

# بررسی ارتباط پارامترهای خون مرتبط با لنفوسیت‌ها در پاسخ به درمان ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک

دکتر حسن معیری<sup>۱</sup>، کسری مرادی<sup>۲</sup>، مریم پورعباس عزیزی<sup>۲</sup>، دانیال خضری<sup>۲\*</sup>

۱. استاد گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

۲. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۶/۰۲ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۹/۰۵

## خلاصه

**مقدمه:** ضایعات التهابی گرانولوماتوز پستان می‌تواند به‌عنوان التهاب اولیه و یا ایدیوپاتیک پستان مطرح باشد، لذا بررسی رابطه بین پارامترهای التهابی شامل نسبت نوتروفیل به لنفوسیت و نسبت پلاکت به لنفوسیت در پیش‌آگهی ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک می‌تواند مفید باشد. مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط پارامترهای خون مرتبط با لنفوسیت‌ها در پاسخ به درمان ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک انجام شد.

**روش کار:** این مطالعه کوهورت آینده‌نگر در سال ۱۳۹۹ بر روی ۳۴ بیمار مبتلا به ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک مراجعه‌کننده به کلینیک پستان دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شد. سیر پارامترهای لنفوسیتی بیماران با علائم بیماری، روند تشخیصی و درمانی مورد سنجش قرار گرفت. برای بیماران با تشخیص قطعی ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک، ابتدا در صورت وجود توده، آسپیره تحت گاید سونوگرافی انجام شد و نمونه‌برداری سوزنی و آزمایش‌های معمول از جمله شمارش کامل خون انجام شد. زمان انجام ارزیابی در بدو تشخیص، یک ماه و ۶ ماه بعد از شمارش کامل خون بود. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۴) و آزمون‌های آنالیز واریانس و آزمون‌های تعقیبی توکی انجام شد. میزان  $p$  کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

**یافته‌ها:** بین متغیرهای دموگرافیک سن و شاخص توده بدنی با نتیجه درمان در بیماران مورد بررسی تفاوت معنی‌داری وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). همچنین بین متغیرهای تعداد توده، نسبت‌های نوتروفیل به لنفوسیت و پلاکت به لنفوسیت با نتیجه درمان در بیماران مورد بررسی ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد ( $p > 0/05$ ).

**نتیجه‌گیری:** با توجه به نتایج می‌توان بیان کرد که استناد به میانگین نسبت‌های نوتروفیل به لنفوسیت و پلاکت به لنفوسیت، شاخص قابل اتکابی برای ارزیابی پاسخ به درمان بیماری ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک نیست.

**کلمات کلیدی:** پلاکت، ماستیت گرانولوماتوز، نسبت، نوتروفیل

\* نویسنده مسئول مکاتبات: دانیال خضری؛ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. تلفن: ۰۸۷-۳۳۶۲۲۲۸

پست الکترونیک: danielkhezri@gmail.com

## مقدمه

ضایعات التهابی گرانولوماتوز پستان می‌تواند به‌عنوان التهاب اولیه و یا ایدیوپاتیک پستان مطرح باشد. ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک (IGM)<sup>۱</sup> پروسه التهابی گرانولوماتوز نادر و غیربدخیم پستان است که اغلب زنان در سنین باروری را با تاریخچه اخیر بارداری و شیردهی درگیر می‌نماید (۱). تظاهرات بالینی این بیماری به‌طور شایع شامل گالاکتوره، التهاب، توده پستان، ایندورسیون تومورال، ظاهر پوست پرتقالی و ضایعه زخمی شونده است. در بسیاری از بیماران عود کننده بوده و در برخی دیگر با عوارضی مانند ایجاد آبسه و فیستول همراه بوده است (۲). علت اصلی زمینه‌ساز IGM هنوز نامشخص است. عللی مانند بیماری‌های خودایمن، عفونت و ضربه توسط برخی محققین پیشنهاد شده است. برخی دیگر ارتباط آن با قرص‌های ضدبارداری خوراکی، نژاد و پرولاکتینوما را مطرح کرده‌اند. ارتباط آن با سیگار (ریسک فاکتور شناخته‌شده ماستیت اطراف داکت<sup>۲</sup> که تشخیص افتراقی بسیار نزدیک این بیماری است) مشاهده نشده است (۳). برخی محققین آن را یک واکنش ایمنی به مواد ترشحي پستان می‌دانند (۴). از سوی دیگر با توجه به پاسخ به درمان بر پایه استروئید، این تئوری که ماستیت گرانولوماتوز یک بیماری اتوایمیون است، بسیار مورد قبول است. اگرچه شواهدی دال بر این فرضیه در مطالعات مختلف به‌دست نیامده است (۵). IGM در دنیا بیماری نادری است، اما با توجه به مطالعات انجام‌شده، به‌نظر می‌رسد در ایران و کشورهای همسایه مانند ترکیه و عربستان شیوع بالایی داشته باشد (۳، ۶). روش طلایی استاندارد تشخیص این بیماری، نمونه‌برداری سوزنی<sup>۳</sup> و بر اساس یافته‌های هیستوپاتولوژی است (۳، ۷). یافته‌های سونوگرافی، ماموگرافی و MRI<sup>۴</sup> در افتراق خوش‌خیم یا بدخیم بودن این ضایعات به‌دلیل طیف هتروژن، یافته غیرقطعی است (۳، ۸). استراتژی‌های درمان اولیه ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک شامل تحت نظارت گرفتن بیمار

تا بهبود خودبه‌خودی، کورتیکواستروئید خوراکی، جراحی شامل لامپکتومی، ماستکتومی ناکامل، ماستکتومی کامل (۳) و درناژ است (۹). هیچ توافق بالینی<sup>۵</sup> در مورد روش درمانی ایده‌آل وجود ندارد و هر دو روش جراحی و درمان مبتنی بر استروئید خوراکی پیشنهاد شده است (۳).

بین پارامترهای التهابی شامل نوتروفیل به لنفوسیت<sup>۶</sup> و نسبت پلاکت به لنفوسیت<sup>۷</sup> با پاسخ التهابی و فعالیت بیماری در انواع بیماری‌های خود ایمنی نسبتی وجود دارد و با پاسخ التهابی و فعالیت بیماری در انواع بیماری‌های خود ایمنی همراه است و به‌عنوان شاخص‌های نشان‌دهنده شدت التهاب در نظر گرفته شده است (۱۰). امروزه این پارامترها به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی برای پیش‌بینی پیش‌آگهی بیماری‌ها و سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۱-۱۳). به‌تازگی، برخی پارامترهایی که به‌راحتی در دسترس هستند و از شمارش خون منشأ گرفته شده است، به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه با نتایج متفاوتی مورد بررسی قرار گرفته‌اند و تاکنون اجماعی در مورد صحت و سودمندی آن‌ها در بالین تأیید یا رد نشده است؛ از جمله این نشانگرها می‌توان به NLR، نسبت منوسیت به لنفوسیت (MLR)<sup>۸</sup> و PLR اشاره کرد (۱۸-۱۴).

از آنجایی‌که اقدامات تشخیصی ساده، ارزان‌قیمت، پیشگویی‌کننده و همچنین درمان روشنی در خصوص این بیماری تاکنون کشف نشده است و با توجه به شیوع این بیماری در کشور ما نسبت به کشورهای غربی و مطالعات بسیار محدود در خصوص اتیولوژی و پاسخ‌های درمانی و فاکتورهای وابسته به آن، استفاده از فاکتورهای پیش‌بینی‌کننده پارامترهای خون مرتبط با لنفوسیت‌ها در پاسخ به درمان IGM می‌تواند شاخص خوب و ارزانی با توجه به‌احتمال ارتباط آن با شاخص‌های التهابی باشد و نتایج آن می‌تواند زمینه را برای درمان بهتر و مؤثر بیماران فراهم نماید، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط پارامترهای خون مرتبط با لنفوسیت‌ها در پاسخ

<sup>5</sup> Clinical consensus

<sup>6</sup> Neutrophil to Lymphocyte Ratio

<sup>7</sup> Platelet to Lymphocyte Ratio

<sup>8</sup> Monocyte to Lymphocyte Ratio

<sup>1</sup> Idiopathic granulomatous mastitis

<sup>2</sup> Per ductal mastitis

<sup>3</sup> Core needle biopsy

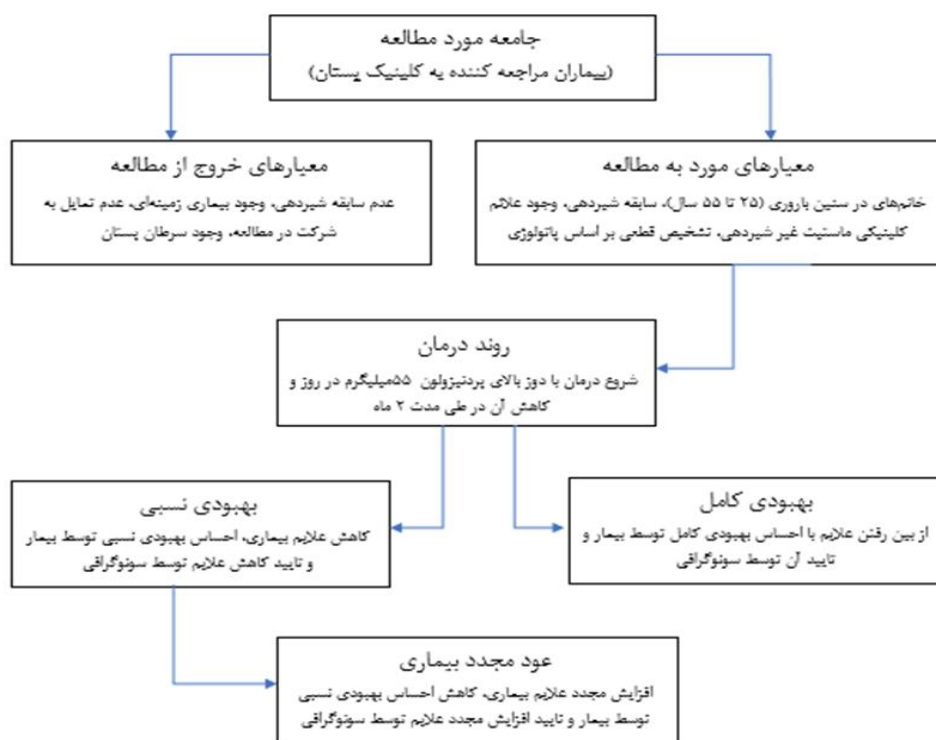
<sup>4</sup> Magnetic resonance imaging

به درمان ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک و پیش‌آگهی IGM انجام شد.

## روش کار

در این مطالعه کوهورت آینده‌نگر، جامعه مورد مطالعه شامل بیماران مراجعه‌کننده به کلینیک فوق تخصصی بیماری‌های پستان دانشگاه علوم پزشکی کردستان مبتلا به بیماری IGM در سال ۱۳۹۹ بودند. تمامی افراد مبتلا به IGM به مدت یک سال، به صورت سرشماری (تعداد ۳۴ نفر) وارد مطالعه شده و مورد بررسی قرار گرفتند. تمام بیماران تحت معاینه بالینی پستان و سونوگرافی پستان مبتلا قرار گرفتند. ماموگرافی نیز در صورت نیاز انجام شد. تشخیص قطعی با بیوپسی آسپیراسیون سوزن ریز، بیوپسی سوزن هسته یا برش جراحی انجام گرفت. معیارهای پاتولوژیک برای تشخیص IGM در بیماران، وجود ضایعات گرانولوماتوز غیرپنیری در لوب‌های سینه بود که بر اساس معاینات فیزیکی و یافته‌های سونوگرافی، در صورت ضرورت تحت عمل جراحی قرار گرفتند. روند پارامترهای لنفوسیتی آن‌ها با علائم بیماری، روند تشخیصی و درمانی مورد سنجش

قرار گرفت. معیارهای خروج از مطالعه شامل: بیماری‌های زمینه‌ای روماتیسمی یا عفونی، تومورهای بدخیم، هر نوع تورم عفونی پاتولوژیک، نکروز چربی و عکس‌العمل بدن به جسم خارجی بود. پس از اخذ رضایت‌نامه کتبی از تمام بیماران و ثبت آن در پرونده هر یک، درمان بر اساس یکی از روش‌های درمان در ایران با دوز بالای پردنیزولون ۵۵ میلی‌گرم در روز و کاهش آن در طی مدت ۲ ماه شروع شد (۱۹). پیگیری‌های منظم در طول درمان به صورت معاینه بالینی و در صورت ضرورت، پیگیری تلفنی انجام شد. پاسخ به درمان بر اساس معاینه بالینی و رضایت بیمار بر اساس احساس بهبودی و یافته‌های سونوگرافی بود (تصویر ۱). هر هفته تصویری دیجیتال از التهاب توسط بیمار برای پیگیری و ارزیابی روند درمان تهیه می‌شد. زمان انجام ارزیابی در بدو تشخیص، یک ماه بعد و ۶ ماه بعد از CBC Diff<sup>۱</sup> بود. در زمان‌های ارزیابی، مشخصات دموگرافیک بیماران اخذ و با توجه به مدت زمان درمان و روند درمان، نتایج مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.



تصویر ۱- روند ورود به مطالعه و درمان بیماران

<sup>1</sup> Complete Blood Count with Differential

SPSS (نسخه ۲۴) انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

این مطالعه کوهورت آینده‌نگر بر روی ۳۴ بیمار مبتلا به IGM مراجعه‌کننده به کلینیک پستان دانشگاه علوم پزشکی کردستان در سال ۱۳۹۹ انجام شد. بخشی از نتایج دموگرافیک بیماران در جدول ۱ خلاصه شده است.

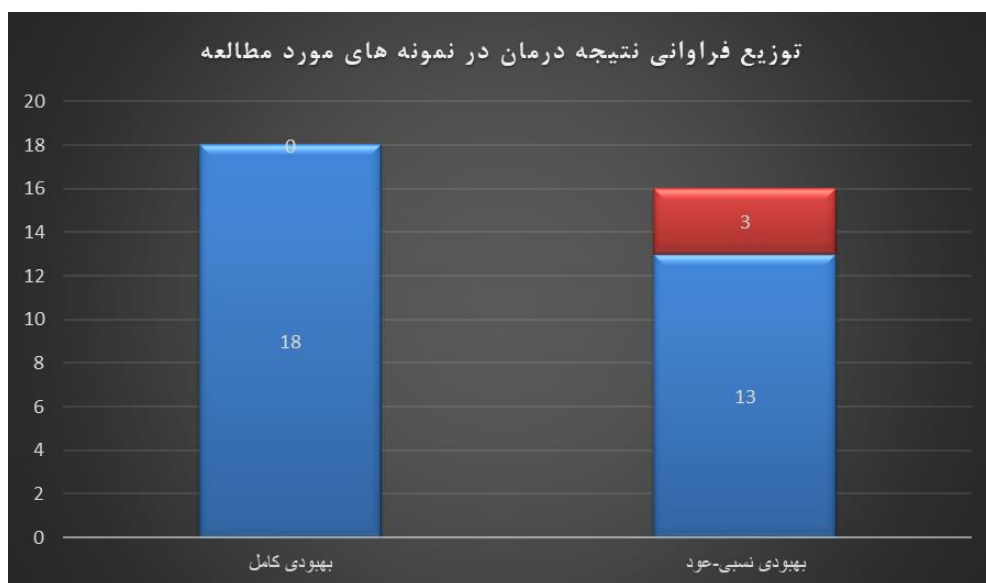
در این مطالعه متغیرهای کمی بر اساس میانگین و انحراف معیار و متغیرهای کیفی با تعداد و درصد برآورد شد. همچنین برای اهداف تحلیلی و فرضیات در صورت برقراری پیش‌فرض‌های نرمالیتی از آزمون‌های پارامتریک و در غیراین‌صورت از آزمون‌های معادل ناپارامتریک استفاده شد. همچنین برای مقایسه میانگین متغیرهای کمی در بیش از دو گروه از آزمون آنالیز واریانس و برای مقایسه دودویی از آزمون‌های تعقیبی توکی استفاده شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری

جدول ۱- نتایج دموگرافیک بیماران مورد بررسی در مطالعه

متغیر	کمترین	بیشترین	میانگین	انحراف معیار
سن (سال)	۲۱	۵۱	۳۴/۹۱	۶/۴۹
وزن (کیلوگرم)	۶۰	۱۱۰	۷۶/۵۳	۱۱/۵۱
قد (سانتی‌متر)	۱۵۰	۱۷۰	۱۶۲/۵۶	۵/۴۶
شاخص توده بدنی (کیلوگرم/مترمربع)	۲۳/۲۴	۳۷/۱۸	۲۸/۹۰	۳/۵۱
سن اولین بارداری (سال)	۱۵	۳۲	۲۲/۶۵	۳/۷۱
مدت شیردهی (ماه)	۲۲	۹۶	۴۵/۱۲	۱۹/۴۵
مدت بیماری (سال)	۱	۹	۴/۴۰	۲/۳۲

هیچ موردی از اختلال در قاعدگی، سابقه مصرف سیگار، سابقه دیابت، داروی افزایشنده پرولاکتین و سابقه بیماری خودایمنی مشاهده نشد. ۱۸ نفر (۵۲/۹٪) از افراد مورد مطالعه بهبودی کامل داشتند، ۱۳ نفر (۳۸/۳٪) بهبودی نسبی و ۳ نفر (۸/۸٪) عود بیماری داشتند (نمودار ۱).

تعداد ۱۲ نفر (۳۵/۳٪) از افراد مورد مطالعه ۱ فرزند داشتند، ۱۴ نفر (۴۱/۲٪) ۲ فرزند، ۷ نفر (۲۰/۶٪) ۳ فرزند و ۱ نفر (۲/۹٪) دارای ۴ فرزند بود. ۳۳ نفر (۹۷/۱٪) از افراد مورد مطالعه روش پیشگیری خاصی نداشتند و ۱ نفر (۲/۹٪) از قرص ضدبارداری برای پیشگیری استفاده می‌کرد. در نمونه‌های مورد مطالعه



نمودار ۱- توزیع فراوانی نتیجه درمان در نمونه‌های مورد مطالعه

در این مطالعه ۱۷ نفر (۰/۵۰٪) از افراد مورد مطالعه درگیری در پستان راست داشتند، ۱۲ نفر (۰/۳۵/۳٪) در پستان چپ و ۵ نفر (۰/۱۴/۷٪) درگیری در هر دو پستان

داشتند. ۲۶ نفر (۰/۷۶/۵٪) از افراد مورد مطالعه ۱ مورد توده داشتند، ۵ نفر (۰/۱۴/۷٪) ۲ مورد توده، ۲ نفر (۰/۵/۹٪) ۳ مورد توده و ۱ نفر (۰/۲/۹٪) ۵ مورد توده داشت.

جدول ۲- توزیع میانگین NLR و PLR در نمونه‌های مورد مطالعه

متغیر	کمترین	بیشترین	میانگین	انحراف معیار
NLR	۱/۰۹	۱۲/۰۲	۳/۰۹	۲/۵۸
PLR	۴۵/۵۰	۷۳۲/۹۴	۱۶۰/۵۱	۱۴۲/۸۰

میانگین سن در افرادی که بهبودی کامل داشتند، بیشتر از افرادی بود که بهبودی نسبی داشته و یا دچار عود بیماری شده بودند. بر اساس نتایج آنالیز واریانس یک طرفه، ارتباط معنی‌داری بین سن افراد با نتیجه درمان وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). میانگین BMI در افرادی که بهبودی کامل داشتند، کمتر از افرادی بود که بهبودی نسبی یا دچار عود بیماری شده بودند. بر اساس نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه، ارتباط معنی‌داری بین BMI افراد با نتیجه درمان وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). در افرادی که بهبودی کامل داشتند، ۱۵ نفر (۰/۸۳/۳٪) ۱ توده، ۲ نفر (۰/۱۱/۱٪) ۲ توده و ۱ نفر (۰/۵/۶٪) ۳ توده داشتند. در افرادی که بهبودی نسبی داشتند، ۸ نفر (۰/۶۶/۷٪) ۱ توده، ۳ نفر (۰/۲۵٪) ۲ توده و ۱ نفر (۰/۸/۳٪) ۵ توده داشتند و در افرادی که عود بیماری در آنان مشاهده شده بود، ۳ نفر (۰/۷۵٪) ۱ توده و ۱ نفر (۰/۲۵٪) ۳ توده داشتند. بر اساس نتایج آزمون کای اسکوئر، ارتباط معنی‌داری بین تعداد توده افراد با نتیجه درمان وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). میانگین مدت‌زمان بیماری در افرادی که بهبودی کامل داشتند، کمتر از افرادی بود که بهبودی نسبی داشته و یا دچار عود بیماری شده بودند. بر اساس نتایج آزمون واریانس یک طرفه، ارتباط معنی‌داری بین میانگین مدت‌زمان بیماری افراد با نتیجه درمان وجود داشت ( $p < 0/05$ ). برای مقایسه دودویی از آزمون‌های تعقیبی توکی استفاده شد که بر اساس نتایج، تفاوت معنی‌داری بین میانگین مدت‌زمان بیماری در افرادی که بهبودی کامل داشتند با افرادی که بهبودی نسبی داشتند ( $p = 0/008$ ) و افرادی که دچار عود بیماری بودند ( $p = 0/032$ )، وجود داشت. میانگین NLR در افرادی که بهبودی نسبی داشتند، کمتر از افرادی بود که بهبودی کامل داشته و یا دچار

عود بیماری شده بودند. بر اساس نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه، ارتباط معنی‌داری بین میانگین NLR افراد با نتیجه درمان وجود نداشت ( $p > 0/05$ ). میانگین PLR در افرادی که بهبودی نسبی داشتند، کمتر از افرادی بود که بهبودی کامل داشته و یا دچار عود بیماری شده بودند. بر اساس نتایج آزمون آنالیز واریانس یک طرفه، ارتباط معنی‌داری بین میانگین PLR افراد با نتیجه درمان وجود نداشت (جدول ۲) ( $p > 0/05$ ).

### بحث

ماستیت گرانولوماتوز، یک بیماری خوش خیم التهابی مزمن در پستان است که در انواع ایدیوپاتیک باید علل شناخته شده‌ای نظیر سل، سارکوئیدوزیس، عفونت‌های انگلی و جسم خارجی که نمای هیستولوژی مشابهی دارند، رد شود. به‌علاوه زایمان، شیردهی، مصرف قرص جلوگیری از بارداری، تروما و پاره‌ای از عفونت‌ها می‌توانند به ایجاد ماستیت گرانولوماتوز منجر شوند. بیماری اغلب در زنان جوان با سابقه شیردهی مشاهده می‌شود و شایع‌ترین تظاهر آن به‌صورت یک توده سفت، یک طرفه و با حاشیه مشخص در پستان است که گاه با التهاب پوست پستان همراه می‌شود (۳، ۷، ۸).

در مطالعه حاضر میانگین سن بیماران ۳۴/۹۱ سال (۵۱-۲۱ سال) بود. در مطالعه سیستماتیک مارتینز راموس و همکاران (۲۰۱۹) میانگین سن بیماران ۳۶ سال (۴۹-۱۹ سال) (۲۰)، در مطالعه الخفاف و همکاران (۲۰۰۸) میانگین سن بیماران ۳۶ سال (۶۸-۱۹ سال) (۲۱) و عزیزی و همکاران (۲۰۲۰) با بررسی ۴۷۴ بیمار IGM، میانگین سن بیماران را ۳۳/۹ سال (۷۲-۱۵ سال) گزارش کردند (۲۲). با توجه به نتایج مطالعه حاضر

همکاران (۲۰۰۷) که بر روی ۲۰ بیمار مبتلا به IGM انجام شد، تمام بیماران سابقه زایمان و شیردهی داشتند، ۲ بیمار در حال شیردهی بودند و ۱ بیمار باردار بود (۲۸). ارتباط احتمالی بین بارداری، شیردهی و عود IGM گزارش شده است، ولی نقش آن‌ها در پاتوفیزیولوژی IGM نامشخص است. ترشحات هورمونی، تغییرات هورمونی و التهاب در دوران بارداری و شیردهی ممکن است در پاتوفیزیولوژی IGM مؤثر باشد (۲۹). اگرچه در مطالعه حاضر سابقه بارداری و شیردهی در اکثر بیماران مشاهده شد، اما ارتباط قابل توجهی با عود بیماری شناسایی نشد که این مورد می‌تواند به علت تعداد کم نمونه‌های مورد مطالعه باشد.

در مطالعه حاضر ۱۷ نفر (۵۰٪) از افراد مورد مطالعه درگیری در پستان راست داشتند، ۱۲ نفر (۳۵/۳٪) درگیری در پستان چپ و ۵ نفر (۱۴/۷٪) درگیری در هر دو پستان داشتند. همچنین در مطالعه حاضر ۲۶ نفر (۷۶/۵٪) از افراد ۱ توده، تعداد ۵ نفر (۱۴/۷٪) ۲ توده، تعداد ۲ نفر (۵/۹٪) ۳ توده و ۱ نفر (۲/۹٪) ۵ توده داشتند. در مطالعه کیراپاها و همکاران (۲۰۱۸) تعداد ۲ بیمار هیچ توده‌ای نداشتند، درحالی‌که ۳۷ بیمار دارای ۱ توده و ۲ بیمار دارای ۲ توده بودند و ضایعات در پستان راست و چپ به‌طور مساوی توزیع شده بود (۲۶). در مطالعه بوتون و همکاران (۲۰۱۵) نیز IGM دوطرفه در ۴ بیمار (۸/۱۰٪) گزارش شده بود (۲۵).

در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین میانگین مدت زمان بیماری افراد با عود بیماری وجود داشت، در حالی که برخلاف مطالعه حاضر، در مطالعه ستینکایا و همکاران (۲۰۲۰) مدت زمان بیماری بین بیماران با عود و بدون عود از نظر آماری معنی‌دار نبود (۲۳).

سیگار کشیدن، از علل زمینه‌ساز مطرح در IGM است و در مطالعات مختلف درصدهایی بین ۷۸-۱۶/۸٪ گزارش شده است (۶، ۲۱). در مطالعه ال‌خفاف و همکاران (۲۰۰۸) که به مقایسه بین بیماران مبتلا به PDM و IGM پرداختند، ۷۰٪ مبتلایان به PDM سابقه مصرف سیگار داشتند، درحالی‌که این میزان در مبتلایان به IGM ۱۷٪ بود (۲۱)، در مطالعه حاضر نیز هیچ‌کدام از بیماران سیگاری نبودند که این نتیجه در

و مطالعات بررسی شده به‌طور قاطع نمی‌توان این بیماری را مختص به دوران باروری زنان دانست، زیرا با توجه به مطالعه الخفاف و همکاران (۲۰۰۸) و عزیزی و همکاران (۲۰۲۰)، سنین ۶۸ و ۷۲ سال، دوران باروری زنان نیست و زنان در این سن در مرحله یائسگی هستند (۲۱)، (۲۲). در مطالعه ستینکایا و همکاران (۲۰۲۰) نیز ۲ نفر از بیماران IGM در دوران یائسگی گزارش شدند (۲۳)، لذا با قطعیت نمی‌توان محدوده سنی برای ابتلاء به این بیماری را در زنان تعیین نمود، بلکه محدوده زمانی ابتلاء به IGM بیشتر در دوران باروری است.

در مطالعه حاضر شاخص توده بدنی<sup>۱</sup> بیماران  $28/9 \pm 3/5$  کیلوگرم/مترمربع بود، در مطالعه ایلماز و همکاران (۲۰۱۸)  $33/8 \pm 1/5$  کیلوگرم/مترمربع (۱۳)، در مطالعه سیفتسی و همکاران (۲۰۲۲)  $28/0 \pm 4/7$  کیلوگرم/مترمربع (۲۴) و در مطالعه ستینکایا و همکاران (۲۰۲۰)  $30/9 \pm 5/4$  کیلوگرم/مترمربع بود (۲۳). با توجه به نتیجه مطالعه حاضر و مطالعات ذکر شده، شاخص BMI را نمی‌توان به‌عنوان یک عامل تأثیرگذار در بروز بیماری IGM مدنظر قرارداد، زیرا در مطالعات ذکر شده محدوده BMI ذکر شده، نشان‌دهنده لاغری یا چاقی مفرط نیست. در مطالعه حاضر سن اولین بارداری ۲۲/۶۵ سال بود. در تحقیق بوتون و همکاران (۲۰۱۵) سن اولین بارداری ۲۲ سال (۲۵) و در مطالعه کیراپاها و همکاران (۲۰۱۸) نیز ۲۲ سال گزارش شده بود (۲۶). در تحقیقات موجود، ارتباط معنی‌داری در خصوص سن اولین بارداری با ابتلاء به IGM ذکر نشده است و این موضوع نیازمند تحقیقات بیشتر است.

در مطالعه حاضر ۱۲ نفر (۳۵/۳٪) از افراد مورد مطالعه ۱ فرزند، تعداد ۱۴ نفر (۴۱/۲٪) ۲ فرزند، تعداد ۷ نفر (۲۰/۶٪) ۳ فرزند و ۱ نفر (۲/۹٪) دارای ۴ فرزند بودند. میانگین مدت شیردهی در نمونه‌های مورد مطالعه برابر با  $45/1 \pm 19/4$  ماه بود. شیردهی و زایمان از عوامل زمینه‌ساز اصلی IGM هستند، این مسئله در مطالعات قبلی نیز تأیید شده است (۶، ۲۷). در مطالعه ستینکایا و همکاران (۲۰۲۰)  $85/4$ ٪ مادران به‌مدت ۶ ماه یا بیشتر سابقه شیردهی داشتند. در مطالعه بسلیم و

<sup>1</sup> Body Mass Index

کنار نتایج سایر مطالعات (۳)، لزوم انجام یک مطالعه جامع تحلیلی در مورد بیماری‌زایی سیگار در این بیماری را مطرح می‌نماید.

در مطالعه ستینکایا و همکاران (۲۰۲۰) که با هدف بررسی رابطه بین پارامترهای التهابی NLR و PLR و پیش‌آگهی IGM انجام شد، با توجه به پارامترهای التهابی، NLR بعد از عمل، PLR قبل از عمل و PLR بعد از عمل نیز بین گروه‌ها از نظر آماری معنی‌دار نبود، با این حال، در بیماران با عود، NLR قبل از عمل به‌طور قابل‌توجهی بالاتر ( $7/1 \pm 4/5$  در مقابل  $3/3 \pm 1/4$ ) از NLR بعد از عمل بود، لذا نویسندگان گزارش کردند که می‌توان از این نشانگر ساده برای پیگیری بیماران استفاده کرد و به‌عنوان یک پیش‌بینی‌کننده عود استفاده کرد، با این حال، ارتباط مشابهی برای سطوح PLR قبل یا بعد از عمل یافت نشد (۲۳)، در حالی که در مطالعه حاضر ارتباط معنی‌داری بین میانگین NLR و میانگین PLR با نتیجه درمان وجود نداشت که متضاد با نتایج مطالعه ستینکایا و همکاران بود که می‌تواند به‌علت روش بررسی و مدت‌زمان پیگیری بیماری در بیماران باشد.

نسبت NLR و PLR با پاسخ التهابی و فعالیت بیماری در انواع بیماری‌های خودایمن مرتبط هستند و به‌عنوان شاخص‌های نشان‌دهنده شدت التهاب در نظر گرفته شده‌اند (۱۲). امروزه این پارامترها به‌طور فزاینده‌ای به‌عنوان یک نشانگر پیش‌آگهی برای پیش‌بینی چندین بیماری و سرطان مورد استفاده قرار می‌گیرند (۱۱، ۱۲، ۳۰). مطالعه پان و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که NLR و PLR با فعالیت بیماری در بیماران مبتلا به آرتریت تاکایاسو همبستگی مثبت دارند (۱۲). مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز ژنگ و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که افزایش NLR یا PLR قبل از درمان به‌طور قابل‌توجهی با پیامدهای ضعیف برای بیماران مبتلا به کارسینوم سلول‌ی کب‌دی مرتبط است (۱۸). مطالعه مرور سیستماتیک و متاآنالیز اتیر و همکاران (۲۰۱۷) نشان داد که NLR بالا با بقای کلی نامطلوب و بقای عاری از بیماری در بیماران مبتلا به سرطان پستان مرتبط است (۳۱).

در مطالعه کدیور و همکاران (۲۰۱۶) برای بیماران طیف وسیعی از درمان‌ها شامل: درمان استروئید خوراکی، جراحی (شامل درناژ، خارج کردن توده و ...) به همراه استروئید خوراکی، استروئید خوراکی و متوتروکسات، استروئید خوراکی به همراه آنتی‌بیوتیک، درمان آنتی‌بیوتیکی به‌تنهایی، جراحی به همراه درمان آنتی‌بیوتیکی، جراحی به همراه استروئید خوراکی و آنتی‌بیوتیک، نظارت و پیگیری دقیق بدون درمان خاص و ... به‌کار رفته بود و در مجموع تنها ۰.۹٪ عود علائم در روش‌های مختلف درمانی مشاهده شد که تفاوت آماری معنی‌داری بین میزان عود در روش‌های مختلف وجود نداشت (۲۷). بررسی نتایج مطالعات قبلی تأییدی بر نتایج مطالعه حاضر است (۳، ۲۷، ۳۴-۳۲).

مطالعه حاضر دارای محدودیت‌هایی بود، اولاً در این مطالعه در هر سه گروه تعداد نمونه‌ها نسبتاً کم بود، ثانیاً هیچ تعریف استاندارد از عود یا بهبودی IGM وجود نداشت (۳۵). بنابراین، تعاریف مختلف ممکن است به نتیجه‌گیری‌های متفاوتی منجر شود. استفاده از NLR ساده، مقرون‌به‌صرفه و شاخص امیدوارکننده پیش‌آگهی و عود IGM است که یک بیماری چالش‌برانگیز برای پزشکان و بیماران است. با این حال، PLR با پیامدهای بیماران مبتلا به IGM مرتبط نیست (۲۳).

### نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد میانگین‌های NLR و PLR شاخص قابل‌انکایی برای ارزیابی پاسخ به درمان بیماری IGM نیست.

### تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر منتج از پایان‌نامه آقای دانیال خضری جهت اخذ مدرک دکترای عمومی پزشکی است. بدین‌وسیله از حمایت‌های مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان تشکر و قدردانی می‌شود.

### تضاد منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تضاد منافی را ذکر نکردند.

- Patel RA, Strickland P, Sankara IR, Pinkston G, Many W, Rodriguez M. Idiopathic granulomatous mastitis: case reports and review of literature. *Journal of general internal medicine* 2010; 25:270-3.
- Özel L, Ünal A, Ünal E, Kara M, Erdoğan E, Krand O, et al. Granulomatous mastitis: is it an autoimmune disease? Diagnostic and therapeutic dilemmas. *Surgery today* 2012; 42:729-33.
- Pandey TS, Mackinnon JC, Bressler L, Millar A, Marcus EE, Ganschow PS. Idiopathic granulomatous mastitis—a prospective study of 49 women and treatment outcomes with steroid therapy. *The breast journal* 2014; 20(3):258-66.
- Atak T, Sagiroglu J, Eren T, Ali Özemir İ, Alimoglu O. Strategies to treat idiopathic granulomatous mastitis: retrospective analysis of 40 patients. *Breast disease* 2015; 35(1):19-24.
- Altintoprak F, Karakece E, Kivilcim T, Dikicier E, Cakmak G, Celebi F, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: an autoimmune disease?. *The Scientific World Journal* 2013; 2013.
- Altintoprak F, Kivilcim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. *World Journal of Clinical Cases: WJCC* 2014; 2(12):852.
- Seo HR, Na KY, Yim HE, Kim TH, Kang DK, Oh KK, et al. Differential diagnosis in idiopathic granulomatous mastitis and tuberculous mastitis. *Journal of breast cancer* 2012; 15(1):111-8.
- Cheng J, Du YT, Ding HY. Granulomatous lobular mastitis: a clinicopathologic study of 68 cases. *Zhonghua Bing li xue za zhi= Chinese Journal of Pathology* 2010; 39(10):678-80.
- Boufettal H, Essodegui F, Noun M, Hermas S, Samouh N. Idiopathic granulomatous mastitis: a report of twenty cases. *Diagnostic and interventional imaging* 2012; 93(7-8):586-96.
- Yildiz S, Aralasmak A, Kadioglu H, Toprak H, Yetis H, Gucin Z, et al. Radiologic findings of idiopathic granulomatous mastitis. *Medical Ultrasonography* 2015; 17(1):39-44.
- Ma Y, Mao Y, He X, Sun Y, Huang S, Qiu J. The values of neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio in predicting 30 day mortality in patients with acute pulmonary embolism. *BMC cardiovascular disorders* 2016; 16(1):1-6.
- Pan L, Du J, Li T, Liao H. Platelet-to-lymphocyte ratio and neutrophil-to-lymphocyte ratio associated with disease activity in patients with Takayasu's arteritis: a case-control study. *BMJ open* 2017; 7(4):e014451.
- Yılmaz TU, Gürel B, Güler SA, Baran MA, Erşan B, Duman S, et al. Scoring idiopathic granulomatous mastitis: an effective system for predicting recurrence?. *European journal of breast health* 2018; 14(2):112.
- Liu X, Shen Y, Wang H, Ge Q, Fei A, Pan S. Prognostic significance of neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with sepsis: a prospective observational study. *Mediators of inflammation* 2016; 2016.
- Naess A, Nilssen SS, Mo R, Eide GE, Sjørusen H. Role of neutrophil to lymphocyte and monocyte to lymphocyte ratios in the diagnosis of bacterial infection in patients with fever. *Infection* 2017; 45:299-307.
- Oh GH, Chung SP, Park YS, Hong JH, Lee HS, Chung HS, et al. Mean platelet volume to platelet count ratio as a promising predictor of early mortality in severe sepsis. *Shock: Injury, Inflammation, and Sepsis: Laboratory and Clinical Approaches* 2017; 47(3):323-30.
- Zheng CF, Liu WY, Zeng FF, Zheng MH, Shi HY, Zhou Y, et al. Prognostic value of platelet-to-lymphocyte ratios among critically ill patients with acute kidney injury. *Critical Care* 2017; 21:1-11.
- Zheng J, Cai J, Li H, Zeng K, He L, Fu H, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio and platelet to lymphocyte ratio as prognostic predictors for hepatocellular carcinoma patients with various treatments: a meta-analysis and systematic review. *Cellular Physiology and Biochemistry* 2017; 44(3):967-81.
- Kaviani A, Vasigh M, Zand S. Idiopathic Granulomatosis Mastitis, Time to a Paradigm Change in Treatment. *Iranian Quarterly Journal of Breast Disease* 2020; 13(2):69-73.
- Martinez-Ramos D, Simon-Monterde L, Suelves-Piqueres C, Queralt-Martin R, Granel-Villach L, Laguna-Sastre JM, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: A systematic review of 3060 patients. *The breast journal* 2019; 25(6):1245-50.
- Al-Khaffaf B, Knox F, Bundred NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: a 25-year experience. *Journal of the American College of Surgeons* 2008; 206(2):269-73.
- Azizi A, Prasath V, Canner J, Gharib M, Sadat Fattahi A, Naser Forghani M, et al. Idiopathic granulomatous mastitis: Management and predictors of recurrence in 474 patients. *The breast journal* 2020; 26(7):1358-62.
- 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. *European Journal of Breast Health* 2020; 16(1):61.
- Ciftci AB, Bük ÖF, Yemez K, Polat S, Yazıcıoğlu İM. Risk factors and the role of the albumin-to-globulin ratio in predicting recurrence among patients with idiopathic granulomatous mastitis. *Journal of Inflammation Research* 2022; 5401-12.
- Bouton ME, Jayaram L, O'Neill PJ, Hsu CH, Komenaka IK. Management of idiopathic granulomatous mastitis with observation. *The American Journal of Surgery* 2015; 210(2):258-62.
- Chirappapha P, Thaweeproradej P, Supsamutchai C, Biadul N, Lertsithichai P. Idiopathic granulomatous mastitis: A retrospective cohort study between 44 patients with different treatment modalities. *Annals of medicine and surgery* 2018; 36:162-7.



27. Kadivar M, Rashidian S, Jolaii A, Dabiran S. The frequency of idiopathic granulomatous mastitis and the underlying factors in recent 5-year period. *Razi Journal of Medical Sciences* 2016; 23(143):19-26.
28. Baslaim MM, Khayat HA, Al-Amoudi SA. Idiopathic granulomatous mastitis: a heterogeneous disease with variable clinical presentation. *World journal of surgery* 2007; 31:1677-81.
29. Uysal E, Soran A, Sezgin E, Granulomatous Mastitis Study Group. Factors related to recurrence of idiopathic granulomatous mastitis: what do we learn from a multicentre study?. *ANZ journal of surgery* 2018; 88(6):635-9.
30. Lee JS, Kim NY, Na SH, Youn YH, Shin CS. Reference values of neutrophil-lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine* 2018; 97(26).
31. Ethier JL, Desautels D, Templeton A, Shah PS, Amir E. Prognostic role of neutrophil-to-lymphocyte ratio in breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Research* 2017; 19:1-13.
32. Kayahan M, Kadioglu H, Muslumanoglu M. Management of patients with granulomatous mastitis: analysis of 31 cases. *Breast Care* 2012; 7(3):226-30.
33. Néel A, Hello M, Cottureau A, Graveleau J, De Faucal P, Costedoat-Chalumeau N, et al. Long-term outcome in idiopathic granulomatous mastitis: a western multicentre study. *QJM: An International Journal of Medicine* 2013; 106(5):433-41.
34. Omranipour R, Mohammadi SF, Samimi P. Idiopathic granulomatous lobular mastitis-report of 43 cases from iran; introducing a preliminary clinical practice guideline. *Breast care* 2013; 8(6):439-43.
35. Lei X, Chen K, Zhu L, Song E, Su F, Li S. Treatments for idiopathic granulomatous mastitis: systematic review and meta-analysis. *Breastfeeding Medicine* 2017; 12(7):415-21.

# The relationship between blood parameters related to lymphocytes in response to the treatment of idiopathic granulomatous mastitis

Hassan Moayeri<sup>1</sup>, Kasra Moradi<sup>2</sup>, Maryam Pourabbas Azizi<sup>2</sup>, Danial Khezri<sup>2\*</sup>

1. Professor, Department of Surgery, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.
2. Medical student, Student Research Committee, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, Iran.

Received: Aug 24, 2023 Accepted: Nov 26, 2023

## Abstract

**Introduction:** Granulomatous inflammatory lesions of the breast can be considered as primary or idiopathic inflammation of the breast; therefore, investigating the relationship between inflammatory parameters including neutrophil-to-lymphocyte ratio and platelet-to-lymphocyte ratio can be useful in the prognosis of idiopathic granulomatous mastitis. The present study was conducted with aim to investigate the relationship between blood parameters related to lymphocytes in response to the treatment of idiopathic granulomatous mastitis (IGM).

**Methods:** This prospective cohort study was conducted in 2020 on 34 patients with IGM referred to the breast clinic of Kurdistan University of Medical Sciences. The course of lymphocyte parameters with disease symptoms, diagnostic and treatment process were measured. For patients with a definite diagnosis of IGM, if there was a mass, aspiration was performed under ultrasound guidance, and needle sampling and routine tests, including complete blood count were performed. The evaluation time was at the beginning of the diagnosis, one month and 6 months after the complete blood count. Data analysis was done using SPSS statistical software (version 24) and variance analysis and Tukey tests.  $P < 0.05$  was considered significant.

**Results:** There was no significant difference between the demographic variables of age and body mass index with the treatment outcome in the examined patients ( $P > 0.05$ ). Also, no significant relationship was observed between the variables of mass number, neutrophil-to-lymphocyte ratio, and platelet-to-lymphocyte ratio with the treatment outcome in the examined patients ( $P > 0.05$ ).

**Conclusion:** According to the results, it can be said that referring to the mean ratio of neutrophil to lymphocyte and platelet to lymphocyte is not a reliable indicator to evaluate the response to the treatment of IGM.

**Keywords:** Granulomatous mastitis, Neutrophils, Platelets, Ratio

► Please cite this article as:

Moayeri H, Moradi K, Pourabbas Azizi M, Khezri D. The relationship between blood parameters related to lymphocytes in response to the treatment of idiopathic granulomatous mastitis. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2023; 26(9):10-19. DOI: 10.22038/IJOGI.2023.72132.5698