

شاخص‌های باروری در ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک؛ یک مطالعه مورد شاهدی

دکتر حسن معیری^۱، دانیال خضری^۲، مریم پورعباس عزیزی^۳، دکتر سجاد نوریان^۳،
کسری مرادی^{*۲}

۱. استادیار گروه جراحی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۲. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران.
۳. استادیار گروه آمار، دانشگاه قم، قم، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۰۳ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۲/۰۵

خلاصه

مقدمه: ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک، یک بیماری نادر مزمن التهابی پستان با علت ناشناخته است. با توجه به ظهور اکثر موارد بیماری در سنین باروری و در زنان با سابقه بارداری و شیردهی، مطالعه حاضر با هدف بررسی شاخص‌های باروری در این بیماری انجام شد.

روش کار: این مطالعه گذشته‌نگر در سال‌های ۹۸-۱۳۹۷ بر روی ۲۴۰ مراجعه‌کننده شامل ۸۰ بیمار مبتلا به ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک و ۱۶۰ فرد سالم، در کلینیک پستان دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شد. داده‌های مربوط به متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، تعداد بارداری، مدت زمان دوره شیردهی، سن اولین بارداری، سن اولین دوره قاعدگی و سابقه مصرف قرص‌های ضدبارداری با مراجعه به پرونده بیماران به‌منظور تعیین تأثیر هر یک از این متغیرهای در ایجاد بیماری جمع‌آوری شد. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۵) و آزمون‌های تی مستقل و فیشر انجام شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: بین متغیرهای شاخص توده بدنی، تعداد دفعات بارداری و مدت زمان شیردهی در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری وجود داشت ($p < 0/05$)؛ در حالی که بین متغیرهای سن، سن اولین بارداری، سن اولین دوره قاعدگی و سابقه مصرف OCP در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری مشاهده نشد ($p > 0/05$).

نتیجه‌گیری: مطالعه حاضر نشان داد که بیماران مبتلا به IGM دارای شاخص توده بدنی بیشتر، تعداد بارداری بیشتر و مدت زمان شیردهی طولانی‌تری نسبت به افراد غیرمبتلا بودند؛ سن، سن اولین بارداری، سن اولین قاعدگی و سابقه مصرف OCP ارتباط معنی‌داری با ابتلاء به IGM نداشت.

کلمات کلیدی: بیماری پستان، ماستیت گرانولوماتوز، ورم پستان

* نویسنده مسئول مکاتبات: کسری مرادی؛ کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان، سنندج، ایران. تلفن: ۰۸۷-۳۳۶۲۷۲۲۸؛ پست الکترونیک: kasramoradi7@gmail.com

مقدمه

ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک (IGM)^۱ یک بیماری مزمن التهابی خوش خیم و نادر پستان، با سیر غیرقابل پیش‌بینی و اتیولوژی مبهم است که توافقی درباره بهترین روش درمانی آن وجود ندارد. بیماری IGM معمولاً به صورت یک توده پستانی در زنان با سابقه زایمان در سنین باروری در حد فاصل ۵ سال از زایمان تظاهر می‌کند (۱)؛ طیف تظاهر بیماری می‌تواند شامل یک یا چند توده با یا بدون درد پستان، زخم‌های پستانی، تشکیل سینوس و آبسه باشد (عکس ۱) (۲). تظاهر IGM گاهی مشابه کارسینوم التهابی پستان است و می‌تواند باعث سردرگمی در تشخیص و افزایش استرس بیمار شود (۳).

تشخیص قطعی IGM با بررسی هیستوپاتولوژی قابل تأیید است (۴) و مشخصه اصلی پاتولوژیک آن، گرانولوم غیرپنیری^۲ همراه با سلول‌های دخیل در التهاب مزمن مانند هیستوسیت‌ها و سلول‌های غول‌آسای چندهسته‌ای است (۲).

در شواهد پاتولوژیک گفته شده است از علل شناخته شده ایجاد ماستیت گرانولوماتوز، توبرکولوز (مایکوباکتریوم توبرکلوزیس شایع‌ترین عامل ایجاد ماستیت گرانولوماتوز بیان شده است)، ایجاد شده به وسیله سارکوئیدوز، عفونت‌های قارچی و بیماری‌های خودایمن مانند گرانولوماتوز با پلی‌آنژییت و آرتریت سلول غول‌آسا مشاهده می‌شود (۵). برای اطلاق عنوان ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک، علل ثانویه گرانولوم-های پستانی (شامل بیماری‌های ذکر شده) باید رد شوند (۲).

نکته دیگری که اهمیت بررسی هیستوپاتولوژی را در تشخیص IGM نشان می‌دهد، تشابه علائم و نشانه‌های این بیماری با بدخیمی‌های پستان است؛ به طوری که با تکیه بر یافته‌های رادیولوژی، سونوگرافی، ماموگرافی و MRI نمی‌توان با قطعیت این بیماری را از بدخیمی‌های پستان افتراق داد و بررسی هیستوپاتولوژی جهت افتراق ضروری است (۶). آمار

دقیقی از این بیماری دردسترس نیست؛ اغلب موارد گزارش شده مربوط به مناطق مدیترانه و نیز کشورهای در حال توسعه آسیا است. بیشترین تعداد بیمار گزارش شده تا سال ۲۰۱۴ مربوط به کشور ترکیه (بیشتر از ۲۰۰ بیمار)، چین (۱۲۹ بیمار)، کره جنوبی (۱۲۸) و در اروپا کشور فرانسه (بیشتر از ۵۵ بیمار) است (۷). مطالعات انجام شده در برخی بیمارستان‌های ایران و انتشار نتایج آن، نشان‌دهنده شیوع بالای این بیماری در زنان ایرانی در سنین بارداری است (۸). در بسیاری از مطالعات مرتبط با IGM، اکثر بیماران مبتلا به این بیماری سابقه بارداری داشته‌اند؛ به این ترتیب این‌گونه برداشت می‌شود که تغییرات فیزیولوژیک بارداری و شیردهی در سیر ایجاد این بیماری تأثیرگذارند. از طرف دیگر بارداری‌ها معمولاً در بازه سنی ۲۰-۴۰ سالگی رخ می‌دهد، بنابراین انتظار می‌رود که بیماران مبتلا به IGM که بیشترین شیوع آن در سنین باروری است، سابقه بارداری و شیردهی داشته باشند؛ درحالی‌که فاصله سنی زیاد (۸۳-۱۱ سال)، بروز بیماری در بیماران در دوره یائسگی، مسؤل دانستن صرف بارداری، زایمان و شیردهی در ایجاد بیماری را زیر سؤال می‌برد، لذا با توجه به موارد ذکر شده و از طرفی دخیل دانسته شدن شاخص‌های قاعدگی و تولیدمثلی در فیزیوپاتولوژی بیماری، مطالعه حاضر با هدف بررسی ارتباط شاخص‌های باروری در ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک انجام شد.

¹ Idiopathic granulomatous mastitis

² Non-caseous granulomas



عکس ۱- ضایعات IGM بر روی پستان بیماران مبتلا

روش کار

این مطالعه مورد- شاهدی و گذشته‌نگر در سال‌های ۹۸-۱۳۹۷ بر روی ۲۴۰ مراجعه‌کننده به کلینیک پستان دانشگاه علوم پزشکی کردستان انجام شد. گروه مورد، ۸۰ بیمار در بازه سنی ۶۵-۲۰ سال با تشخیص هیستوپاتولوژی ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک بودند. در زمان تشخیص بیماری، هیچ یک از بیماران سابقه ترومای اخیر پستان، بیماری خودایمنی مزمن سیستمیک، گالاکتوره و مصرف منظم استروئید نداشتند. بر روی همه نمونه‌های بیوپسی سوزنی هسته‌ای، رنگ‌آمیزی‌های گرم^۱، پرئودیک اسید شیف^۲ و زیل-نلسون^۳ جهت بررسی عوامل میکروبیولوژیک و کشت برای رد توپرکولوزیس و عوامل قارچی انجام شد. در تمام بیماران، تصویربرداری ناحیه توراسیک با گرافی ساده یا سی تی اسکن و تست پوستی توپرکولین^۴ برای بررسی سارکوئیدوز و توپرکولوزیس انجام گرفت. تشخیص قطعی بیماری با بررسی هیستوپاتولوژیک نمونه‌های بافت

پستان به‌دست آمده از بیوپسی سوزنی هسته‌ای انجام گرفت. نکته حائز اهمیت در ارزیابی بافتی، افتراق توپرکولوزیس می‌باشد که با گرانولوماهای پنیری (CASEOUS) که عمدتاً مجاری پستانی را درگیر می‌کنند، مشخص می‌شود. طرح درگیری بافتی در بیماران مطالعه حاضر به‌صورت گرانولوماهای غیرپنیری شامل هیستوسیت‌های اپی‌تلیوئید و سلول‌های ژانت چند هسته‌ای که عمدتاً لوبول‌های پستان را درگیر کرده بودند، بود. داده‌های مربوط به متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، تعداد بارداری، مدت زمان دوره شیردهی، سن اولین بارداری، سن اولین دوره قاعدگی و سابقه مصرف قرص‌های ضدبارداری در گروه بیماران بر اساس پرونده‌های ۸۰ بیمار گردآوری شد. معیارهای ورود به مطالعه شامل: جنس زن، داشتن سن ۶۵-۲۰ سال، تشخیص هیستوپاتولوژی ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک، شکایات مربوط به بافت پستان با BIRADS I-III در بررسی رادیولوژی بود. در این مطالعه گروه شاهد، ۱۶۰ زن سالم در محدوده سنی ۶۵-۲۰ سال مراجعه‌کننده به کلینیک پستان دانشگاه علوم پزشکی کردستان در سال‌های ۱۳۹۷ و ۱۳۹۸ با شکایت

¹ Gram stain

² Periodic Acid Schiff (PAS)

³ Ziehl-Nielsen

⁴ Tuberculin Skin Test (PPD)

گردآوری با استفاده از نرم‌افزار آماری SPSS (نسخه ۲۵) و با استفاده از شاخص‌های توصیفی مانند میانگین و انحراف معیار (برای متغیرهای کمی) و تعداد و درصد (برای متغیرهای کیفی) مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. برای مقایسه متوسط متغیرهای کمی در دو گروه کنترل و شاهد، مانند مقایسه سن اولین دوره قاعدگی در دو گروه، از آزمون تی دو نمونه‌ای و برای مقایسه دو گروه از لحاظ متغیر تعداد بارداری از آزمون دقیق فیشر استفاده شد. میزان p کمتر از ۰/۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

این مطالعه مورد شاهدهی و گذشته‌نگر در سال ۹۸-۱۳۹۷ بر روی ۲۴۰ بیمار شامل ۸۰ بیمار مبتلا به ماستیت گرانولوماتوز ایدیوپاتیک با تشخیص قطعی هیستوپاتولوژی و ۱۶۰ فرد مراجعه‌کننده سالم با شکایات پستانی و با BIRADS I-III در بررسی رادیولوژی که به کلینیک پستان دانشگاه علوم پزشکی کردستان مراجعه کرده بودند، انجام شد. بر اساس نتایج به‌دست آمده، افراد گروه مورد به‌طور متوسط دارای BMI بیشتری نسبت به گروه شاهد بودند. افراد گروه مورد به‌طور معنی‌داری دارای تعداد بارداری بیشتری نسبت به گروه شاهد بودند، اختلاف میانگین تعداد بارداری در دو گروه ۰/۶ نوبت بارداری بود. افراد گروه مورد به‌طور معنی‌داری دارای میانگین مدت زمان شیردهی بالاتری نسبت به افراد گروه شاهد بودند. اختلاف میانگین مدت‌زمان شیردهی در دو گروه تقریباً ۶ ماه و ۸ روز بود. بخشی از نتایج در جدول ۱ خلاصه شده است.

مربوط به بافت پستان و با BIRADS I-III در بررسی رادیولوژی بودند. داده‌های مربوط به متغیرهای سن، شاخص توده بدنی، تعداد بارداری، مدت زمان دوره شیردهی، سن اولین بارداری، سن اولین دوره قاعدگی و سابقه مصرف قرص‌های ضدبارداری در گروه کنترل به‌صورت گذشته‌نگر بر اساس پرونده‌های ۱۶۰ مراجعه‌کننده سالم گردآوری شد. معیارهای خروج از مطالعه شامل: ابتلاء به بدخیمی‌های پستان در بررسی هیستوپاتولوژی، تشخیص علل ثانویه گرانولوماهای پستانی در بررسی هیستوپاتولوژی و سن کمتر از ۲۰ و بالای ۶۵ سال بود. دو گروه مورد و شاهد بر اساس متغیر سن همسان‌سازی شدند؛ به‌عبارت‌دیگر بین میانگین متغیر سن در دو گروه مورد و شاهد، اختلاف معنی‌داری وجود نداشت، با این کار تلاش شد که اثرات ناشناخته این متغیر کنترل شود. لازم به ذکر است در این مطالعه تمامی موارد مربوط به اصول اخلاقی هلسینکی مدنظر قرار گرفت و رعایت شد. این مطالعه با کد IR-MUK.REC.1399.219 به تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی کردستان رسیده است. تلاش محققین بر این بود که افراد دو گروه مورد و شاهد از نظر برخی متغیرهای جمعیت‌شناختی مانند سن و شاخص توده بدنی همسان‌سازی شوند؛ به‌عبارت‌دیگر پیش از شروع مطالعه ضروری بود بین میانگین هرکدام از متغیرهای فوق در دو گروه مورد و شاهد، اختلاف معنی‌داری وجود نداشته باشد. با این کار تلاش شد که اثرات ناشناخته این متغیرها کنترل شود. محیط اجرای آزمایش و نمونه‌گیری، بیمارستان کوثر دانشگاه علوم پزشکی کردستان بود. داده‌ها پس از

جدول ۱- مقایسه متغیرهای تحقیق در گروه‌های مورد و شاهد در مطالعه

متغیر	گروه	
	شاهد	مورد
سن (سال)	۳۶/۲۷±۸/۰۶	۳۵/۹۴±۷/۵۱
BMI (کیلوگرم/مترمربع)	۲۷/۵۷±۴/۴۱	۲۸/۷۳±۳/۹۷
تعداد بارداری بیماران (تعداد)	۱/۸۳±۱/۴۰	۲/۴۳±۱/۶۵
مدت‌زمان شیردهی (ماه)	۲۸/۷۲±۲۳/۷۶	۴۱/۱۴±۲۲/۴۵
سن اولین بارداری (سال)	۲۱/۸۶±۴/۳۸	۲۲/۶۵±۴/۵۸
سن اولین دوره قاعدگی (سال)	۱۳/۷۸±۱/۳۱	۱۳/۷۹±۱/۰۶
سابقه مصرف قرص‌های ضدبارداری (سال)	۱۱/۴۷±۲۹/۸۸	۸/۲۵±۱۷/۸۲

* آزمون تی مستقل، سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵ بر اساس جدول ۲، ۲۳ نفر (۰/۲۸/۸) از افراد گروه مورد دارای تعداد بارداری حداکثر ۱ بودند، درحالی‌که این نسبت در گروه شاهد برابر ۶۶ نفر (۰/۴۱/۳) بود؛ به عبارت دیگر حدود ۵۷ نفر (۰/۷۰) از افراد گروه مورد بیش از یک بار باردار شده بودند؛ درحالی‌که این میزان در گروه شاهد حدود ۹۴ نفر (۰/۵۸/۸) بود. همچنین ۱۱۳ نفر (۰/۷۰/۷) از افراد گروه شاهد دارای تعداد

بارداری کمتر یا مساوی ۲ بودند، درحالی‌که این نسبت در گروه مورد تقریباً برابر ۴۵ نفر (۰/۵۶) بود؛ به عبارت دیگر حدود ۳۵ نفر (۰/۴۴) از افراد گروه مورد بیش از ۲ بار باردار شده بودند، درحالی‌که این درصد در گروه شاهد تنها برابر ۴۷ نفر (۰/۳۰) بود. بنابراین همان‌طور که بیان شد، درصد بیشتری از افراد گروه مورد نسبت به شاهد، دارای دفعات بارداری بیشتر بودند.

جدول ۲- توزیع فراوانی تعداد بارداری در گروه‌های مورد بررسی

کل	مورد		شاهد		گروه متغیر
	فراوانی	درصد	فراوانی	درصد	
۳۷	۳	۳/۸	۳۴	۲۱/۳	۰
۵۲	۲۰	۲۵	۳۲	۲۰	۱
۶۹	۲۲	۲۷/۵	۴۷	۲۹/۴	۲
۵۰	۲۰	۲۵	۳۰	۱۸/۸	۳
۲۱	۱۰	۱۲/۵	۱۱	۶/۹	۴
۷	۳	۳/۸	۴	۲/۵	۵
۲	۱	۱/۳	۱	۰/۶	۶
۱	۰	۰	۱	۰/۶	۷
۱	۱	۱/۳	۰	۰	۹
۲۴۰	۸۰	۱۰۰	۱۶۰	۱۰۰	مجموع

* آزمون دقیق فیشر، سطح معنی‌داری کمتر از ۰/۰۵

بحث

IGM یک بیماری التهابی نادر پستان است که عمدتاً زنان سنین باروری را مبتلا می‌کند (۳). پاتوفیزیولوژی این بیماری به خوبی شناخته نشده است (۹). این بیماری معمولاً به صورت یک توده پستانی در زنان سنین باروری طی ۵ سال بعد از زایمان نمایان می‌شود و از نظر بالینی و تصویربرداری شباهت زیادی با بدخیمی‌های پستان به‌ویژه سرطان التهابی پستان دارد و تنها راه قطعی افتراق آن، بررسی نمونه هیستوپاتولوژی ضایعه پستان است (۳، ۴). با توجه به این‌که IGM به‌طور ویژه و متمایزی بافت پستانی را درگیر می‌کند، سازوکار بیماری‌زایی آن به صورت: آسیب اپی‌تلیوم مجاری شیری، نشت ترشحات مجرای به بافت همبندی لوبولار، التهاب موضعی در بافت همبندی، مهاجرت ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها به محل آسیب و پاسخ التهابی گرانولومایی

موضعی توصیف شده است (۱۰). با این حال، عامل اصلی ایجاد آسیب اپی‌تلیوم شناسایی نشده است. آسیب خودایمنی، بارداری، شیردهی، هایپرپرولاکتینمی، مصرف قرص‌های ضدبارداری خوراکی، ترومای موضعی پستان، کمبود آلفا ۱ آنتی‌تریپسین، عوامل عفونی نادر، محرک‌های موضعی، سیگار کشیدن و دیابت قندی در علت‌شناسی بیماری گزارش شده است (۹، ۱۱، ۱۲). در این مطالعه میانگین سنی بیماران در دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی‌داری نداشت، لذا ابتلاء به IGM ارتباط معنی‌داری با سن نداشت. در مطالعه قانیدی و همکاران (۲۰۲۳) بین سن ابتلاء و Stage سرطان پستان در زمان تشخیص، ارتباط آماری معنی‌داری وجود نداشت (۱۳). در مطالعه حق‌بین و همکاران (۲۰۲۱) بین متغیر سن و ابتلاء به فیبروآدنوم خوش‌خیم در گروه‌های بیمار و کنترل ارتباط معنی‌داری مشاهده نشد (۱۴). میانگین سن بیماران در این مطالعه ۳۵/۹ سال بود که

بارداری نداشتند، لذا با توجه به اتیولوژی مبهم این بیماری، نمی‌توان بارداری را به‌عنوان یک پارامتر قطعی ابتلاء در نظر گرفت، هرچند در مطالعات عزیززی و همکاران (۲۰۲۰)، شیبانی و همکاران (۲۰۱۶) و عمرانی‌پور و همکاران (۲۰۱۳) بارداری به‌عنوان یک عامل زمینه‌ساز برای ابتلاء به IGM گزارش شده بود (۱۹-۲۱).

در این مطالعه میانگین سن اولین دوره قاعدگی در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود، ولی این تفاوت از نظر آماری معنی‌دار نبود. در مطالعه گذشته‌نگر عمرانی‌پور و همکاران (۲۰۱۳) متوسط سنی منارک بیماران ۱۴ سال (۱۶-۱۲) ذکر شده بود (۲۱). در مطالعه گذشته‌نگر گورلیک و همکاران (۲۰۱۲) بیشتر بیماران (۱۹-۱۴) در سن باروری بودند (۲۲)، لذا نمی‌توان متغیر سن اولین دوره قاعدگی را به‌عنوان یک عامل قطعی در ابتلاء به IGM دخیل دانست.

در این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین مدت زمان مصرف قرص‌های ضدبارداری وجود نداشت. در مطالعه گذشته‌نگر بانی‌هانی و همکاران (۲۰۰۴) از ۲۴ بیمار، ۲ بیمار (۸۳٪) سابقه مصرف OCP داشتند (۹) و در مطالعه آلتینتوپراک و همکاران (۲۰۱۳)، از ۲۶ بیمار، ۳ بیمار (۱۱/۵٪) سابقه مصرف OCP داشتند (۲۳). یوسال و همکاران (۲۰۱۸) گزارش کردند که سابقه مصرف قرص ضدحاملگی با ابتلاء به IGM رابطه معنی‌داری ندارد (۲۴). با توجه به مطالعات، متغیر سابقه مصرف قرص ضدحاملگی، یک متغیر ابتلاء با ریسک بالا برای ابتلاء به IGM نبود.

در این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر تعداد بارداری وجود داشت. میانگین تعداد بارداری در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود. مطالعات دردسترس نشان می‌دهد که ارتباط معنی‌داری بین بیماری و تعداد زایمان وجود دارد. در مطالعه عزیززی و همکاران (۲۰۲۰)، ۹۰/۷٪ بیماران حداقل یک بارداری داشتند و میانگین تعداد بارداری به ازای هر بیماری، ۱/۸ نوبت گزارش شده بود (۲۰). در مطالعه گذشته‌نگر ال‌خفاف و همکاران (۲۰۰۸) از ۱۸ بیمار، ۱۰ بیمار (۵۶٪) مبتلا به IGM در ۵ سال اخیر سابقه زایمان داشتند (۱). در

با نتایج مطالعات کدیور و همکاران (۲۰۱۶) و ایلدیز و همکاران (۲۰۱۵) که میانگین سنی بین ۳۹-۳۳/۵ سال را گزارش کرده بودند (۱۵، ۱۶)، مشابه بود.

در این مطالعه میانگین شاخص توده بدنی در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود و بر اساس نتایج آزمون تی مستقل، تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر متغیر شاخص توده بدنی وجود داشت. در مطالعه گذشته‌نگر ال‌خفاف و همکاران (۲۰۰۸)، میانگین شاخص توده بدنی در مبتلایان به IGM بیشتر از گروه کنترل گزارش شد (۱). در مطالعه ییلماز و همکاران (۲۰۱۸) بیماران چاق مبتلا به IGM نرخ عود بالایی داشتند (۱۷). اگرچه BMI نشانگر حجم سینه یا وسعت بافت چربی نیست، اما مشخص شده است که التهاب سریع‌تر از طریق بافت چربی گسترش می‌یابد (۱۸). این ممکن است منجر به گسترش IGM پیچیده‌تر در بیماران چاق شود و چنین بیمارانی را مستعد عود کند (۱۷).

در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین مدت زمان شیردهی وجود داشت؛ به‌طوری‌که میانگین مدت زمان شیردهی در گروه مورد بیشتر از گروه شاهد بود. یکی از فرضیه‌های مطرح در خصوص IGM، ایجاد آسیب به اپی‌تلیال پستان است و شیردهی به‌عنوان یک محرک پیشنهاد شده است، اما ارتباط اتیولوژیک آن با IGM ثبت نشده است. فرض بر این است که ترشحات شیردهی خارج شده ممکن است مسئول ایجاد یک پاسخ التهابی گرانولوماتوز موضعی با آسیب اپی‌تلیال باشند (۱۹، ۱۲). از آنجایی که در این مطالعه تمامی بیماران گروه مورد (به‌جز ۳ بیمار) سابقه زایمان و شیردهی را داشتند، محتمل است که شیردهی و زایمان از عوامل زمینه‌ساز اصلی این بیماری باشند، این مسئله در مطالعات کدیور و همکاران (۲۰۱۶) و التینوپراک و همکاران (۲۰۱۴) نیز گزارش شده است (۷، ۱۵).

در این مطالعه تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر میانگین سن اولین بارداری وجود نداشت. در مطالعه گذشته‌نگر بانی‌هانی و همکاران (۲۰۰۴) از ۲۴ بیمار، یکی از آن‌ها خانم مجرد ۳۰ ساله و دیگری دختر ۱۱ ساله بود (۹) و در این مطالعه نیز ۳۷ بیمار سابقه

مطالعه گذشته‌نگر بانی هانی و همکاران (۲۰۰۴) تمام بیماران (۲۴ نفر) به جز ۲ نفر، سابقه زایمان داشتند (۹). در مطالعه آلتینتوپراک و همکاران (۲۰۱۳) تمام بیماران (۲۶ نفر) سابقه حداقل یک (۱-۸) زایمان زنده را داشتند (۲۳). یکی از فرضیه‌های مطرح در خصوص بروز IGM، تغییرات هورمونی در بیماران است. با توجه به اینکه در بارداری تغییرات زیادی در میزان ترشح هورمون پرولاکتین رخ می‌دهد (۱، ۲۵)، محتمل است این متغیر با بروز IGM در بیماران مرتبط باشد.

در مطالعه بسلیم و 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؛ از طرفی حضور ۲ بیمار در محدوده ۵۰ سال در این مطالعه (۴۹ و ۵۱ سال) نشان‌دهنده وجود عوامل اتیولوژی جانبی مؤثر غیر از شیردهی و بارداری است (۲۶). سیگار کشیدن، یکی از علل زمینه‌ساز مطرح در IGM است و در مطالعات مختلف درصدهایی بین ۷۸-۱۶/۸٪ گزارش شده است (۱، ۷). برای مثال مطالعه در مطالعه ال‌خفاف و همکاران (۲۰۰۸) در مقایسه بین بیماران مبتلا به PDM و IGM، ۷۰٪ مبتلایان به PDM سابقه مصرف سیگار را داشتند، در حالی که تنها در ۱۷٪ بیماران مبتلا به IGM این سابقه وجود داشت (۱)، در حالی که در مطالعه حاضر هیچ یک از بیماران سیگاری نبودند.

در مطالعه ال‌خفاف و همکاران (۲۰۰۸) که بر روی ۱۸ بیمار مبتلا به IGM، ۱۳۳ بیمار مبتلا به ماستیت پری‌داکتال (PDM)^۱ و ۱۰۰ نفر به‌عنوان گروه شاهد انجام شد، میانگین BMI بیماران مبتلا به IGM برابر ۲۹ و در مبتلایان به PDM و گروه شاهد به ترتیب ۲۴ و ۲۳ کیلوگرم بر مترمربع بود (به ترتیب $p=0/04$ و $p=0/03$) (۱). در مطالعه حاضر نیز بین میانگین BMI بیماران مبتلا به IGM و گروه شاهد تفاوت معنی‌داری وجود داشت. در مطالعه سیتینکایا و همکاران (۲۰۲۰) میانگین BMI در بیماران بدون عود مجدد بیماری نیز کمتر از بیماران با عود مجدد بیماری گزارش شده بود (۲۷). با توجه به نتایج حاصل از این مطالعات (۱، ۲۷)

و مطالعه حاضر، لزوم بررسی جامع متغیر BMI در بیماران مبتلا به IGM ضروری به‌نظر می‌رسد. در مطالعه ال‌خفاف و همکاران (۲۰۰۸)، ۷۲٪ مبتلایان به IGM هرگز قرص ضدحاملگی خوراکی مصرف نکرده بودند، در حالی که این میزان در گروه شاهد ۲۴٪ و در مبتلایان به PDM ۱۲٪ بود (۱). در مطالعه کدیور و همکاران (۲۰۱۶) سابقه مصرف قرص ضدبارداری در ۵۵٪ بیماران گزارش شده بود، ولی اکثر بیماران هنگام شروع علائم، سابقه مصرف قرص‌های ضدبارداری را ذکر نکرده بودند (۱۵)، در مطالعه حاضر تفاوت معنی‌داری بین دو گروه از نظر مدت‌زمان مصرف OCP مشاهده نشد. با توجه به نتیجه مطالعه حاضر در کنار نتایج مطالعات ذکر شده (۱، ۱۵)، احتمالاً بتوان به کمرنگ شدن نقش این عامل در بیماری‌زایی IGM اذعان کرد.

در این مطالعه میانگین تعداد بارداری در گروه مورد ۲/۴ نوبت و در گروه شاهد ۱/۸ نوبت بارداری بود، بنابراین همان‌طور که بیان شد، درصد بیشتری از افراد گروه مورد نسبت به گروه شاهد، دارای دفعات بارداری بیشتری بودند. اگرچه ارتباط احتمالی بین بارداری، شیردهی و عود IGM گزارش شده است، ولی نقش این متغیرها در پاتوفیزیولوژی IGM نامشخص است. ترشحات هورمونی، تغییرات هورمونی و التهاب در دوران بارداری و شیردهی ممکن است در پاتوفیزیولوژی IGM مؤثر باشند (۲۴). از محدودیت‌های این مطالعه می‌توان به تعداد کم نمونه‌ها در گروه بیماران مبتلا به IGM و از نقاط ضعف این مطالعه می‌توان به تعداد کم متغیرهای مطالعه به‌خصوص متغیرهای دموگرافیک اشاره نمود. از نقاط قوت مطالعه حاضر، دقت اطلاعات در دسترس جهت انجام مطالعه بود. در مطالعه حاضر نیز هیچ‌یک از بیماران سیگاری نبودند که این نتیجه در کنار نتیجه مطالعه انجام شده (۱)، لزوم انجام یک مطالعه جامع تحلیلی در مورد نقش زمینه‌سازی استعمال سیگار در بروز این بیماری را مطرح می‌نماید.

¹ Periductal mastitis

نتیجه‌گیری

نتایج تحقیق حاضر نشان داد با افزایش تعداد بارداری‌ها و مدت‌زمان شیردهی احتمالاً از طریق سازوکار آسیب اپی‌تلیوم مجاری شیری، نشت ترشحات مجرایی به بافت همبندی لوبولار، التهاب موضعی در بافت همبندی، مهاجرت ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها به محل آسیب و پاسخ التهابی گرانولومایی موضعی، احتمال ایجاد این بیماری بالا می‌رود؛ در ضمن بر اساس نتایج این تحقیق، مصرف OCP نقشی در ابتلاء به این بیماری نداشت و متغیرهای سن اولین بارداری و سن اولین دوره قاعدگی نیز تفاوت معنی‌داری در دو گروه مورد و شاهد نداشتند.

تشکر و قدردانی

این مطالعه حاصل پایان‌نامه آقای کسری مرادی جهت اخذ مدرک دکترای عمومی پزشکی است، بدین‌وسیله از حمایت‌های مالی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی کردستان تشکر و قدردانی می‌شود.

تضاد منافع

نویسندگان این مقاله هیچ‌گونه تضاد منافی را ذکر نکردند.

منابع

1. 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.
2. 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.
3. Kessler E, Wolloch Y. Granulomatous mastitis: a lesion clinically simulating carcinoma. *American journal of clinical pathology* 1972; 58(6):642-6.
4. Barreto DS, Sedgwick EL, Nagi CS, Benveniste AP. Granulomatous mastitis: etiology, imaging, pathology, treatment, and clinical findings. *Breast cancer research and treatment* 2018; 171:527-34.
5. Bakaris S, Yuksel M, Cragil P, Guven MA, Ezberci F, Bulbuloglu E. Granulomatous mastitis including breast tuberculosis and idiopathic lobular granulomatous mastitis. *Canadian journal of surgery* 2006; 49(6):427-30.
6. Ozturk M, Mavili E, Kahriman G, Akcan AC, Ozturk F. Granulomatous mastitis: radiological findings. *Acta Radiologica* 2007; 48(2):150-5.
7. Altintoprak F, Kivilcim T, Ozkan OV. Aetiology of idiopathic granulomatous mastitis. *World Journal of Clinical Cases: WJCC* 2014; 2(12):852.
8. Shojaee L, Rahmani N, Moradi S, Motamedi A, Godazandeh G. Idiopathic granulomatous mastitis: challenges of treatment in Iranian women. *BMC surgery* 2021; 21:1-7.
9. Bani-Hani KE, Yaghan RJ, Matalka II, Shatnawi NJ. Idiopathic granulomatous mastitis: time to avoid unnecessary mastectomies. *The breast journal* 2004; 10(4):318-22.
10. Schelfout K, Tjalma WA, Cooremans ID, Coeman DC, Colpaert CG, Buytaert PM. Observations of an idiopathic granulomatous mastitis. *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 2001; 97(2):260-2.
11. Kim J, Tymms KE, Buckingham JM. Methotrexate in the management of granulomatous mastitis. *ANZ journal of surgery* 2003; 73(4):247-9.
12. Taylor GB, Paviour SD, Musaad S, Jones WO, Holland DJ. A clinicopathological review of 34 cases of inflammatory breast disease showing an association between corynebacteria infection and granulomatous mastitis. *Pathology* 2003; 35(2):109-19.
13. Ghaedi M, Feiz F, Kalani N, Hatami N, Haghbeen M. The relationship between age of disease onset and prognosis of breast cancer in women. *Iran J Obstet Gynecol Infertil* 2023; 25(12):22-32.
14. Haghbin M, Rafei E, Kalani N. Demographic characteristics and body mass index in women with breast fibroadenoma and compare with healthy women referred to Khatam Al-Anbia Clinic in Jahrom in 2019.
15. Kadivar M, Rashidian S, Jolaii A, Dabiran S. The frequency of idiopathic granulomatous mastitis and the underlying factors in recent 5-year period 2016:18-26.
16. 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.
17. 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.
18. Makki K, Froguel P, Wolowczuk I. Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *International Scholarly Research Notices* 2013; 2013.

19. Sheybani F, Naderi H, Gharib M, Sarvghad M, Mirfeizi Z. Idiopathic granulomatous mastitis: Long-discussed but yet-to-be-known. *Autoimmunity* 2016; 49(4):236-9.
20. 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.
21. 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.
22. Gurleyik G, Aktekin A, Aker F, Karagulle H, Saglamc A. Medical and surgical treatment of idiopathic granulomatous lobular mastitis: a benign inflammatory disease mimicking invasive carcinoma. *Journal of breast cancer* 2012; 15(1):119-23.
23. 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.
24. 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.
25. Lin CH, Hsu CW, Tsao TY, Chou J. Idiopathic granulomatous mastitis associated with risperidone-induced hyperprolactinemia. *Diagnostic pathology* 2012; 7(1):1-6.
26. 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.
27. 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.

