekanik faktörlerin tiroid bezindeki granülatomların oluşumundan sorumlu olduğu düşünöldüğünde travmanın da patogeneizde bir basamak olabileceğini ihmal etmemek gerekmektedir. Patogeneizde en akla yakın teori olarak non-puerperal sekresyonla başlayan bir süreç tanımlanmıştır (4). Bu sekresyonun ve inflamasyonun sebebinin östrojen-progesteron oranının değışmesi ile meydana gelen bir hormonal dengesizlik ve hiperprolaktinemi olabileceğı düşünölmektedir. İntraduktal olarak biriken proteinden zengin sekresyon sonucu yukarıda da bahsedildiğı gibi duktal ektazi, intraduktal inflamasyon ve kronik granülatöz mastit basamakları oluşur. Loböl dışına sızan sekresyona karşı gelişen otoimmün reaksiyonun bu olaya yol açtığı düşünölmektedir.

2.1.4. Klinik

Genellikle ciltte kalınlaşma ve kızarıklığın eşlik ettiğı tek taraflı, ağırlı, sıklıkla hassas, sınırları net olmayan sert kitle şeklinde ortaya çıkabildiğı gibi ağrısız, ele

gelen kitle şeklinde de görülebilir. İnflamatuvar karsinomunu düşündüren cilt bulguları eşlik edebilir. Kronik vakalarda lezyon yüzeyindeki deride fistüllerden akıntı, apse, ülserasyon gözlenebilir. Kansere benzer şekilde memede kitle formasyonu, deformasyon, meme başında retraksiyon, meme başı akıntısına yol açabilir. Bazı hastalarda süperenfeksiyon olmaksızın da akut enfeksiyonu düşündüren lokal ısı artışı, hiperemi, hassasiyet bulguları ile enfeksiyöz bir hastalık görünümü de oluşturabilir. Nadiren aksillada palpabl lenf nodları saptanabilir (21,27).

Çoğunlukla tek kitle şeklinde görülmekle birlikte %30 diffüz meme tutulumu görülür (28).

Ayrıca İGM'nin diğer otoimmün hastalıklar ile beraberliği olabildiği gibi otoimmün hastalık tesbit edilmese de İGM vakalarında eritama nodosum, artirit, reaktif öksürük gibi bulgular görülebilir (7,8,29-32). Bu otoimmün hastalıklara özgü şikâyetler tabloya eklenebilir ve fizik muayene sırasında da bu bulgular yönünden hasta değerlendirilmelidir.

2.1.5. Ayırıcı Tanı

Laktasyon mastiti dâhil bakteriyel mastitler, tüberküloz mastiti ve fungal mastit başta olmak üzere tüm enfeksiyöz mastitler, yabancı cisim granulomları, sarkoidoz ve Wegener granülomatozu gibi sistemik granülomatöz hastalıklar ve meme kanserleri ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir ve tedavi öncesi mutlaka ekarte edilmelidir.

2.1.6. Laboratuvar Bulguları

İdiyopatik granülomatöz mastit için tanı koymaya yarayan laboratuvar tetkiki yoktur. Laboratuvar tetkikleri diğer mastit nedenlerinin dışlanmasında fayda sağlar. Dokudan, apse veya loküle sıvılardan alınan örneklerin mikrobiyolojik incelemesi enfeksiyöz mastitlerin etiyolojisini belirlemede yardımcıdır. Tüberküloza bağlı granülomatöz reaksiyonun tanısında mikobakteri aranması için de örnek alınmalı ve

özel koşullarda laboratuara ulaştırılarak, Löwenstein-Jensen besi yerine ekim yapılmalıdır.

Yine sistemik otoimmün hastalıkların bir komponenti olan granülomatöz mastitleri tespit ederken otoimmün antikorlar bakılarak tanı doğrulanır.

İdiyopatik granülomatöz mastitte diğer tüm enflamasyonlar gibi beyaz küre, sedimantasyon, C-reaktif protein değerleri yükselebilir. Ancak tanı ve takipte tesbit edilmiş bir önemi yoktur.

2.1.7. Radyolojik Bulguları

İdiyopatik granülomatöz mastitte kesin tanı yöntemi patolojik inceleme olmakla birlikte, hastalığın lokalizasyonunu, yaygınlığını, oluşan komplikasyonları, ek lezyonları ve ek hastalıkları tesbit etmek için ve ayırıcı tanıda diğer mastit nedenlerini ve özellikle maligniteyi ekarte etmek için pek çok tetkik kullanılmaktadır.

Ultrasonografi (USG): Otuzbeş yaş altı kadınlarda başlıca görüntüleme yöntemi olması, uygulama ve ulaşım kolaylığı nedeni ile USG, İGM'li hastaların tanı ve takibinde en çok kullanılan tetkiktir. Ultrason mamografinin aksine diagnostik bulgular gösterebilir. USG'de çoğunlukla düzensiz sınırlı, heterojen hipoekoik kitle ve kitleyle devamlılık gösteren hipoekoik tübüler uzantılar gözlenir. Heterojen hipoekoik kitle vakaların %80'inde görülürken yine vakaların yarısından çoğunda tübüler uzantılar mevcuttur. Parankimal ekojenitede fokal azalma ve arkasında akustik gölgelenme içeren alanlar gözlenebilir. USG'de loküle koleksiyon, apse kavitesi, deri, deri altı dokuda kalınlaşma, interstisyel ödem, ödematöz yağ lobüllerine sekonder nodüler patern görülebilir ancak bu bulgular laktasyon mastitinde daha belirginken, İGM'de daha silik izlenir. USG örnek alınması sırasında, tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde, hastaların takibinde ve rekürrenslerin tesbitinde de ilk tercih edilen tetkikdir (3).

Mamografi: Granülomatöz mastitte özgü tanı koydurucu mamografi bulgusu yoktur. Mamografide nonspesifik bulgular görülür. Ayrıca İGM çoğunlukla genç ve doğurganlık çağındaki kadınlarda görüldüğü için, dens meme yapısından dolayı

mamografi sınırlı bilgi verir. En sık bulgu fokal asimetrik dansite artışının eşlik ettiği parankimal heterojenitedir. Spiküler uzanımları olabilir ancak genellikle mikrokalsifikasyon içermez. Ciltte çekinti, meme başı inversiyonu, aksiller lenfadenopati eşlik edebilir. Yapısal distorsiyon, düzensiz konturlu kitleler de sık görülen mamografi bulgularındandır. Mamografide çok sayıda lezyon görüntülenebilir. En önemli kullanım alanı malignite açısından şüpheli lezyonların varlığının araştırılması ve değerlendirilmesidir (3).

Manyetik Rezonans Görüntüleme (MRG): İdiyopatik granüloamatöz mastit tanısında rutin uygulamada MRG'nin yeri yoktur. MRG benign ve malign lezyon ayırımında yetersizdir. İGM olgularının MRG incelemelerinde çevresel kontrastlanma gösteren lezyondan, irregüler, heterojen, hiperintens lezyonlara kadar değişen özellikler olabileceği bildirilmiştir. Bu görünümünün farklı evrelerdeki inflamatuvar süreçten kaynaklandığı düşünülmektedir. MRG ayırıcı tanıda aktif lezyonları göstermek ve lezyonların boyutlarını belirlemek için kullanılabilir ancak neoplastik süreç ile etkin inflamatuvar süreci ayırt edememektedir (3).

Elastografi: Görüntüleme metodları ile lezyonun benign-malign ayırımının yapılabilmesi açısından sonoelastografi, yüksek negatif prediktif değere sahip, gelecek vaat eden yeni bir tetkiktir. Durur-Karakaya ve arkadaşları patolojik olarak İGM olduğu kanıtlanmış 27 olguda sonoelastografi çalışmışlar; elastisite skoru, gerilme oranı ve elastik çap gibi parametre ölçümleri yapmışlar, yayınlarda sonoelastografide benign ve malign ayırımı yapmak için önerilen değerleri kullanarak tüm lezyonların benign karakterde olduğunu tesbit edebilmişlerdir (33). Bütün bu gelişmelere rağmen sonoelastografi benign lezyonu öngörmeye etkin olsa da kanseri kesin olarak ekarte etmede hala yetersizdir. Kesin tanı için halen biopsi gereklidir.

2.1.8. Doku Tanı Yöntemleri: İdiyopatik granüloamatöz mastit'nin kesin tanısı alınan doku örneğinin histopatolojik incelemesi ile konulur. Doku tanısı granüloamatöz mastiti diğer mastitlerden ayırır. Ayrıca İGM görüntüleme yöntemlerinde malignite ile karışabilen lezyonlar oluşturduğundan, malignitenin mutlak dışlanması için de doku tanısı tedavi öncesi gereklidir.

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB): Basit ve kolay uygulanabilir bir yöntem olmakla birlikte, alınan materyal hücresel düzeyde olduğu için İGM’te tanı koymada etkin değildir. Tecrübeli bir sitopatolog gerektirir. Nadir olgularda malignite ile inflamatuvar sürecin ayrımı için malign hücre yokluğu ortaya konulabilir. Ayrıca apse veya sıvı aspire edilerek kültür için kullanılabilir. Ancak rutinde İGM tanısı koymak için kullanımı yoktur.

Kor Biyopsi (Tru-Cut Biyopsi): Doku örneği elde edilebilen, açık cerrahi biyopsiye kıyasla daha az travmatik ve daha az skar dokusu bırakan bir yöntem olup, İGM’te en sık tercih edilen, ilk yapılması gereken ve tanı koydurucu doku örnekleme tekniğidir. %95 tanı koydurucudur (34).

Vakum Destekli Biyopsiler: Küçük meme lezyonlarının tanısında giderek daha yaygın kullanılan, ultrasonografi eşliğinde uygulanabilen yeni bir biyopsi yöntemidir. Diğer perkütan biyopsi metodlarına göre daha büyük doku elde edilmekte ve lezyonun tamamının çıkarılmasına da olanak sağlamaktadır. Diğer metodlara göre maliyeti yüksektir. Ayrıca İGM’te lezyonun genellikle büyük olması kullanım alanını sınırlamaktadır. Ancak literatürde vakum yardımcı biyopsi ve sonrasında steroid ile tedavi edilmiş vakalar mevcuttur (35).

İnsizyonel Biyopsi: Özellikle apsenin eşlik ettiği olgularda, cerrahi drenaj sırasında eş zamanlı olarak apse duvarından insizyonel biyopsi yapılabilir.

Eksizyonel Biyopsi: Lezyonun çıkarılması nedeniyle eş zamanlı tedavi de sağlanmış olur ancak İGM olgularının sıklıkla malignite ile karışması ve nüklere davetiye çıkarması nedeni ile tanı amacıyla ilk sırada tercih edilmemelidir. Kor biyopsinin yetersiz kaldığı durumlarda tercih edilebilir.

2.1.9. Patolojik Bulgular

Histolojik olarak İGM, epitelooid histiyositler ile Langhans tipi multinükleer dev hücrelerin karmasından oluşan, lobülo sentirik, non-kazeöz granülomlarla karakterizedir. Dokuda kronik inflamasyonun göstergesi olarak lenfositler, plazma hücreleri ve polimorfonükleer lökositler bulunur. Sıklıkla mikroapse formasyonu gözlenirken, duktal ve lobüler epitelde skuamöz metaplazi de görülebilir. Bu bulgular granümatöz mastit için spesifik olmakla birlikte, idiyomatik granümatöz mastit için önemli bir bulgu da dokuda bakteri (Gram, asid-fast Zeiehl Neelsen) ve

mantar (PAS, GMS) için yapılan boyamalarla mikroorganizma yokluğunun gösterilmesidir. Granülomlarda kazeöz nekrozun olmaması ve duktusların değil de lobüllerin tutulması İGM'yi tüberkülozun neden olduğu granüloamatöz mastitten ayırır.

2.1.10. Tedavi Yaklaşımları

İdiyopatik granüloamatöz mastitte fikir birliğine varılmış ideal bir tedavi stratejisi yoktur. Sadece izlem, antibiyoterapi, cerrahi, steroidler ve immunsupresanlar ile spesifik medikal tedaviler kombine edilerek çeşitli tedavi modaliteleri kullanılmaktadır. Optimal tedavi için tanımlanmış az sayıda algoritma vardır ve İGM'de tedavi halen tartışmalı bir konudur. Histopatolojik inceleme sonrası granüloamatöz mastit tespit edilen vakalarda tedaviye başlanmadan önce granüloamatöz mastit yapan enfeksiyöz veya sistemik diğer nedenlerin mutlaka dışlanması gereklidir.

İzlem: İdiyopatik granüloamatöz mastit vakalarının yaklaşık yarısı tedavi almadan spontan olarak iyileşmektedir (36). Lai ve arkadaşları çalışmalarında konservatif izlem ile hastaların %50'sinde hastalığın 2 yıl içinde spontan regrese olduğunu, kalan yarısının da stabil seyrettiğini bildirmişlerdir (36). Ancak bu çalışmada seçilen hastalar nispeten hafif seyirli vakalardır. Tedavinin hastalığın şiddetine ve sistemik bulguların varlığına göre belirlenmesi gerektiği muhakkaktır ve tedavisiz izlem küçük, tek odaklı lezyonu olan, hafif semptomlar taşıyan hastalar için uygundur. Yine Kaviani ve arkadaşları 374 vakalık serilerinde hastaları semptom ve bulgularına göre hafif, orta, ağır olarak 3 gruba ayırmışlar, hafif ve orta semptomlu hastalarda en iyi tedavi yanıtının yakın izlem ile sağlandığını söylemişlerdir (37).

Antibiyotik İle Tedavi: Çoğu hastaya İGM tanısı almadan önce tetkik sürecinde olası bakterial mastit tedavisi için ampirik antibiyotik reçete edilmekte olsa da, İGM tedavisinde antibiyotiklerin etkinliği oldukça sınırlıdır. Mastit tedavisinde antibiyoterapi kültür sonuçlarına göre belirlenmelidir. Ancak çoğu vakada kültür

sonuçları beklenmeden olası etken mikroorganizmalar olan gram pozitif koklara yönelik olan ko-amoksilav, doksisisiklin, azitromisin ve fusidik asit ilk tercih olmaktadır. Ayrıca Salehi ve arkadaşları, İGM de azitromisinin kortikosteroidlerle birlikte kullanılmasının etkin bir tedavi yöntemi olduğunu savunmuşlardır (38).

Cerrahi: Apse veya diğer komplikasyonların varlığında basit cerrahi girişimlerin gerekliliği mutlak olup, apse veya sıvı koleksiyonu yokken İGM olduğu kanıtlanmış kitle lezyonuna cerrahi müdahale ise tartışmalıdır. 1980'lerde bu lezyonların büyük çoğunluğu cerrahi eksizyon ile tedavi edilmekte idi. Ancak günümüzde İGM'nin kendi kendini sınırlayan doğası, kor biyopsinin ve radyolojik tetkiklerin yaygın kullanımı ile malignite tanısının dışlanmasıyla kolaylaşması ve cerrahi komplikasyonların, lezyondan daha fazla sorun oluşturmaya bağlı olarak İGM tedavisinde cerrahi eksizyon seçilmiş olgularla sınırlandırılmaktadır. İdeal cerrahi eksizyon, komplikasyonsuz, lokalize lezyonların temiz cerrahi sınır ile total olarak çıkarılmasıdır. Bu grupta rekürrens oranları literatürde %5,5 ile %50 arasında değişen oranlardadır (20,39). Rekürrens oranlarının azalması için temiz cerrahi sınırın sağlanması, akut enflamatuvar lezyonların ve cilt fistülizasyonunun olmaması gereklidir. Nadir olgularda daha geniş meme dokusunun eksizyonu ve rekonstrüksiyon gerekebilir. Rekonstrüksiyonun, yabancı cisim reaksiyonu ve buna bağlı nükslerden kaçınmak için otolog dokular ile yapılması önerilmektedir (40,41).

Steroid ve İmmüsupresif Tedavi: Cerrahinin komplikasyonları ve negatif cerrahi sınır ile eksizyona rağmen görülen nüksler, immüsupresif tedavilerin gündeme gelmesini gerekli kılmıştır. Bu ajanlar İGM tedavisinde izole olarak kullanılabildikleri gibi cerrahi öncesi lezyonu küçültmek, cerrahi sonrası nüksü engellemek veya gelişen nüksü tedavi etmek için de kullanılabilir (3). Primer olarak medikal tedaviyi benimsemek ve cerrahiye apse drenajı, fistül eksizyonu gibi gereklilikler için tercih etmek, günümüzde çoğu İGM hastasında tercih edilmesi gereken strateji olarak görülmektedir (42-44). Gereksiz cerrahi; durumu daha da kötü hale getirebilir ve hastaların %16-50'sinde kronik komplikasyonlara neden olduğu gösterilmiştir (36,42,45,46).

Topikal Kortikosteroid Uygulaması: Topikal uygulamaya ait literatürde çok fazla yayın bulunmamaktadır. Altıntoprak ve arkadaşları çalışmalarında 28 İGM hastasını 4-12 hafta sadece topikal steroid uygulaması ile tedavi etmişler ve tüm hastalarda tam iyileşme sağlamışlardır. Hastaları 37,2 ay takip etmişler, 3 hastada (%10,7) nüks geliştiğini ve beklendiği gibi hiçbir hastada steroid yan etkilerinin gözlenmediğini bildirmişlerdir (47). Bu çalışma topikal steroid uygulamasının iyi bir tedavi seçeneği olabileceği yönünde heyecan verici olsa da; uygulama, henüz rutine giren bir tedavi modalitesi değildir.

İntralezyonel Kortikosteroid: Son birkaç yıl içinde literatürde intralezyonel steroid uygulamaları yer almaya başlamıştır. Manst ve arkadaşları 4 hastaya intralezyonel steroid uygulamışlar, semptomlarda %87,5 azalma olduğunu vurgulamışlar, uzun dönemde dört hastanın 1'inde tamamen iyileşme gözlemişler ve diğer 3 hastada ise nüks olduğunu bildirmişlerdir (48). Tang ve arkadaşları bu yıl yayınladıkları retrospektif çalışmalarında, 12 İGM hastasına intralezyonel 80-160 mg triamsinolon uygulamışlar ve tüm hastalarında iyileşme tespit etmişlerdir. Ayrıca izleme göre iyileşme zamanının anlamlı şekilde daha kısa olduğunu, yan etkilerin de sistemik steroidlere göre minimal olduğunu da vurgulayarak intralezyonel enjeksiyonun İGM için etkili bir tedavi olduğunu öne sürmüşlerdir (49). Kim ve arkadaşları intralezyonel uygulamanın lezyon içerisine yapılması gerektiğini vurgulamışlar ve yanlış uygulamalar sonucu yağ doku ve parankimal dokuda atrofi olabileceğini belirterek, intralezyonel steroid enjeksiyonunu USG eşliğinde yapmışlardır (50). Bu konuda daha fazla prospektif ve kontrollü çalışmaya ihtiyaç vardır.

Sistemik kortikosteroidler: İdiyopatik granümatöz mastit olgularında şu an için ana medikal tedavi olarak görülen sistemik kortikosteroid tedavisi ilk olarak 1980 yılında DeHertogh tarafından uygulanmış olup bu tarihten önce tek tedavi cerrahi olarak görülmekte idi. Kortikosteroidlerin hipertansiyon, glukoz intoleransı, peptik ülser, Cushing sendromu, fırsatçı enfeksiyonlar, myopatiler, nöropsikiyatrik

hastalıklar, osteoporoz gibi herkesce bilinen ciddi yan etkilerinden dolayı, tedavi sırasında dozu mümkün olduğunca düşük tutulmalıdır. Tedaviyi sağlayabilecek en düşük kortikosteroid dozu bilinmemekte, steroid tedavisinin dozu ve süresi hakkında hali hazırda bir standart bulunmamaktadır. Steroid tedavisi başlanmadan önce mastitin enfeksiyona sekonder olmadığı mutlaka kanıtlanmalıdır. Önceki çalışmalarda 60 mg/gün prednisolon ile başlanması önerilirken, son yayınlarda bu dozun yarısının da tedavide etkin olduğu bildirilmiştir. Ancak daha önceleri yan etkilerle baş etmek amacıyla 4 hafta gibi kısa süreli tedaviler verilmiş olsa da, günümüzde rekürrenleri önlemek için optimal tedavi süresinin 3-6 ay olması önerilmektedir (42,51). Azlina ve arkadaşları, oral 60 mg/gün 4 hafta prednisolon tedavisi verdikleri hastalarında %50 nüks tespit etmişler, bu hasta grubuna ikinci kez tekrar steroid vermişler ve nüksleri önlemek için daha uzun süre steroid kullanımını önermişlerdir (46). Oran ve arkadaşları ise 2 hafta boyunca günde 2 doz oral 16 mg prednisolon verip daha sonra 6 hafta boyunca doz azaltarak devam ettikleri 8 haftalık steroid tedavisi uygulamışlar ve sadece 3 hastada (%7) tedaviye yanıt alamamışlar, 5 hastada da nüks tespit etmişlerdir (52). Steroidler cerrahi öncesi lezyonu küçültmek, daha lokalize hale getirmek ve sağlam cerrahi sınırı sağlayabilmek amacıyla da kullanılmaktadır (53,54). Akcan ve arkadaşları sadece cerrahi tedavi uyguladıkları hastalarda %7,5 nüks gözlerken, cerrahi ve sonrasında steroid verdikleri hasta grubunda nüks olmadığını bildirmişlerdir (53). Karanlık ve arkadaşları çalışmalarında steroid sonrası cerrahi eksizyon yapılan hasta grubunda nüks saptamazken, sadece steroid verilen grupta %30 nüks olduğunu belirtmişler ve steroid sonrası cerrahi eksizyonu önermişlerdir (54). Yine steroidler, eksizyon veya steroid ile tedavi edilmiş vakalarda nükslerin tedavisinde de tercih edilebilir. Komplike ve rekürren vakaların %75 inde steroidler klinik düzelme sağlamaktadır (33). Günümüzde steroidler ile cerrahi tedavinin zamanlaması ile ilgili tam bir görüş birliği olmamakla birlikte, steroidlerin İGM yönetiminde önemli bir yere sahip olduğu mutlaklıdır.

Metotreksat: Kim ve arkadaşları bu ajanı İGM tedavisinde ilk defa kullanmışlar ve olumlu sonuçlarını yayınlamışlardır (55). Maksimum kortikosteroid dozuna cevap alınamayan İGM vakalarında, düşük doz (haftada 10-15 mg)

metotreksat tedavisi tedavi protokollerinde yer almaktadır ve fayda sağladığı gösterilmiştir (55-57).

Azatioprin: Otoimmün hastalıkların tedavisinde kullanılan diğer bir immunsupresan ajan olup, bazı yayınlarda steroidde yanıt alınamayan İGM vakaları için kullanımı gündeme getirilmiştir (58). Ancak İGM tedavisindeki yeri henüz net değildir.

Diğer İmmun Modülatörler: İdiyopatik granülatöz mastitin otoimmün kökenli olabileceği teorisinin yaygınlaşmasından ve metotreksat, azatioprin tedavisine yanıt alınması otoimmün hastalıklarda kullanılan immün modülatörlerin İGM’de de etkili olabileceği hipotezini doğurmuştur. Literatürde steroidde dirençli bir vakada metotreksat ile kombine olarak etanersept kullanılmış ve başarı sağlanmıştır (59).

Prolaktin inhibitörleri: Hiperprolaktineminin İGM etyolojisinde rol aldığını söyleyen teori “Prolaktin inhibitörleri tedavide kullanılabilir mi?” sorusunu akla getirmektedir. Bu bağlamda Aghajanzadeh ve arkadaşları steroid ve metotreksat tedavisine dirençli 16 İGM hastasına steroid ile kombine olarak 5-10 mg/gün dozunda bromokriptin vermişler ve 5 hastada (%31) olumlu sonuç almışlardır (60). Ancak literatürde bu tedavi stratejisi için yeterli veri yoktur.

2.1.11. Tedavi Yönetimi

İdiyopatik granülatöz mastit tedavisinde keskin sınırlar yoktur. Geçmiş yıllarda eksizyon standart tedavi olarak görülmüş, ancak cerrahi sonrası yara iyileşmesinde gecikme, insizyon hattında gelişen kronik akıntılı fistüller ve erken dönemde görülen nüksler nedeniyle son zamanlarda medikal tedaviler ön plana çıkmıştır. Bununla birlikte seçilmiş hasta grubunda, steroid ile desteklenerek veya kendi başına cerrahi eksizyon halen etkin ve kabul edilebilir bir tedavi seçeneğidir. Medikal olarak hastalığın kontrol altına alınmadığı, apse veya kompleks fistülleri olan ya da malignite ekarte edilemeyen olgularda cerrahi kaçınılmaz ve definitif tedavi yöntemidir. İdiyopatik GM’de tedavi ne olursa olsun, apse varlığında drenaj ve

sekonder bakteriyel enfeksiyon varlığında antibiyoterapi mutlaka protokole eklenmelidir (61). Granülomatöz mastit için en uygun tedavinin seçiminde, hastalığın durumu, kronikleşme riski ve komplikasyonların varlığı dikkate alınmalıdır. Tedavi seçiminde memedeki lezyonun durumu mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır (62). Son yıllarda medikal tedavi ön planda olsa da klinik ve radyolojik olarak iyi sınırlanmış, etraf dokuda enflamasyonun olmadığı, tek kitle lezyonu olan hasta grubunda temiz cerrahi sınır ile eksizyonun primer tedavi olabileceği akılda tutulmalıdır. Hur ve arkadaşları bu kategorideki hastalar için primer cerrahi tedavi ile %90 başarı sağlamışlardır (63). Primer cerrahi tedavinin avantajları steroide göre çok daha hızlı sonuç alınması ve İGM'nin doku tanısının kesin olarak konulmasını sağlamasıdır. Daha önceki yayınlarda cerrahi sonrası rekürrens oranları yüksek olsa da son yayınlarda bu oran %20'lerin altına inmiştir. Bu durum cerrahi için hasta seçiminin daha doğru yapılması ile ilişkili olabilir. Cerrahi eksizyon, daha yaygın tutulumlu, makroskopik olarak sınırların net olmadığı kitleler için uygun değildir ve tedavide başarı sağlamaz. Bu tip yaygın ve geniş lezyonlar için başlangıç tedavisi olarak steroidler, tam iyileşme sağlayabildiği gibi lezyonu daha küçük ve sınırlı hale getirerek cerrahi eksizyona uygun hale getirir. Sağlam olmayan cerrahi sınırlar ile eksizyon yapılmış hastalarda da ameliyat sonrası steroid tedavisi rekürrens oranlarını azaltabilir. Kortikosteroid tedavisi sonrası nökslerde steroid tedavisinin tekrarlanması iyileşme oranlarını arttırır. Günümüzde çoğu yazar cerrahi komplikasyonlar hastalığın başlangıç bulgularından daha kötü sonuçlar verdiği için medikal tedaviyi tercih etmektedir. Yaygın, fistül ve apselerde, cilt değişiklikleri ile komplike olmuş büyük lezyonlarda başlangıç tedavisi steroid ve gerekirse definitif cerrahi yerine, apse drenajı, fistül traktının debridmanı gibi minimal cerrahi işlemler olmalıdır. Uzun süre düşük doz steroid tedavisi ile remisyon sağlanamayan olgularda tedaviye metotreksat veya topikal steroidlerin eklenmesi düşünülmelidir (61).

2.2. MİYELOİD HÜCRELERDE İFADE EDİLEN TETİKLEYİCİ RESEPTÖR-1 (TRIGGERING RECEPTOR EXPRESSED on MYELOID CELLS-1)

2.2.1. Tanımı

Doğal bağışıklık hücreleri, patojenlerin tanınmasında ve konakçı yanıtının tetiklenmesinde anahtar rol üstlenirler. İnflamasyon yanıtının çoğalması, patern tanıma reseptörlerinin (Pattern recognition receptor-PRR) aktivasyonu ile olur. *Toll-like receptor* (TLR)'ler, PRR'lerden bir reseptör ailesi olup, enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz hastalıklarda doğal bağışıklıktaki rolleri iyi bilinmektedir. Son yıllarda doğal bağışıklıkta görevli, TLR ile etkileşerek, enflamatuar yanıtı etkileyen başka bir reseptör ailesi tanımlanmıştır: Miyeloid hücrelerde ifade edilen tetikleyici reseptörler (*Triggering Receptors Expressed on Myeloid Cells*, TREMs)(66,67). TREMler hücre yüzeyinde bulunan, hem doğal hem adaptif bağışıklıkta rol oynayan reseptörlerdir. TREM ailesi hem aktivatör hem de inhibitör reseptörleri barındırır. Bu ailede, TREM-1 son yayınlarda en çok çalışılan aktivatör reseptör iken, TREM-2 de en çok çalışılan inhibitör reseptördür. TREM-1 (CD354) TLR'lere ve/veya nükleotid bağlayan oligomerizasyon domainleri benzeri reseptörlere (NLRs) bağlanarak enflamasyonu başlatan ve arttıran, doğal bağışıklığın ana reseptörlerinden biridir. TREM-1 ilk keşfedildiği zamanlar, yalnızca enfeksiyöz hastalıklarda önemli olduğu düşünülmüş ve TREM-patojen ilişkisi ile ilgili çalışmalar yapılmıştır (66-68). Son çalışmalar ise TREM-1'in non-enfeksiyöz hastalıklarla da ilişkili olduğunu göstermiştir. TREM-1 reseptörü ve sinyal yolağı pek çok non-enfeksiyöz akut ve kronik enflamatuar hastalığın patogenezinde rol alır. Bu enflamatuar hastalıkların içinde otoimmün hastalıklar büyük bir grubu oluşturur. Son verilerde romatoid artirit (RA), sistemik lupus eritomatozus (SLE), inflamatuvar barsak hastalığı, tip-1 diyabet, psoriasis gibi pek çok otoimmün hastalıkta TREM-1'in anahtar rol üstlendiği net bir şekilde ortaya konulmuştur (15). Bu bağlamda, TREM-1 blokajına dayanan tedaviler, otoimmün hastalıklarda yeni bir tedavi modalitesi olabilir.

2.2.2. Yapısı ve Fonksiyonları

TREM-1, 30 kD'luk bir immunoglobulindir. İnsan hücre zarında bulunan TREM-1, 234 amino asiden oluşan tip 1 transmembran proteini olup; ekstraselüler immunglobulin benzeri bir bölge (184 amino asid), lizin rezidüleri içeren transmembran bölgesi ve kısa bir sitoplazmik kuyruk (5 amino asid) içerir. Transmembran bölgesi, sinyalizasyon adaptörü olan DNAX-aktivasyon proteini 12 (DAP12) ile bağlantılıdır.

TREM-1'in hem membrana bağlı formu hem de çözünmüş (solubl) formunun büyük kısmı nötrofiller, monositler, dendritik hücreler, makrofajlar gibi myeloid hücrelerde eksprese edilir. Bunun yanında epitel ve endotel hücrelerinde de eksprese edilmektedir. TREM-1 ekspresyonu enfeksiyöz hastalıklarda ve akut pankreatit, enflamatuar barsak hastalığı, romatoid artirit, gut gibi non-enfeksiyöz enflamatuar durumlarda belirgin şekilde artar. Yani TREM-1 önemli bir enflamasyon mediatörü gibi görünmektedir (15).

TREM-1'in kendi hücre içi sinyal bölgesi yoktur, sinyal aktarımını DAP12 fosforilasyonu üzerinden yapar. TREM-1-DAP12 kompleksi aralarındaki elektrostatik etkileşim ile stabilize haldedir. DAP12 üzerindeki negatif yüklü aspartik asit, TREM-1'in kuyruğunda bulunan pozitif yüklü lizin kalıntıları ile etkileşir. Bu etkileşim TREM-1 sinyal iletimi için gereklidir. TREM-1 ligandları ile bağlandıktan sonra, DAP12 üzerindeki tirozin rezidüleri fosforillenir. Bu fosforilasyon fosfatidil inositol yolağı üzerinden sinyalin hücre içerisine iletilmesini sağlar (Şekil 1).

TREM-1 aktivasyonu ile çok sayıda proinflamatuar sitokin ve kemokin sentezi artar. TREM-1 ayrıca lipopolisakkarit, $TNF\alpha$, $IL-1\beta$, PGE2 yanıtını artırır, PGD2'yi inhibe eder, katelisidin peptid LL-37'yi azaltır, M-CSF ve osteopontin sentezini arttırarak monosit üretimini artırır ve makrofajları uyarır. Tüm bu yollar inflammatuar immun yanıtın artması ile sonuçlanır. Ayrıca T-lenfosit yanıtında önemli rol oynayan MHC class 2 moleküllerini, CD86 ve CD40 uyaran molekülleri artırır. Bu fonksiyonu otoimmün hastalıklardaki önemli rolü ile ilgili olabilir (15).

2.2.3. sTREM-1

Solubl TREM-1 (sTREM-1), TREM-1'in serumda çözüdür halde bulunan formudur. Orjini net değildir ancak biyolojik olarak aktiftir. Membrana bağlı form üretilirken aynı mRNA'dan üretilen bir isoform olduğu ya da membrana bağlı formun matriks metaloproteinazlar tarafından proteolitik yıkımı sonucu olduğu hipotezleri mevcuttur. Metaloproteinaz inhibitörlerinin varlığında sTREM-1'in seviyesinde azalma görülmesi ikinci hipotezi desteklemektedir (15,69).

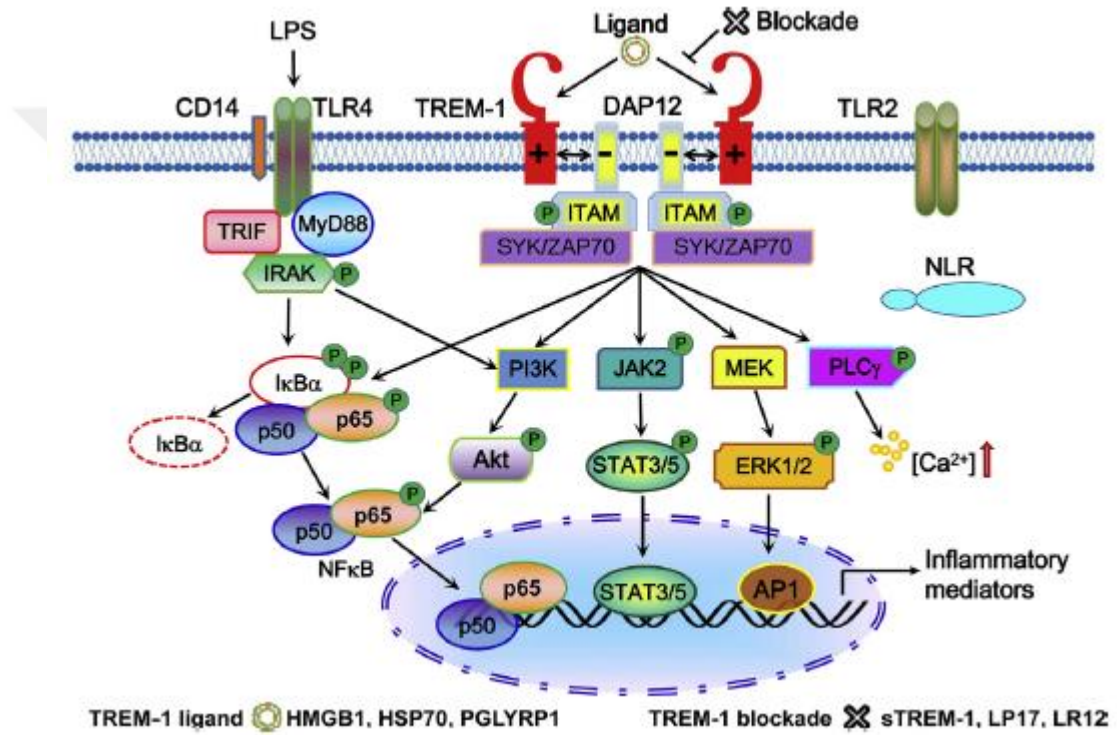
Solubl TREM-1'in diagnostik ve prognostik bir belirteç olduğu kanıtlanmıştır (15). Membran bağlı formu ile benzer durumlarda yükselir. Birçok enfeksiyöz ve otoimmün hastalıklar dâhil kronik inflamatuvar durumlarda yükseldiği gösterilmiştir. Örneğin septik şokta prognostik bir belirteçtir (70). SLE, RA hastalarında da hem plazmada hem de serumda sTREM-1 seviyeleri yüksek bulunmuş ve hastalık aktivitesini gösterdiği tespit edilmiştir (71).

Son çalışmalarda, sTREM-1'in aynı ligandları bağladığı için TREM-1 aktivasyonunu yarışmalı olarak inhibe ettiği ve anti-inflamatuvar etki gösterdiği belirtilmektedir (15).

2.2.4. TREM-1 Blokajına Dayanan Tedavi Yaklaşımları

TREM-1'in enfeksiyöz ve non-enfeksiyöz inflamatuvar hastalıklardaki önemli rolünün tesbiti, bu yolak üzerine etki eden tedavi modalitelerinin bazı hastalıklar için umut ışığı olabileceğini akla getirmektedir. TREM-1 blokajının sepsis gibi enfeksiyöz hastalıkların ve özellikle otoimmün kökenli hastalıkların tedavisinde ciddi yarar sağlayacağı öngörölmekle birlikte, şu anda tedavide kullanılan bir ajan yoktur. Biz de çalışmamızı planlarken TREM-1'in İGM hastalarında yüksek olduğunu tesbit etmemiz halinde, tedavide bu blokajın kullanımını gündeme getirmiş olmayı hedefledik. Özellikle medikal tedaviye dirençli ağır olgularda, hastaları mastektomiden kurtarabilmek için önemli bir basamak olabileceğini düşündük. Henüz klinik kullanımı olan bir TREM-1 blokörü olmamakla birlikte, preklinikte TREM-1 aktivasyonunu bloke eden birkaç molekül ve peptid geliştirilmiştir. sTREM-1, LP17, LR12 bu moleküllerden bazılarıdır (Şekil 1). sTREM-1'in membran-bağlı TREM-1 ligandlarını bağlayarak yarışmalı inhibisyon yaptığından

daha önce bahsedilmişti. Çözünebilir reseptörler çabuk denatüre olduklarından tedavide kullanımları sınırlıdır. Ancak sTREM-1'in bu fonksiyonu, aynı mekanizma ile etki edebilecek küçük inhibitör peptitlerin geliştirilmesi için örnek teşkil etmiştir. Bu peptitler şu an deney aşamasındadır ve klinikte kullanılabilmeleri için çalışmalar devam etmektedir. LP17 bunlardan biri olup, henüz hayvan deneyi aşamasındadır (15). LR12'nin etki mekanizması bundan farklıdır ve TREM-1 sinyalizasyonunu azaltarak etki etmektedir. Bu molekülün fare ve domuzda septik şok ilişkili organ yetmezliğine karşı koruyucu olduğu gösterilmiştir (15).



Şekil 1: TREM-1 Sinyal Yolağı

Gao S, Yi Y, Xia G, Yu C, Ye C, Tu F et al. The characteristics and pivotal roles of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2019;18(1):25-35

3. GEREÇ ve YÖNTEMLER

3.1.ETİK KURUL ONAYI

Çalışmamız Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurul Başkanlığı'nın 12.06.2019 tarih ve 2019/168 sayılı kararına göre etik açıdan uygun bulunmuştur.

Sağlık Bilimleri Üniversitesi Genel Cerrahi Anabilim Dalı Başkanlığı 27.06.2019 tarihli 92 nolu karar ile de tez olarak onaylanmıştır.

3.2. HASTALAR

Çalışmaya Haziran 2019 ile Şubat 2020 tarihleri arasında polikliniğimize başvuran ve İGM tanısı alan 60 hasta (Grup H) ile bilinen herhangi bir hastalığı olmayan yaşları benzer 25 sağlıklı kadın (Grup K) dâhil edildi. Idiopatik granüloamatöz mastit tanılı hastada: (i) kitle, ağrı, kızarıklık, portakal kabuğu görünümü, aksiller lenfadenopati, meme başında çekinti, ülser ya da fistül gibi bulgular varsa aktif lezyonlu İGM (Grup H_A) ve (ii) daha önceden aktif hastalık sırasında patolojik olarak tanı almış ama mevcut başvuruda herhangi bir semptomu veya bulgusu olmayan hastalar ise remisyonda İGM hastası (Grup H_R) olarak gruplandırıldı. Aktif lezyonu olan hastalarda, Yaghan ve arkadaşlarının (62) kullandığı sınıflandırma kullanıldı. Bu sınıflandırmaya göre:

- i. Patern A: Ağrı ya da kızarıklığın eşlik etmediği kitle
- ii. Patern B: Ağrı ya da kızarıklığın eşlik ettiği kitle
- iii. Patern C: Apse benzeri görünüm
- iv. Patern D: Ülser, sinüs ya da fistülün eşlik ettiği kitle

Tüm gruplar için örneklem seçilirken, dâhil edilme ve edilmeme kriterlerini sağlayan art arda gelen 30'ar hasta çalışmaya alındı.

Kliniğimizde İGM hastalarının poliklinik başvurusu sırasında rutin tam kan tetkiki yapılmaktadır. Dahil edilme kriterlerine uyan hastalardan tam kan için alınan örnekten bir kısmı başka bir tüpe ayrılarak TREM-1 ölçümü için kullanıldı. Tam kan

tetkik sonuçları hastaların dosyalarından kaydedildi. Kontrol grubundan da TREM-1 ölçümü ve tam kan tetkiki için örnek alındı.

Tüm hastalara ve kontrol grubuna çalışma hakkında sözlü bilgi verilerek, aydınlatılmış onam formu okutuldu ve imzalatıldı.

3.2.1. Dâhil Edilme Kriterleri

Çalışmaya, patolojik olarak İGM tanısı konulmuş olan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dâhil edildi. Kontrol grubu olarak ise, çalışmaya katılmayı kabul eden ve bilinen bir hastalığı olmayan kadınlar dâhil edildi.

3.2.2. Dâhil Edilmeme Kriterleri

Hem Grup H'de yer alan hastalar hem de Grup K'da yer alan sağlıklı kadınlar için çalışmaya dâhil edilmeme kriterleri, hamilelik, emzirme döneminde olma ve çalışmaya katılmayı kabul etmeme durumu olarak belirlendi.

3.3. TREM DEĞERİ ÖLÇÜMÜ

3.3.1. Kan Örneklerinin Alınması

Kan örnekleri antikoagülan içermeyen jelli biyokimya tüplerine alındı ve pıhtılaşma tamamlandıktan sonra 3500 rpm'de 10dk santrifüj edildi. Elde edilen serum örnekleri TREM-1 analizi için -80°C'de çalışma gününe kadar saklandı. TREM-1 değerleri ölçümünü Necmettin Erbakan Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı'nda yapılmış olup, ölçümü yapan ekip mevcut kanların hangi gruba ait olduğundan habersiz idi.

3.3.2. Kullanılan Cihazlar, Kitler ve Kimyasallar

- Santrifüj (HettichRotofix 32)
- Vortex(Welp)
- Ayarlanabilir otomatik pipetler
- -80°C derin dondurucu (New Brunswick U570 Premium)
- ELISA okuyucusu ve yıkayıcısı (Biotek, ELx 50 marka)
- TREM-1 ELISA kiti (Human TREM-1 Quantikine ELISA Kit, katalog no: DTRM10C)

3.3.3. TREM-1 Analizi

Serum TREM-1 düzeyi, sandviç immunassay (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay-ELISA) yöntemi ile çalışan kit kullanılarak ölçüldü (Human TREM-1 Quantikine ELISA Kit, katalog no: DTRM10C). Testin çalışma şekli ve prensibi kısaca şu şekildedir: Konsantrasyonu 40000 pg/mL olan stok standart dilüe edilerek çalışmada kullanılacak standartlar hazırlandı (4000, 2000, 1000, 500, 250, 125 ve 62.5pg/mL). İnsan TREM-1 monoklonal antikoru ile kaplanmış kuyucuklara öncelikle 100'er µL assay dilüent eklendi. Daha sonra tüm kuyucuklara standart ve serum örneklerinden 50'şer µL konuldu ve üzeri kapatılarak oda sıcaklığında 2 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucukların tamamı, ELISA yıkayıcısı kullanılarak yıkama tamponu ile 3'er kez yıkandı. Yıkama sonrası her kuyucuğa 200'er µL insan TREM-1 poliklonal antikoru (HRP konjuge) ilave edildi. 2 saat oda sıcaklığında inkübe edildi. İnkübasyon bitiminde bir önceki basamaktaki gibi kuyucuklar 3'er kez yıkandı. 200'er µL substrat solüsyonu eklenip, üzeri kapatılarak karanlık ortamda ve oda sıcaklığında 30 dk daha inkübe edildi. İnkübasyon sonrası her bir kuyucuğa 50'er µL durdurma solüsyonu (sülfirik asit) eklenerek reaksiyon durduruldu. Reaksiyon sonunda meydana gelen sarı rengin absorbansı, ELISA okuyucusunda ve 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Absorbanslar TREM-1 konsantrasyonuyla doğru orantılı idi. Standart TREM-1 konsantrasyonlarına karşılık gelen absorbans değerleri ile standart (kalibrasyon) eğrisi çizildi. Bu standart eğrisi kullanılarak numunelerin TREM-1 konsantrasyonları pg/mL cinsinden hesaplandı.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Tüm istatistiksel analizler “*Statistical Package for the Social Sciences*” (SPSS) 18.0 (SPSS, Inc, Chicago, IL) kullanılarak yapıldı.

Kategorik değişkenler için frekans ve yüzde değerleri verilirken, sürekli değişkenlerde: (i) değişkenin dağılımı normal ise aritmetik ortalama (M) ile standart sapma (SD) değerleri; (ii) değişkenin dağılımı normal değilse ortanca (Mdn) ile birinci ve üçüncü çeyrek değerleri ($Q1-Q3$) kullanıldı.

Değişkenlerin normal dağılım gösterip göstermediğini değerlendirmek için: skewness ve kurtosis değerleri ile onların z-skorları, Pearson çarpıklık katsayısı ve gruplardaki örneklem sayısı 30 ve üzeri ise Kolmogorov-Smirnov testi; örneklem sayısı 30’un altında ise Shapiro-Wilk testi kullanıldı.

Grupların varyans homojenliğinin değerlendirilmesinde Levene testi kullanıldı.

Grupların karşılaştırılmasında:

- a. Parametrik testler için gerekli varsayımları karşılayan değişkenlerin değerlendirilmesinde:
 - i. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında student T testi
 - ii. İkiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında “One-Way ANOVA testi” kullanılması; bu test sonucunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkması halinde, ikili karşılaştırmalarda post hoc test olarak Tukey HSD testinin kullanılması planlandı. Bonferroni düzeltmesi uygulandı.
- b. Parametrik testler için gerekli varsayımları karşılamaması halinde ise:
 - i. İki bağımsız grubun karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi
 - ii. İkiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis testinin kullanılması; bu test sonucunda istatistiksel olarak anlamlı sonuç çıkması halinde, ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanılması planlandı. Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

Etki güçleri, Cohen’e göre, ya da Rosenthal’e göre hesaplandı ve değerlendirildi (72).

İstatistiksel sonuçlar ve yorumları “*the American Psychological Association*” (APA) kriterlerine göre verildi (73).



4. BULGULAR

Çalışmaya, aktif lezyonu olan 30 İGM hastası (Grup H_A), remisyonunda olan 30 İGM hastası (Grup H_R) ve 25 sağlıklı kadın (Grup K) dâhil edildi. Grup H_A, Grup H_R ve Grup K'nin yaşları sırasıyla 22 ile 46 yıl (*Mdn* = 35 yıl), 26 ile 54 yıl (*Mdn* = 37 yıl) ve 23 ile 52 yıl (*Mdn* = 34 yıl) arasında değişiyordu. Gruplar arasında yaş açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (*p* >0.05). İGM hastalarının demografik özellikleri Tablo 1'de verilmiştir.

Aktif lezyonu olan Grup H_A'da yer alan hastaların klinik bulguları Tablo 2'de özetlenmiştir.

4.1. HEMATOLOJİK BULGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

4.1.1. Grup H ve Grup K'nin karşılaştırılması

Tüm İGM hastalarının ve kontrol grubunun hematolojik parametreleri Tablo 3'de görülmektedir.

Grup H'nin ortanca lökosit sayısı (*Mdn* = 8310 /mm³; *Q1* = 6910 /mm³– *Q3* = 9625/mm³), Grup K'nin ortanca lökosit sayısından (*Mdn* = 6450/mm³; *Q1* = 5710/mm³– *Q3* = 7900/mm³) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti, *U* = 379,000; *p* < 0,0001; *r* = 0,39. Rosenthal'e göre etki gücü ortaydı (*r* = 0,39).

Grup H'nin ortanca nötrofil sayısı (*Mdn* = 5085/mm³; *Q1* = 4105/mm³– *Q3* = 6400/mm³), Grup K'nin ortanca nötrofil sayısından (*Mdn* = 3710/mm³; *Q1* = 3370/mm³– *Q3* = 4570/mm³) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti, *U* = 372,500; *p* < 0,0001; *r* = 0,39. Rosenthal'e göre etki gücü ortaydı (*r* = 0,39).

Grup H'nin ortalama nötrofil oranı (*M* = % 62,74; *SD* = % 8,92), Grup K'nin ortalama nötrofil oranından (*M* = % 58,67; *SD* = % 4,42) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti, *t*(80,373) = 2, 803; *p* < 0,006; *d* = 0,3. Cohen'e göre etki gücü küçüktü (*d* = 0,3).

Tablo 1: Tüm İGM Hastalarının Demografik Özellikleri

Demografik Özellikler	Grup H
Yaşadığı yer	
Şehir	55 (91,7)
Köy	5 (8,3)
Eğitim durumu	
İlkokul mezunu	33 (55)
Orta öğretim mezunu	20 (33,3)
Üniversite mezunu	7 (11,7)
Doğum	
Yapmış	58 (96,7)
Yapmamış	2 (3,3)
Emzirme öyküsü	
Var	58 (96,7)
Yok	2 (3,3)
Oral kontraseptif kullanımı	
Var	15 (25)
Yok	45 (75)
Sigara kullanımı	
Var	8 (13,3)
Yok	52 (86,7)
Menapozal durum	
Premenapozal	59 (98,3)
Postmenapozal	1 (1,7)
Kronik hastalık	
Var	7 (11,7)
Yok	53 (88,3)
Kronik hastalıklar	
Hipotiroidi	2
Alerjik rinit	1
Atriyal fibrilasyon	1
Hipertansiyon	1
Polikistik over hastalığı	1
Psöriasis	1
Sistemik lupus eritematosus	1
İlaç kullanım öyküsü	
Var	10 (16,7)
Yok	50 (83,3)
Kullanılan ilaçlar	
Levotiroksin sodyum	3
Amlodipin	3
Essitalopram	1
Diltiazem	1
Ebastin	1
Kalsipotriol ve betametazon	1
Hidroksiklorokin	1

Tablo 2: Grup H_A, H_R ve Tüm İGM Hastalarının (Grup H) Semptom ve Bulguları

Semptom ve bulgular	Grup H _A N (%)	Grup H _R N (%)	Grup H N (%)
Kitle	29 (96,7)	30 (100)	59 (98,3)
Ağrı	26 (86,7)	28 (93,3)	54 (90)
Kızarıklık	19 (63,3)	22 (73,3)	41 (68,3)
Apse	18 (60)	16 (53,3)	34 (56,7)
Aksiller lenfadenopati	6 (20)	17 (56,7)	23 (38,3)
Portakal kabuğu görünümü	4 (13,3)	3 (10)	7 (11,7)
Fistül	4 (13,3)	1 (3,3)	5 (8,3)
Meme başında çekinti	4 (13,3)	1 (3,3)	5 (8,3)
Ülser	3 (10)	4 (13,3)	7 (11,7)
Meme başında akıntı	2 (6,7)	0 (0)	2 (3,3)
Eritema nodosum	2 (6,7)	1 (3,3)	3 (5)
Patern			
A	6 (20)	2 (6,7)	8 (13,3)
B	5 (16,7)	9 (30)	14 (23,3)
C	15 (50)	14 (46,6)	29 (48,4)
D	4 (13,3)	5 (16,7)	9 (15)

Not: Grup H_R'nin klinik özellikleri bu hastaların ilk tanı anındaki semptom ve bulgularıdır.

Grup H'nin ortalama lenfosit oranı ($M = \% 27,55$; $SD = \% 7,62$), Grup K'nın ortalama lenfosit oranından ($M = \% 31,51$; $SD = \% 4,04$) istatistiksel olarak anlamlı düşüktü, $t(80,373) = -3,111$; $p < 0,003$; $d = 0,34$). Cohen'e göre etki gücü küçüktü ($d = 0,34$).

Grup H'nin ortanca nötrofil/lenfosit oranı ($Mdn = 2,36$; $Q1 = 1,64 - Q3 = 3,2$), Grup K'nın ortanca nötrofil/lenfosit oranından ($Mdn = 1,9$; $Q1 = 1,64 - Q3 = 2,2$) istatistiksel olarak anlamlı yüksekti, $U = 510,000$; $p = 0,021$; $r = 0,25$. Rosenthal'e göre etki gücü küçüktü ($r = 0,25$).

Grup H ve K arasında lenfosit sayısı, eozinofil sayısı, eozinofil oranı, trombosit sayısı ve trombosit/lenfosit oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu ($p > 0,05$).

Tablo 3: Grup H ve Grup K'nın Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

PARAMETRELER	Grup H (n = 60)	Grup K (n = 25)	p
*Ortanca lökosit sayısı, mm ³ (Q1-Q3 değerleri)	8310 (6910- 9625)	6450 (5710 - 7900)	< 0,0001
*Ortanca nötrofil sayısı, mm ³ (Q1-Q3 değerleri)	5085 (4105 –6400)	3710 (3370 – 4570)	< 0,0001
Ortalama lenfosit sayısı, mm ³ ± SD	2304 ± 603	2152 ± 532	> 0,05
*Ortanca eozinofil sayısı, mm ³ (Q1-Q3 değerleri)	160 (70-235)	90 (60 – 200)	> 0,05
Ortalama nötrofil oranı (%) ± SD	62,74 ± 8,92	58,67 ± 4,42	0,006
Ortalama lenfosit oranı (%) ± SD	27,55 ± 7,62	31,51 ± 4,04	0,003
*Ortanca eozinofil oranı (%) (Q1-Q3 değeri)	1,65 (0,7 – 2,55)	1,93 (1,0 – 2,5)	> 0,05
Ortalama trombosit sayısı, mm ³ ± SD	314133 ± 84472	287320 ± 75587	> 0,05
*Ortanca nötrofil/lenfosit oranı (Q1-Q3 değeri)	2,36 (1,64-3,2)	1,9 (1,64-2,2)	0,021
*Ortanca trombosit/lenfosit oranı (Q1-Q3 değeri)	0,13 (0,11-0,15)	0,14 (0,12-0,16)	> 0,05

* Parametrik testler için gerekli varsayımları karşılamadığı için iki grubun karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Diğer karşılaştırmalarda ise student T testi kullanıldı.

4.1.2. Grup HA, Grup HR ve Grup K'nın karşılaştırılması

Aktif lezyonlu İGM hastaları (Grup HA), remisyonda İGM hastaları (Grup HR) ve kontrol grubunun (Grup K) laboratuvar bulguları Tablo 4'de verilmiştir.

Grup HA, HR ve K'nin ortanca lökosit sayıları sırasıyla 9290/mm³ (Q1 = 8140/mm³ – Q3= 10130/mm³), 7280/mm³ (Q1 = 6350 mm³ - Q3 = 8390/mm³) ve 6450/mm³ (Q1 =5710/mm³– Q3 = 7900/mm³) idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı, $H(2) = 22,590$; $p < 0,0001$, eta kare (η^2) = 0,27. Etki

gücü küçüktü ($\eta^2= 0,27$). İkili karşılaştırmalarda: Grup H_A'nın lökosit değeri, Grup H_R'den daha yüksekti, $U = 229,500$; $p = 0,003$; $r = 0,55$. Rosenthal'e göre etki gücü küçüktü ($r = 0,35$). Grup H_A'nın lökosit sayısı, Grup K'nın lökosit sayısından daha yüksek bulundu, $U = 111,000$; $p < 0,0001$; $r = 0,48$. Rosenthal'e göre etki gücü ortaydı. Grup H_R ile Grup K arasında lökosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup H_A, H_R ve K'nin ortanca nötrofil sayıları sırasıyla $5875/\text{mm}^3$ ($Q1 = 4860/\text{mm}^3 - Q3 = 6820/\text{mm}^3$), $4325/\text{mm}^3$ ($Q1 = 3770/\text{mm}^3 - Q3 = 5650/\text{mm}^3$) ve $3710/\text{mm}^3$ ($Q1 = 3370/\text{mm}^3 - Q3 = 4570/\text{mm}^3$) idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı, $H(2) = 21,946$; $p < 0,0001$, $\eta^2 = 0,26$. Etki gücü küçüktü ($\eta^2 = 0,27$). İkili karşılaştırmalarda: Grup H_A'nın nötrofil sayısı, Grup H_R'nin nötrofil sayısından daha yüksekti, $U = 249,500$; $p < 0,009$; $r = 0,32$. Rosenthal'e göre etki gücü ortaydı. Grup H_A'nın nötrofil sayısı, Grup K'nın nötrofil sayısından daha yüksekti, $U = 105,000$; $p < 0,0001$; $r = 0,49$. Rosenthal'e göre etki gücü ortaydı ($r = 0,49$). Grup H_R ile Grup K arasında nötrofil sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup H_A ($M = \% 26,76$; $SD = \% 7,24$), H_R ($M = \% 28,34$; $SD = \% 8,04$) ve K'nın ($M = \% 31,51$; $SD = \% 4,04$) ortalama lenfosit oranları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı, $F(2, 82) = 3,404$; $p = 0,038$, $\eta^2 = 0,29$. Etki gücü küçüktü ($\eta^2 = 0,29$). Farklılığın kaynağını saptamak için post hoc testlerinden Tukey HSD testi uygulandı. Farklılığın yönü Grup H_A-K arasındaydı, ($p = 0,03$). Grup H_A ile Grup H_R ve Grup H_R ile Grup K arasında lenfosit oranları açısından istatistiksel olarak fark saptanmadı ($p > 0,05$).

Grup H_A ($M = 336000/\text{mm}^3$; $SD = 93642/\text{mm}^3$), H_R ($M = 291677/\text{mm}^3$; $SD = 68586/\text{mm}^3$) ve K'nın ($M = 287320/\text{mm}^3$; $SD = 75587/\text{mm}^3$) ortalama trombosit sayıları arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı, $F(2, 82) = 3,338$; $p = 0,04$, $\eta^2 = 0,29$. Etki gücü küçüktü ($\eta^2 = 0,29$). Farklılığın kaynağını saptamak için post hoc testlerinden Tukey HSD testi uygulandı. Farklılığın yönü Grup H_A-H_R ($p = 0,038$) ve Grup H_A-K arasında ($p = 0,038$) idi. Grup H_R ile Grup K arasında trombosit sayıları açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Tablo 4: Grup H_A, Grup H_R, ve Grup K'nın Laboratuvar Bulgularının Karşılaştırılması

Parametreler	Grup H _A (n: 30)	Grup H _R (n: 30)	Grup K (n: 25)	p
*Ortanca lökosit sayısı, /mm ³ (Q1-Q3 değerleri)	9290 (8140 - 10130)	7280 (6350 - 8390)	6450 (5710 - 7900)	< 0,0001 ^a
*Ortanca nötrofil sayısı, mm ³ (Q1-Q3 değerleri)	5875 (4860 - 6820)	4325 (3770 - 5650)	3710 (3370 - 4570)	< 0,0001 ^b
Ortalama lenfosit sayısı, /mm ³ ± SD	2445 ± 609	2163 ± 574	2152 ± 532	> 0,05
*Ortanca eozinofil sayısı, /mm ³ (Q1-Q3 değerleri)	175 (70 - 140)	155 (80 - 230)	90 (60 - 200)	> 0,05
Ortalama nötrofil oranı (%) ± SD	63,88 ± 9,33	61,6 ± 8,5	58,67 ± 4,42	> 0,05
Ortalama lenfosit oranı (%) ± SD	26,76 ± 7,24	28,34 ± 8,04	31,51 ± 4,04	0,038 ^c
*Ortanca eozinofil oranı (%) (Q1-Q3 değerleri)	1,55 (0,7 - 2,2)	1,75 (0,9 - 3,0)	1,4 (1,0 - 2,5)	> 0,05
Ortalama trombosit sayısı, /mm ³ ± SD	336000 ± 93642	291667 ± 68586	287320 ± 75587	0,04 ^d
*Ortanca nötrofil/lenfosit oranı (Q1-Q3 değerleri)	2,47 (1,95 - 3,15)	1,98 (1,56 - 3,36)	1,9 (1,64 - 2,2)	0,036 ^e
*Ortanca trombosit/lenfosit oranı (Q1-Q3 değerleri)	0,14 (0,11 - 0,15)	0,13 (0,11 - 0,15)	0,14 (0,12-0,16)	> 0,05

* Parametrik testler için gerekli varsayımları karşılamadığı için ikiden fazla bağımsız grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandığında ikili karşılaştırmalarda Mann Whitney U testi kullanıldı. Diğer karşılaştırmalarda One-way ANOVA testi kullanıldı. İstatistiksel olarak anlamlı fark saptandığında post hoc testi olarak Tukey HSD testi kullanıldı.

^a Grup H_A& H_R, p = 0,003; Grup H_A& K, p < 0,0001 ve Grup H_R & K, p > 0,05

^b Grup H_A& H_R, p = 0,009; Grup H_A& K, p < 0,0001 ve Grup H_R & K, p > 0,05

^c Grup H_A&K, p = 0,03

^d Grup H_A& H_R, p = 0,038 ve Grup H_A & K, p = 0,038

^e Grup H_A& K, p = 0,012

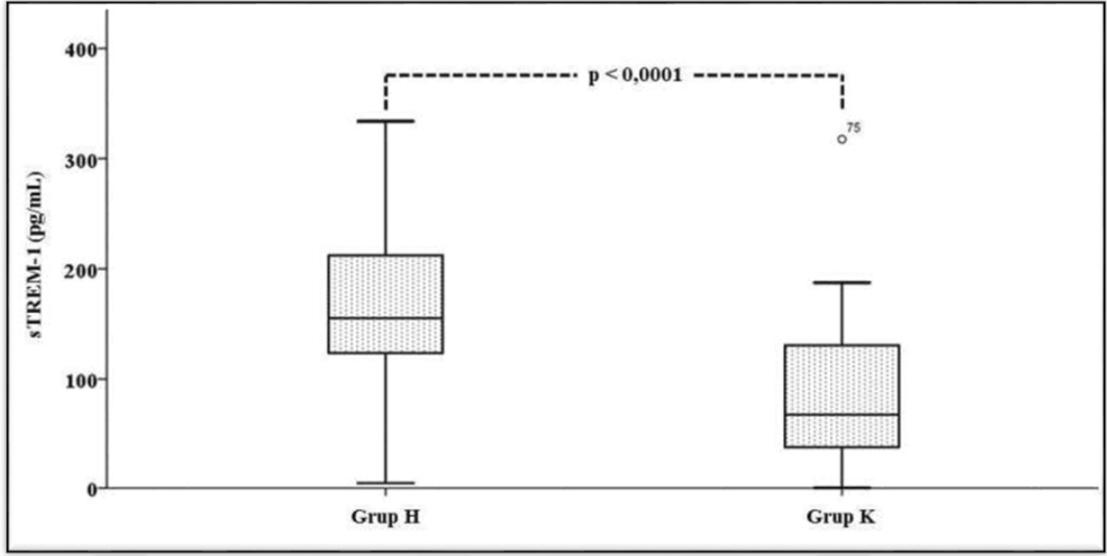
Grup H_A, H_R ve K'nin ortanca nötrofil/lenfosit oranı sırasıyla 2,47 (Q1 = 1,95 - Q3 = 3,15); 1,98 (Q1 = 1,56 - Q3 = 3,36); ve 1,9 (Q1 = 1,64 - Q3 = 2,2) idi. Gruplar arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı, $H(2) = 6,635$; $p < 0,036$, $\eta^2 = 0,09$. Etki gücü yoktu ($\eta^2 = 0,09$). İkili karşılaştırmalarda: Grup H_A'nın nötrofil/lenfosit oranı, Grup K'nin nötrofil/lenfosit oranından daha yüksekti, $U = 204,000$; $p < 0,012$; $r = 0,31$. Rosenthal'e göre etki gücü ortaydı ($r = 0,31$). Grup H_A ile Grup H_R ve Grup H_R ile Grup K arasındaki fark nötrofil/lenfosit oranları açısından istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).

Gruplar arasında lenfosit ve eozinofil sayıları; nötrofil ve eozinofil oranları ve trombosit/lenfosit oranı açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p > 0,05$).

4.2. MİYELOİD HÜCRELERDE İFADE EDİLEN TETİKLEYİCİ RESEPTÖR-1 DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ (TREM-1)

4.2.1. Grup H ve Grup K'nin karşılaştırılması

Grup H ve Grup K'nin sTREM-1 değerlerinin karşılaştırılmasında, Grup K'nin sTREM-1 değerlerinin dağılımının normallik varsayımını karşılamadığı saptandı, $K(25) = 0,099$ ve $p = 0,2$. Bu nedenle Mann Whitney U testi uygulandı. Mann Whitney U testi ile Grup H'nin sTREM-1 değerleri ($Mdn = 155,27$ pg/mL, $Q1 = 123,59$ pg/mL - $Q3 = 212,13$ pg/mL) Grup K'nin sTREM-1 değerlerinden ($Mdn = 67,62$ pg/mL, $Q1 = 37,78$ pg/mL - $Q3 = 130,55$ pg/mL) istatistiksel olarak daha yüksekti, $U = 310,000$; $p < 0,0001$; $r = 0,46$ (Şekil 2). Rosenthal'e göre etki gücü ortaydı.



Şekil 2: Grup H ve K'nın sTREM-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

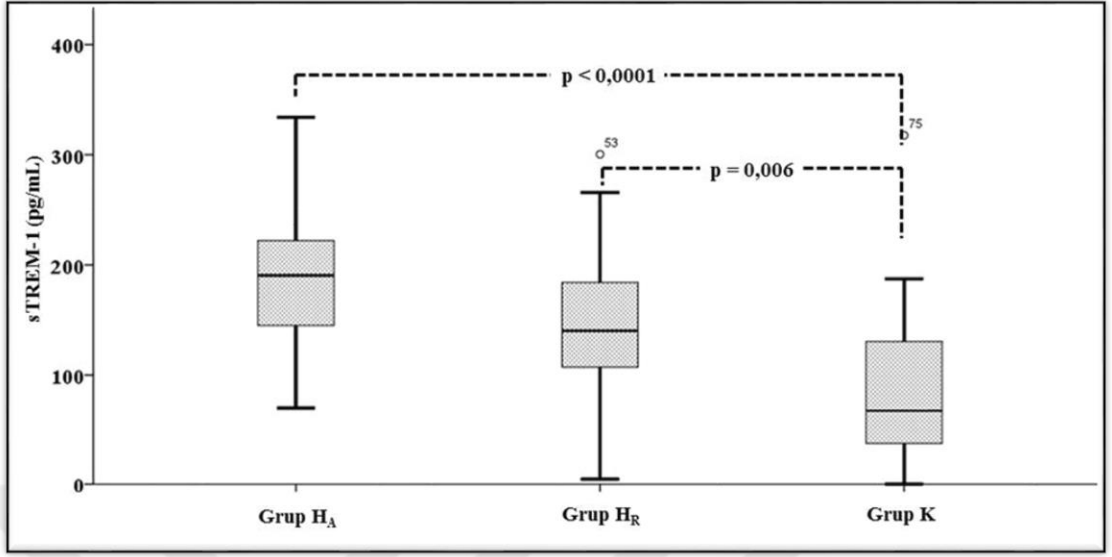
4.2.2. Grup H_A, Grup H_R ve Grup K'nın karşılaştırılması

Grup H_A, H_R ve K'nın sTREM-1 düzeylerinin karşılaştırılmasında, Grup K'nın sTREM-1 değerleri normallik varsayımını sağlayamadı, $W(25) = 0,875$ ve $p = 0,005$. Bu nedenle tüm grupların karşılaştırılmasında Kruskal Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis testi ile Grup H_A ($Mdn = 190,45$ pg/mL, $Q1 = 144,99$ pg/mL - $Q3 = 222,1$ pg/mL), Grup H_R ($Mdn = 140,23$ pg/mL, $Q1 = 107,4$ pg/mL - $Q3 = 183,97$ pg/mL) ve Grup K'nın sTREM-1 düzeyleri ($Mdn = 67,62$ pg/mL, $Q1 = 37,78$ pg/mL - $Q3 = 130,55$ pg/mL) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı, $H(2) = 22,348$; $p < 0,0001$ ve $\eta^2 = 0,27$ (Şekil 3). Etki gücü küçüktü ($\eta^2 = 0,27$).

Grupların ikili karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. Grup H_A ile Grup K'nın karşılaştırılmasında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı, $U = 114,500$; $p < 0,0001$ ve $r = 0,48$. Rosenthal'e etki gücü ortaydı ($r = 0,48$).

Grup H_R ile Grup K'nın karşılaştırılmasında aradaki fark da istatistiksel olarak anlamlıydı, $U = 195,500$; $p = 0,006$ ve $r = 0,33$. Rosenthal'e göre etki gücü ortaydı.

Grup H_A ile Grup H_R'nin karşılaştırılmasında, iki grubun arasında fark saptandı ($U = 291,500$ ve $p = 0,019$) ancak Bonferroni düzeltmesi sonrasında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p > 0,05$).



Şekil 3: Grup HA, HR ve K'nin sTREM-1 Düzeylerinin Karşılaştırılması

5. TARTIŞMA

İdiyopatik granüloamatöz mastit, memenin benign, kronik, non-kazeifiye granülomlarla karakterize inflamatuvar bir hastalıdır.

İdiyopatik granüloamatöz mastit, genellikle 30'lu ve 40'lı yaşlarda görölmektedir. Bizim çalışmamızda da İGM hastalarının yaş dağılımı 22-54 arasındaydı. İGM hastalarının büyük kısmında doğum ve emzirme öyküsü vardır (3, 4). Bizim İGM hastalarımızdan da 58 (%96,7)' inde doğum ve emzirme öyküsü mevcut idi ve hastaların %98,3'ü premenapozal dönemde idi. Hastalarımızın demografik özellikleri literatür ile uyumlu idi.

Altıntoprak ve arkadaşlarının çalışmasında, Türkiye, Çin, Güney Kore, Amerika Birleşik Devletleri gibi ölkelerde İGM'nin daha sık göröldüğü bildirilmiştir (3). Ülkemizde, İGM'li hastaların HLA tiplerini inceleyen bir çalışmada, İGM'li hastaların HLA-A*10, *2403, B*18 ve DR*17 frekanslarının kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu, buna karşın HLA-A-29, B-14 ve DR*1 frekanslarının ise daha düşük olduğu saptanmıştır (74).

İdiyopatik granüloamatöz mastitin etiyolojisi halen tam olarak açıklanamamıştır. Birçok faktör ileri sürölmüştür. Bunlar içerisinde α -1 antitripsin eksikliği, oral kontraseptif kullanımı, hamilelik-doğum-emzirme, hiperprolatinemi, sigara kullanımı ve immün disregölasyon-otoimmünite vardır (3, 4).

Oral kontraseptif kullanımı etiyolojik faktörler içerisinde suçlanmıştır. Ancak literatürde İGM'de oral kontraseptif kullanımı oranları çok değişkendir ve %0-42 arasındadır (23, 25, 45, 48). Bizim çalışmamızda oral kontraseptif kullanımı %25'di.

Suçlanan bir diğer faktör, gebelik, doğum ve emzirmediir (3, 4). Hastaların yaşlarının genellikle 50 yaşından küçük olması, hastalarda sıklıkla doğum ve emzirme öyküsünün olması etiyolojide rolü olabileceğini düşöndürmektedir. Ancak, literatürde 11-83 yaş hasta varlığı ve erkek vakaların da olması, bu faktörün tek başına sorumlu olmadığını düşöndürmektedir (75-77).

Hiperprolaktineminin İGM patogenezinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Bani-Hani ve arkadaşlarının çalışmasında %4,1 oranında hiperprolaktinemi raporlanırken, Erhan ve arkadaşlarının çalışmasında nüks olan üç İGM hastasının ikisinde hiperprolaktinemi saptanmıştır. Ancak İGM hastalarının büyük çoğunluğunda hiperprolaktinemi olmaması, etiopatogenezdeki rolünü tartışmalı hale getirmektedir (44, 78, 79).

Son yıllarda, İGM'ye daha çok romatolojik hastalıklarda görülen eritema nodozum ya da artrit gibi bulguların eşlik etmesi, yine İGM'nin Sjogren sendromu gibi bazı romatolojik hastalıklarla birlikteliği, etiopatogenezde immün sistemin disregülasyonu ve otoimmünitenin rol oynayabileceğini düşündürmektedir (7-11). Bizim çalışmamızda da İGM'ye 1 hastada psöriazis ve 1 hastada SLE eşlik etmekte idi. Ayrıca aktif hastalık grubundaki 2 hastada ve remisyon grubundaki 1 hastada da aktif dönemdeki başvurusunda fizik muayenelerinde eritema nodozum tesbit edilmişti.

Son yıllarda İGM'deki otoimmünite ve immün disregülasyonun rolünü anlayabilmek adına yapılmış çok sayıda çalışma mevcuttur. Bu immün disregülasyonun anlaşılması İGM tedavisine yeni bir boyut kazandırabilir. Özellikle İGM'de sitokinlerin rolleri anlaşılmaya çalışılmış ve tedaviye yön verebilecekleri düşünülmüştür. Bu amaçla Koksall ve arkadaşları idiyomatik granüloamatöz mastitli hastalarda, interlökin-8, 10 ve 17 düzeylerini çalışmışlar ve kontrol grubuna göre yüksek olduğunu tesbit etmişlerdir. Bu sitokin değişikliklerinin immün disregülasyonun göstergesi olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Remisyonunda olan İGM hastalarında interlökin-10 düzeyi de kontrol grubundan daha yüksek tesbit edilmiştir. Yazarlar, interlökin-8 ve 17 gibi proinflatuar sitokinlerin İGM etiopatogenezinde rol oynadığını, remisyonunda olan İGM hastalarında artan interlökin-10 düzeylerinin, İGM'yi kontrol etmede katkısı olduğunu vurgulamışlardır (80).

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada ise, İGM'de interlökin-22 ve 23 düzeyleri araştırılmıştır. Bu sitokinlerin proinflatuar hücre kemotaksisini indüklemesi ve diğer inflammatuar etkileri ile otoimmün hastalıklarda rol oynadığı bilinmektedir. Saydam ve arkadaşlarının bu çalışmasında, İGM'li hastalarda interlökin-22 ve 23 düzeyleri daha yüksek bulunmuş olup bu bulgu İGM etiopatogenezinde, otoimmünitenin rolünü desteklemektedir (81).

Yigitbaşı ve arkadaşları tarafından, İGM'li hastalarda, bir inflamatuvar belirteç olarak interlökin-33'ün rolü araştırılmıştır (82). İnterlökin-33, tip-2 doğal bağışıklıkta ve astımda önemli rol oynayan nükleer bir sitokindir (83). İnterlökin-33 düzeyi, hem İGM'li hem de meme kanserli hastalarda kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ayrıca, İGM'li hastaların interlökin-33 düzeyi, meme kanserli hastalardan da yüksek saptanmıştır. Yazarlar çalışmalarının sonunda, interlökin-33 düzeylerinin ölçümlerinin diğer bulgularla beraber meme kanserinden ayırımında yararı olabileceğini ileri sürmüşlerdir.

İdiyopatik granümatöz mastitteki enflamatuvar durumun etyopatogenezini anlamada sitokinlerin yanında, bağışıklık sistemi hücrelerinin sayı ve dağılımlarının incelenmesi de önem arz etmektedir. Kliniğimizde yapılan ve inceleme aşamasında olan çalışmada, İGM'li hastaların lenfosit alt grupları incelenmiştir. Tüm İGM hastalarının Th lenfosit oranının kontrol grubundan daha düşük olduğu; doğal öldürücü hücrelerin hem oran hem de mutlak sayısının ve sitotoksik T lenfosit sayısının kontrol grubundan daha yüksek olduğu; aktif hastalığı olan hastaların Th lenfosit oranının kontrol grubundan daha düşük olduğu saptanmıştır. Tüm bu değişiklikler, İGM hastalarında sistemik bağışıklık düzensizliği olduğunu düşündürmektedir.

Ülkemizde yapılan bir çalışmada, nötrofil-lenfosit oranı (NLR) ve trombosit-lenfosit oranı (PLR) dâhil olmak üzere inflamatuvar parametreler ile İGM prognozu arasındaki ilişki araştırılmıştır. İGM'li hastalar rekürrens varlığı ve yokluğuna göre ikiye ayrılmış olup, çalışmada postoperatif NLR, preoperatif PLR ve postoperatif PLR değerlerinde gruplar arasında anlamlı farklılık olmadığı görülmüştür (84). Bizim çalışmamızda, İGM hastalarının lökosit sayısı, nötrofil sayısı, nötrofil oranı ve NLR oranı yüksek, lenfosit oranları ise düşüktü. İGM'deki inflamatuvar durum göz önüne alındığında bu yükseklik ve yine lenfosit oranlarındaki düşüklük şaşırtıcı değildir. Aktif lezyonu olan İGM hastalarının lökosit sayıları hem remisyon grubundan, hem de kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksekti. Remisyonda olan İGM hastalarının lökosit sayıları ile kontrol grubu arasında fark yoktu. Nötrofil sayıları da benzer özellik göstermekteydi. Lenfosit oranlarında ise bunun tersi bir durum söz konusu idi. Aktif lezyonu olan İGM hastalarında NLR

oranı kontrol grubundan yüksekti. Bu durum inflamatuvar süreç ile açıklanabilmektedir.

Nötrofiller, makrofajlar ve olgun monositlerden eksprese edilen TREM-1, bir hücre yüzey molekülü ve immünglobulin süper ailesinin bir üyesidir. TREM-1'in TLR-4 aracılı inflamatuvar yanıtın amplifikasyonunda rolü vardır. Bu molekülün keşfinden sonra, özellikle bu reseptörün solubl formu (sTREM-1) birçok enfeksiyon hastalığında araştırılmıştır. Daha sonraki yıllarda sTREM-1 romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus ve ailesel akdeniz ateşi gibi otoimmün kökenli hastalıklarda da çalışılmıştır (13-19). Romatoid artritli hastalarda, sistemik lupus eritamatozuslu hastalarda sTREM-1 düzeyi yüksek bulunmuştur (16,85). Nöropsikiyatrik belirtileri olan ya da toplam hastalık aktivitesi yüksek olan SLE hastalarında sTREM-1 düzeyleri daha da yüksek bulunmuştur (16). Ek olarak SLE'de, sTREM-1 düzeyinin hastalık aktivitesi parametre skoru, interlökin-6, hipoalbuminemi parametreleri ile korele olduğu görülmüş olup, sTREM-1 düzeylerinin SLE'deki hastalık aktivitesinin göstergesi olabileceği düşünülmektedir (16). Hyder ve arkadaşları, TREM-1'in aktivasyonunu modüle eden TREM-1 benzeri transkript-1 (TLT-1) düzeylerinin, SLE hastalarında sağlıklı bireylere göre düşük, kortikosteroid tedavisi alan SLE'li hastalarda ise daha yüksek olduğunu saptanmışlardır. Yazarlar, sTLT-1'in eksikliğinin SLE patogenezinde önemli bir role sahip olabileceğini ileri sürmüşlerdir (86). Yine psöriyazisli hastalarda da sTREM-1 düzeylerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (87).

Ülkemizde yapılan bir başka çalışmada, amiloidozu olan Ailesel Akdeniz Ateşi (FMF) hastalarının sTREM-1 düzeylerinin, amiloidozu olmayan FMF hastalarından ve kontrol grubundan yüksek olduğu tesbit edilmiştir. Ailesel Akdeniz Ateşi'ne bağlı ya da ikincil amiloidozlu hastaların sTREM-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak fark saptanmamıştır. Amiloidozu olmayan FMF hastaları ile sağlıklı kontroller arasında da fark bulunmamıştır. Yazarlar, sTREM-1'in, FMF'deki hastalık aktivitesi yerine böbrek fonksiyonu ile ilişkili görüldüğünü ve Ailesel Akdeniz Ateşi'nde amiloidozun erken tanısında rolü olabileceğini ileri sürmüşlerdir (17).

TREM-1 düzeyinin otoimmün hastalıklarda arttığını gösteren bu çalışmalardan yola çıkarak, etyopatogenezinde otoimmunitenin rolü gün geçtikçe

daha çok konuşulan idiyopatik granüloamatöz mastit hastalığında, bu reseptörün düzeyini ve rolünü araştırmak amacıyla başladığımız bu alışmamızda, İGM hasta grubunun TREM-1 düzeylerinin kontrol grubundan daha yüksek olduğunu tespit ettik. Grupların ikili karşılaştırılmasında, hem aktif lezyonu bulunan hem de remisyonda olan İGM hastalarının sTREM-1 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti ve aradaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı. Aktif grup ve remisyon grubu sTREM-1 düzeyleri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda saptanan yüksek sTREM-1 düzeyleri İGM'deki inflamasyonda da TREM-1'in rol oynadığını göstermektedir. İstatistiksel olarak anlamlı olmasa da aktif grup ile remisyon grubu arasındaki fark, yine TREM-1'in İGM'deki inflamatuvar durumda etkili olduğunu yansıtmaktadır.

TREM-1'in otoimmün hastalıklar, özellikle dirençli hastalar için umut verici bir terapötik hedef olduğu düşünölmektedir (15). Psöriyazis hastalarında dar bant ultraviyole B fototerapi, etanersept ve anti-interlökin-17 tedavileri ile TREM-1 ekspresyonun azaltıldığı gösterilmiş ve TREM-1 sinyal yolunun, dentritik hücrelerin psöriyazisteki etkilerini önlemek için terapötik hedef olabileceği ileri sürölmüştür (87). Solubl TREM-1'in membran-bağlı TREM-1 ligandlarını bağlayarak yarışmalı inhibisyon yaptığı tesbit edildikten sonra, sTREM-1 proteinini taklit eden sentetik moleküller ile TREM-1 inhibisyonunun, inflamatuvar bozuklukların tedavisinde etkili olabileceği düşünölmüş ve bu etki yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir (88). LP17 bu moleküllerden biridir ve hayvan deneylerinde sepsiste, inflamatuvar barsak hastalığında ve romatoid artritte etkinliği gösterilmiştir (89-91). Fareler üzerinde anti-glomerüler basal membran antikörları ile oluşturulan nefrit modelinde de LP17'nin proteinüri ve renal hasarı belirgin şekilde azalttığı ortaya konulmuştur (92). LR12, TREM-1 sinyalizasyonunu azaltarak etki eden başka bir moleköl olup, fare ve domuzda septik şok ilişkili organ yetmezliğine karşı koruyucu olduğu tesbit edilmiştir (93,94).

TREM-1'in ligasyonu, tüm nötrofil fonksiyonlarını tetikleyen fosfatidil-inositol 3 kinazı (PI3K) aktive eder. İdelalisib, Hodgkin dışı lenfoma tedavisinde kullanılan fosfatidil-inositol 3 kinaz inhibitörüdür. Bu ilacın nötrofil fonksiyonlarını etkileyip etkilemediğinin araştırıldığı ilginç bir çalışmada, idelalisib alan hastalardan elde edilen nötrofillerde TREM-1 aracılı aktivasyonda bozulma gösterilmiştir (95).

Tüm bu çalışmalar TREM-1 yolağının inhibisyonuna dayanan tedavilerin çok yakında gündeme geleceğinin ve özellikle otoimmün hastalıklar başta olmak üzere pek çok inflamatuvar hastalığın tedavisinde yer alacağıın habercisidir. Bizim çalışmamız da TREM-1 blokajına dayanan tedavilerin İGM için umut ışığı olabileceğini göstermektedir. Özellikle refrakter İGM hastalarında, TREM-1 inhibisyonu hedef tedavi olabilir.

TREM-1 'in İGM'deki aktif rolünün ve aktif hastalar ile remisyonadaki hastalarda bu rolün farklılık gösterip göstermediğinin aydınlatılması için daha geniş seriler üzerinde çalışmalar yapılabilir.



6. SONUÇ

Çalışmamızda, idiopatik granüloamatöz mastit hastalarında sTREM-1 değerleri kontrol grubundan daha yüksekti. Aktif lezyonlu İGM hastalarının da, remisyonda olan İGM hastalarının da sTREM-1 düzeyleri, kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksekti. Aktif lezyonlu İGM hastalarının sTREM-1 düzeyleri, remisyonda olan İGM hastalarının sTREM-1 düzeylerinden daha yüksekti. Ancak, Bonferroni düzeltmesi sonrasında aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Bulgularımız TREM-1'in İGM hastalığındaki enflamatuvar süreçte rol oynadığını ve TREM-1 blokajının İGM tedavisinde yeri olabileceğini göstermektedir.

KAYNAKLAR

1. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *Am J Clin Pathol.* 1972;58(6):642-646.
2. Cohen C. Granulomatous mastitis. A review of 5 cases. *S Afr Med J.* 1977;52(1):14-16.
3. Benson JR, Dumitru D. Idiopathic granulomatous mastitis: presentation, investigation and management. *Future Oncol.* 2016;12(11):1381-1394.
4. Altintoprak F, Kivilcim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. *World J Clin Cases.* 2014;2(12):852-858.
5. Altintoprak F, Karakece E, Kivilcim T, Dikicier E, Cakmak G, Celebi F et al. Idiopathic granulomatous mastitis: an autoimmune disease? *ScientificWorldJournal.* 2013; ID:148727.
6. Sheybani F, Naderi HR, Gharib M, Sarvghad M, Mirfeizi Z. Idiopathic granulomatous mastitis: Long-discussed but yet-to-be-known. *Autoimmunity.* 2016;49(4):236-239.
7. Zabetian S, Friedman BJ, McHargue C. A case of idiopathic granulomatous mastitis associated with erythema nodosum, arthritis, and reactive cough. *JAAD Case Rep.* 2016;2(2):125-127.
8. Vural S, Ertop P, Ceyhan K, Şanlı H. An unusual cause of oligoarthritis and erythema nodosum: idiopathic granulomatous mastitis. *Arch Rheumatol.* 2017;32(1):71-75.
9. Yazigi G, Trieu BH, Landis M, Parikh JG, Mangal M. Granulomatous mastitis: arare case with Sjogren's syndrome and complications. *Cureus.* 2019;11(8):e5359.
10. Akin M, Karabacak H, Esendağlı G, Yavuz A, Gultekin S, Dikmen K et al. Coexistence of idiopathic granulomatous mastitis and erythemanodosum: successful treatment with corticosteroids. *Turk J Med Sci.* 2017;47(5):1590-1592.
11. Goulabchand R, Hafidi A, Van de Perre P, Millet I, Maria ATJ, Morel J et al. Mastitis in autoimmune diseases: review of the literature, diagnostic pathway, and pathophysiological key players. *J Clin Med.* 2020;9(4):958.
12. Bouchon A, Dietrich J, Colonna M. Cutting edge: inflammatory responses can be triggered by TREM-1, a novel receptor expressed on neutrophils and monocytes. *J Immunol.* 2000;164(10): 4991-4995.
13. Dantas PHDS, Matos AO, da Silva Filho E, Silva-Sales M, Sales-Campos H. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) as a therapeutic target in infectious and noninfectious disease: a critical review [published online ahead of print, 2020 May 7]. *Int Rev Immunol.* 2020;1-15.
14. de Oliveira Matos A, Dos Santos Dantas PH, Figueira Marques Silva-Sales M, Sales-Campos H. The role of the triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1) in non-bacterial infections [published online ahead of print, 2020 Apr 24]. *Crit Rev Microbiol.* 2020;1-16.

15. Gao S, Yi Y, Xia G, Yu C, Ye C, Tu F et al. The characteristics and pivotal roles of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2019;18(1):25-35.
16. Bassyouni IH, Fawzi S, Gheita TA, Bassyouni RH, Nasr AS, El Bakry SA et al. Clinical association of a soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) in patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Invest.* 2017;46(1):38-47.
17. Ugurlu S, Egeli BH, Bolayirli IM, Ozdogan H. Soluble TREM-1 levels in familial mediterranean fever related AA-amyloidosis [published online ahead of print, 2020 Apr 22]. *Immunol Invest.* 2020;1-9.
18. Kuai J, Gregory B, Hill A, Pittman DD, Feldmen JL, Brown T et al. TREM-1 expression is increased in the synovium of rheumatoid arthritis patients and induces the expression of pro-inflammatory cytokines. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(11):1352-1358.
19. Collins CE, La DT, Yang HT, Massin F, Gibot S, Faure G et al. Elevated synovial expression of triggering receptor expressed on myeloid cells 1 in patients with septic arthritis or rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2009;68(11):1768-1774.
20. Patel RA, Strickland P, Sankara IR, Pinkston G, Many W, Rodriguez M. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature. *J Gen Intern Med.* 2010;25(3):270-273.
21. Velidedeoglu M, Kilic F, Mete B, Yemisen M, Celik V, Gazioglu E et al. Bilateral idiopathic granulomatous mastitis. *Asian J Surg.* 2015;39 (1):12-20.
22. Lin CH, Hsu CW, Tsao TY, Chou J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with risperidone-induced hyperprolactinemia. *Diagn Pathol.* 2012;7:2.
23. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: A heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World J Surg.* 2007;31(8):1677-81.
24. Cserni G, Szajki K. Granulomatous lobular mastitis following drug-induced galactorrhea and blunt trauma. *Breast J.* 1999;5(6):398-403.
25. Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred N. Idiopathic granulomatous mastitis: a 25 year experience. *J Am Coll Surg.* 2008;206(2):269-273.
26. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2001;97(2):260-262.
27. Korkut E, Akcay MN, Karadeniz E, Subası ID, Gursan N. Granulomatous Mastitis: A Ten-Year Experience a University Hospital. *Eurasian J Med.* 2015;47 (3):165-173.
28. Kiyak G, Dumlu EG, Kilinc I, Tokac M, Akbaba S, Gurer A et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis: dilemmas in diagnosis and treatment. *BMC Surgery.* 2014;14(4): 66.
29. Salesi M, Karimifar M, Salimi F, Mahzouni P. A case of granulomatous mastitis with erythema nodosum and arthritis. *Rheumatol Int.* 2011;31(8):1093-1095.

30. Binesh F, Shir Yazdi M, Bagher Owlia M, Azimi S. Idiopathic granulomatous mastitis, erythema nodosum and bilateral ankle arthritis in an Iranian woman. *BMJ Case Rep.* 2013;2012007636.
31. Lucas R, Gussman D, Polis RL, Rattigan MI, Matulewicz TJ. Idiopathic granulomatous mastitis with erythema nodosum simulating breast abscess in pregnancy: A case report. *Obstet Med.* 2014;7(1):37–39.
32. Kalaycı TÖ, Koruyucu MB, Apaydın M, Etit D, Varer M. Idiopathic Granulomatous Mastitis Associated with Erythema Nodosum. *Balkan Med J.* 2016;33:228-231.
33. Durur-Karakaya A, Durur-Subasi I, Akcay MN, Sipal S, Guvendi B. Sonoelastography findings for idiopathic granulomatous mastitis. *Jpn JRadiol.* 2015;33(1):33–38.
34. Hovanesian Larsen LJ, Peyvandi B, Klipfel N, Grant E, Iyengar G. Granulomatous lobular mastitis: imaging, diagnosis and treatment. *Am J Rad.* 2009;193(2):574–581.
35. Deng JQ, Yu L, Yang Y, Feng XJ, Sun J, Liu J et al. Steroids administered after vacuum-assisted biopsy in the management of idiopathic granulomatous mastitis. *J Clin Pathol.* 2017;70(10):827–831.
36. Lai EC, Chan WC, Ma TK, Tang APY, Poon CSP, Leong HT. The role of conservative treatment in idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 2005;11(6):454–456.
37. Kaviani A, Vasigh M, Omranipour R, Mahmoudzadeh H, Elahi A, Farivar L et al. Idiopathic granulomatous mastitis: Looking for the most effective therapy with the least side effects according to the severity of the disease in 374 patients in Iran. *Breast J.* 2019;25(4):672–677.
38. Salehi M, Salehi M, Kalbasi N, Hakamifard A, Salehi H, Salehi MM et al. Corticosteroid and azithromycin in idiopathic granulomatous mastitis. *Adv Biomed Res.* 2017; 6:8.
39. Akcan A, Akyildiz H, Deneme MA, Akgun H, Aritas Y. Granulomatous lobular mastitis: a complex diagnostic and therapeutic problem. *World J Surg* 2006;30(8):1403–1409.
40. Martinez-Parra D, Nevado-Santos M, Melendez-Guerrero B, Garcia-Solano J, Hierro-Guilmain CC, Perez-Guillermo M. Utility of fine-needle aspiration in the diagnosis of granulomatous lesion of the breast. *Diagn Cytopathol.* 1997;17(2):108–114.
41. Yip CH, Jayaram G, Swain M. The value of cytology in granulomatous mastitis: a report of 16 cases from Malaysia. *Aust NZ J Surg.* 2000;70(2):103–105.
42. Olfatbakhsh A, Beheshtian T, Djavid GE. Granulomatous mastitis, erythema nodosum and oligoarthritis in a pregnant woman. *Breast J.* 2008;14(6):588–590.
43. Pereira FA, Mudgil AV, Macias ES, Karsif K. Idiopathic granulomatous lobular mastitis. *Int J Dermatol.* 2012;51(2):142–151.
44. 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(3):333–337.
45. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *Breast J.* 2004;10(4):318–322.

46. Azlina AF, Ariza Z, Arni T, Hisham AN. Chronic granulomatous mastitis: diagnostic and therapeutic considerations. *World J Surg.* 2003;27(5):515–518.
47. Altintoprak F, Kivilcim T, Yalkin O, Uzunoglu Y, Kahyaoglu Z, Dilek ON. Topical Steroids Are Effective in the Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis. *World J Surg.* 2015;39(11):2718–2723.
48. Manst DJ, Ganschow PS, Marcus EA, Holden C, Datta S. Intralesional steroid injection: A novel method to treat the symptoms of idiopathic granulomatous mastitis. *Cancer Res.* 2019;79(4):14-10.
49. Tang A, Dominguez DA, Edquiang JK, Green AJ, Khoury AL, Godfrey RS. Granulomatous mastitis: comparison of novel treatment of steroid injection and current management. *J Surg Res.* 2020; 254:300-305.
50. Kim BS, Koo BY, Eom TI. Usefulness of ultrasound-guided intralesional steroid injection in management of idiopathic granulomatous mastitis. *J Surg Ultrasound.* 2016;3:40-45.
51. Kuba S, Yamaguchi J, Ohtani H, Shimokawa I, Maeda S, Kanematsu T. Vacuum-assisted biopsy and steroid therapy for granulomatous lobular mastitis: report of three cases. *Surg Today.* 2009;39(8):695–699.
52. Oran ES, Gurdal SO, Yankol Y, Oznur M, Calay Z, Tunacı M et al. Management of idiopathic granulomatous mastitis diagnosed by core biopsy: a retrospective multicentre study. *Breast J.* 2013;19(4):411–418.
53. Akcan A, Öz AB, Dogan S, Akgun H, Akyuz M, Ok E et al. Idiopathic granulomatous mastitis: comparison of wide local excision with or without corticosteroid therapy. *Breast Care.* 2014;9(2):111–115.
54. Karanlık H, Ozgur I, Simsek S, Fathalizadeh A, Tukenmez M, Sahin D et al. Can Steroids plus Surgery Become a First-Line Treatment of Idiopathic Granulomatous Mastitis?. *Breast Care.* 2014;9(5):338–342.
55. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. *ANZ J Surg.* 2003;73(4):247–249.
56. Raj N, Macmillan RD, Ellis IO, Deighton CM. Rheumatologists and breasts: immunosuppressive therapy for granulomatous mastitis. *Rheumatology (Oxford).* 2004;43(8):1055–1056.
57. Akbulut S, Yilmaz D, Bakir S. Methotrexate in the management of idiopathic granulomatous mastitis: review of 108 published cases and report of four cases. *Breast J.* 2011;17(6):661–668.
58. Konan A, Kalyoncu U, Dogan I, Kılıc YA, Karakoc D, Akdogan A et al. Combined Long-Term Steroid and Immunosuppressive Treatment Regimen in Granulomatous Mastitis. *Breast Care.* 2012;7:297–301.
59. Wang S-T, Lin J-C, Li C-F, Lee Y-H. A successful case of etanercept used for idiopathic granulomatous mastitis. *Breast J.* 2019;25(2):343–345.

60. Aghajanzadeh M, Hassanzadeh R, Sefat SA, Alavi A, Hemmati H, Delshat MSE et al. Granulomatous mastitis: presentation, diagnosis, treatment and outcome in 206 patients from the north of Iran. *Breast*. 2015;24(4):456–460.
61. 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.
62. Yaghan R, Hamouri S, Ayoub NM, Yaghan L, Mazahreh T. A Proposal of a Clinically Based Classification for Idiopathic Granulomatous Mastitis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2019;20(3):929-934.
63. Hur SM, Cho DH, Lee SK, Choi MY, Bae SY, Koo MY et al. Experience of treatment of patients with granulomatous lobular mastitis. *J Korean Surg Soc*. 2013;85(1): 1–6.
64. Arts RJ, Joosten LA, van der Meer JW, Netea MG. TREM-1: Intracellular signaling pathways and interaction with pattern recognition receptors. *JLeukocBiol*. 2012;93(2):209-215.
65. Klesney-Tait J, Keck K, Li X, Gilfillan S, Zabner J, Colonna M. Transepithelial migration of neutrophils into the lung requires TREM-1. *J Clin Inves*. 2013;123(1):138–149.
66. Gibot, S. Clinical review: Role of triggering receptor expressed on myeloid cells-1 during sepsis. *Critical Care*. 2005;9(5):485–489.
67. Roe K, Gibot S, Verma S. Triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (TREM-1): A new player in antiviral immunity? *FrontMicrobiol*. 2014;5:627.
68. Sharif O, Knapp S. From expression to signaling: Roles of TREM-1 and TREM-2 in innate immunity and bacterial infection. *Immunobiology*. 2008;213(9–10):701–713.
69. Gomez-Pina V, Soares-Schanoski A, Rodriguez-Rojas A, del Fresno C, Garcia F, Vallejo-Cremades MT et al. Metalloproteinases shed TREM-1 ectodomain from lipopolysaccharide-stimulated human monocytes. *J Immunol*. 2007;179 (6):4065–73.
70. Gibot S, Cravoisy A, Kolopp-Sarda MN, Bene MC, Faure G, Bollaert PE et al. Timecourse of sTREM (soluble triggering receptor expressed on myeloid cells)-1, procalcitonin, and C-reactive protein plasma concentrations during sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(4):792–796.
71. Molad Y, Pokroy-Shapira E, Kaptzan T, Monselise A, Shalita-Chesner M, Monselise Y. Serum soluble triggering receptor on myeloid cells-1 (sTREM-1) is elevated in systemic lupus erythematosus but does not distinguish between lupus alone and concurrent infection. *Inflammation*. 2013;36(6):1519–1524.
72. Watt WW. Comparing two independent samples. In: Barton B and Peat J eds. *Medical Statistics, A guide to SPSS, Data Analysis and Critical Appraisal*. 2nd ed. Willey Blackwell, Chennai, India, 2014:52-89.
73. *Manual of the American Psychological Association: 7th Edition*, Washington DC, USA, 2020.
74. Koksall H. Human leukocyte antigens class I and II in patients with idiopathic granulomatous mastitis. *Am J Surg*. 2019;218(3):605-608.

75. Yaghan RJ, Ayoub NM, Shenawi HM, Yaghan LR. Idiopathic granulomatous mastitis in the male population: A clinical analysis of 13 reported cases [published online ahead of print, 2020 Feb 7]. *Breast J.* 2020
76. Bakaris S, Yuksel M, Ciragil P, Guven MA, Ezberci F, Bulbuloglu E. Granulomatous mastitis including breast tuberculosis and idiopathic lobular granulomatous mastitis. *Can J Surg.* 2006;49(6):427-430.
77. Gautier N, Lalonde L, Tran-Thanh D, El Khoury M, David J, Labelle M et al. Chronic granulomatous mastitis: Imaging, pathology and management. *Eur J Radiol.* 2013;82(4):e165-e175.
78. Rowe PH. Granulomatous mastitis associated with a pituitary prolactinoma. *Br J Clin Pract.* 1984;38(1):32-34.
79. Erhan Y, Veral A, Kara E, Ozdemir N, Kapkac M, Ozdedeli E et al. A clinicopathologic study of a rare clinical entity mimicking breast carcinoma: idiopathic granulomatous mastitis. *Breast.* 2000;9(1):52-56.
80. Koksall H, Vatansev H, Artac H, Kadoglou N. The clinical value of interleukins-8, -10, and -17 in idiopathic granulomatous mastitis. *Clin Rheumatol.* 2020;39(5):1671-1677.
81. Saydam M, Yilmaz KB, Sahin M, Yanik H, Akinci M, Yilmaz I et al. New findings on autoimmune etiology of idiopathic granulomatous mastitis: Serum IL-17, IL-22 and IL-23 levels of patients [published online ahead of print, 2020 Feb 11]. *J Invest Surg.* 2020;1-5.
82. Yigitbasi MR, Guntas G, Atak T, Sonmez C, Yalman H, Uzun H. The role of interleukin-33 as an inflammatory marker in differential diagnosis of idiopathic granulomatous mastitis and breast cancer. *J Invest Surg.* 2017;30(4):272-276.
83. Cayrol C, Girard JP. IL-33: an alarmin cytokine with crucial roles in innate immunity, inflammation and allergy. *Curr Opin Immunol.* 2014;31:31-37.
84. Çetinkaya ÖA, Çelik SU, Terzioğlu SG, Eroğlu A. The predictive value of the neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to-lymphocyte ratio in patients with recurrent idiopathic granulomatous mastitis. *Eur J Breast Health.* 2020;16(1):61-65.
85. Molad Y, Ofer-Shiber S, Pokroy-Shapira E, Oren S, Shay-Aharoni H, Babai I. Soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 is a biomarker of anti-CCP-positive, early rheumatoid arthritis. *Eur J Clin Invest.* 2015;45(6):557-564.
86. Vázquez-Otero I, Rodríguez-Navedo Y, Vilá-Rivera K, Nieves-Plaza M, Morales-Ortiz J, Washington AV et al. Association of soluble TREM-like transcript-1 with clinical features and patient reported outcomes in systemic lupus erythematosus. *Eur J Rheumatol.* 2018;5(4):244-248.
87. Hyder LA, Gonzalez J, Harden JL, Johnson-Huang LM, Zaba LC, Pierson KC et al. TREM-1 as a potential therapeutic target in psoriasis. *J Invest Dermatol.* 2013;133(7):1742-1751.
88. Tamarro A, Derive M, Gibot S, Leemans JC, Florquin S, Dessing MC. TREM-1 and its potential ligands in non-infectious diseases: from biology to clinical perspectives. *Pharmacol Ther.* 2017;177:81-95.

89. Sigalov AB. A novel ligand-independent peptide inhibitor of TREM-1 suppresses tumor growth in human lung cancer xenografts and prolongs survival of mice with lipopolysaccharide-induced septic shock. *Int Immunopharmacol.* 2014;21:208–19.
90. Gibot S, Buonsanti C, Massin F, Romano M, Kolopp-Sarda MN, Benigni F et al. Modulation of the triggering receptor expressed on the myeloid cell type 1 pathway in murine septic shock. *Infect Immun.* 2006;74:2823–30.
91. Murakami Y, Akahoshi T, Aoki N, Toyomoto M, Miyasaka N, Kohsaka H. Intervention of an inflammation amplifier, triggering receptor expressed on myeloid cells 1, for treatment of autoimmune arthritis. *Arthritis Rheum.* 2009;60:1615–23.
92. Du Y, Wu T, Zhou XJ, Davis L, Mohan C. Blockade of CD354 (TREM-1) Ameliorates Anti-GBM-Induced Nephritis. *Inflammation.* 2016;39(3):1169-76.
93. Derive M, Boufenzer A, Bouazza Y, Groubatch F, Alauzet C, Barraud D et al. Effects of a TREM-like transcript 1-derived peptide during hypodynamic septic shock in pigs. *Shock.* 2013;39:176–82.
94. Derive M, Bouazza Y, Sennoun N, Marchionni S, Quigley L, Washington V et al. Soluble TREM-like transcript-1 regulates leukocyte activation and controls microbial sepsis. *J Immunol.* 2012;188:5585–92.
95. Alflen A, Stadler N, Aranda Lopez P, Teschner D, Theobald M, He G et al. Idelalisib impairs TREM-1 mediated neutrophil inflammatory responses. *Sci Rep.* 2018;8(1):55-58.

ÖZGEÇMİŞ

Bireysel Bilgiler

Adı-Soyadı : Derviş ATEŞ
Doğum yeri/tarihi: Konya /01.07.1984
Uyruğu: TC
Medeni durumu: Evli
Askerlik durumu: Yaptı
İletişim email: dervis_ates@hotmail.com
Tel no: 05544421984
Yabancı dili: İngilizce

Eğitimi

İlkokul: Hazım Uluşahin İlköğretim Okulu
Ortaokul: Meram Anadolu Orta Okulu
Lise: Meram Fen Lisesi
Üniversite: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
Doktora: SBÜ Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

Mesleki Deneyimi

2011-2014 Beyhekim Devlet Hastanesi
2015-Halen Konya Eğitim Araştırma Hastanesi

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar

Türk Cerrahi Derneği