

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LENFADENOPATİ OLGULARININ
KLİNİK, LABORATUVAR VE DEMOGRAFİK
ÖZELLİKLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Araz KAZIMOV

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR

HAZİRAN 2021

T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI LENFADENOPATİ OLGULARININ KLİNİK
LABORATUVAR VE DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Araz KAZIMOV

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Ayşegül DOĞAN DEMİR

HAZİRAN 2021

BEYAN

Bu tez çalışmasının kendi çalışmam olduğunu, plan aşamasında yazım sürecine kadar bütün safhalarda etik dışı davranışımın olmadığını, bu tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları da kaynaklar listesine aldığımı, yine bu tezin çalışılması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığı beyan ederim.

Dr. Araz KAZIMOV

TEŞEKKÜR

Bezmi-Alem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki uzmanlık eğitimim boyunca eğitimime katkıda bulunan, gerek teorik gerekse pratik uygulama yönünden gelişmemi sağlayan, çalışma prensibi ve disiplini ile yorulmadan ve hiç bir şey esirgemediğinden öğreten Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. ERKAN ÇAKIR ve tüm öğretim üyelerine, uzmanlık eğitimim süresince tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, sevgi ve saygı duyduğum hocalarıma, mesleki ve günlük hayatımda olaylara sakin, sabırlı, hep iyi yönüyle yaklaşmasını kendime örnek aldığım ve tezimin her aşamasında, her konuda beni destekleyen, katkılarını esirgemeyen tez danışmanım Doç. Dr. AYŞEGÜL DOĞAN DEMİR'e, tezimin hazırlanmasında çok büyük yardımları olan, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan her zaman büyük zevk aldığım, isimlerini tek tek yazmadığım uzman ve asistan arkadaşlarıma, uzmanlık eğitimi süresince birlikte çalıştığım hemşire, sekreter ve diğer personel arkadaşlarıma teşekkür ediyorum.

Asistanlık eğitimimde tanıdığım, farklı ve güzel hatıralarla dolu bir asistanlık hayatı yaşamamda büyük katkıları olan Damet Bağışov, Üzeyir Jafarov, Betül Sarıtaş, Şirin Sönmez başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma sevgilerimi iletiyorum.

Bu günlere gelmemde büyük emekleri olan, her türlü desteği veren aileme, sevgili eşime, 2020 yılından hayatıma girerek güzelliğini artıran, neşe kaynağı sevgili kızım Umay KAZIMLI'ya teşekkür ediyorum.

Dr. Araz KAZIMOV

İÇİNDEKİLER

İçindekiler Tablosu

TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER	iii
TABLO LİSTESİ	vi
ŞEKİL LİSTESİ	viii
KISALTMALAR	ix
ÖZET	12
SUMMARY	14
1. GİRİŞ ve AMAÇ	16
2. GENEL BİLGİLER	17
2.1. Lenfatik Sistemin Gelişimi	17
2.2. Lenfoid Sistemin Anatomi ve Fizyolojisi	18
2.2.1. Lenf Damarları	18
2.2.2. Lenf Kapillerleri	18
2.2.3. Yüzeyel Lenfatikler	19
2.2.4. Derin Lenfatikler	19
2.2.5. Trunkuslar	19
2.2.6. Şilöz Sisterna (Sisterna şili, Pecquet Sisternası)	19
2.2.7. Sağ Lenfatik Duktus (Duktus Torasikus Dekster)	20
2.2.8. Duktus thorasikus	20
2.3. Lenfatik dokular	22
2.3.1. Timus	23
2.3.2. Dalak	23
2.3.3. Bölgesel İmmun Sistem, Mukoza İlişkili Lenfoid Doku (MALT)	24
2.3.4. Lenf nodu	26
2.4. Lenfatiklerin Anatomisi	33
2.4.1. Baş- Boyun Bölgesi Lenfatik Sistemi	33
2.4.2. Aksiller nodlar	38

2.4.3.	Epitroklear nodlar	38
2.4.4.	İnguinal nodlar	38
2.4.5.	Mediastinal lenf nodları	38
2.5.	Tanımlar	38
2.6.	Fizyopatoloji.....	39
2.7.	Histopatoloji	39
2.8.	Epidemiyoloji	40
2.9.	Etiyoloji	42
2.9.1.	Tüberkuloz lenfadenopatisi	43
2.9.2.	Atipik (nontüberkuloz) Mikobakteri lenfadenopatisi.....	43
2.9.3.	Kedi tırmığı hastalığı.....	45
2.9.4.	Brusella.....	46
2.9.5.	Enfeksiyöz Mononükleozis	46
2.9.6.	Tularemi	47
2.9.7.	Sitomegalovirus.....	48
2.9.8.	Toksoplazmozis	50
2.9.9.	Lenfadenopatinin diğer enfeksiyon nedenleri	51
2.9.10.	Maligniteler	52
2.9.11.	Bağ Dokusu Hastalıkları	53
2.9.12.	Hipersensitivite Reaksiyonları.....	53
2.9.13.	Diğer Lenfoproliferatif Hastalıklar	54
2.9.14.	Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) veya Canale – Smith sendromu.....	54
2.9.15.	Castelman hastalığı	54
2.9.16.	Kikuchi-Fujimoto hastalığı	55
2.9.17.	Kawasaki Hastalığı.....	55
2.9.18.	PFAPA SENDROMU	56
2.9.19.	ROSAİ-Dorfman hastalığı.....	56
2.9.20.	Sarkaidoz	57

2.9.21.	Depo hastalıkları	57
2.9.22.	Gaucher hastalığı	57
2.9.23.	Lenfadenopatiyi Taklit Eden Durumlar	57
2.10.	Lenfadenopatili Hastaya Tanısal Yaklaşım	59
2.11	Klinik, Öykü, Fizik muayene	60
2.12	Laboratuvar	63
2.13	Radyolojik Değerlendirme	64
2.14.	Lenf Nodu Biyopsisi	67
2.15.	Lenfadenopatilerde Takip ve Tedavi	69
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	71
3.1.	HASTALAR	71
3.2.	YÖNTEM	71
3.3.	Öykü	71
3.4.	Fizik Muayene	71
3.5.	Laboratuvar Yöntemleri	71
3.6.	Görüntüleme	72
3.7.	Değerlendirme	72
3.8.	İstatistiksel Yöntem	74
4.	BULGULAR	75
5.	TARTIŞMA	97
6.	SONUÇ	105
7.	KAYNAKLAR	107

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Çocuklarda lokal ve yaygın lenfadenopatinin enfeksiyon ilişkili nedenleri [61]	45
Tablo2. Bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde sitomegalovirus enfeksiyonlarının klinik belirtileri, tedavisi ve sonucu	50
Tablo 3. Farklı yaş gruplarında NLO değeri	74
Tablo 4.LAP olgularının cinsiyette göre dağılımı.....	75
Tablo 5. LAP olgularının yaş aralığı ve dağılımı.....	75
Tablo 6. LAP olgularının alt gruplar üzerinden dağılımı	76
Tablo 7. LAP süresine göre olguların dağılımı	76
Tablo 8.LAP olgularının bölgesel ve yaygın değerlendirmesi üzerinden dağılımı	77
Tablo 9. Bölgesel LAP olgularının bölgelere göre dağılımı	77
Tablo 10.Yaygın LAP olgularının bölgelere göre dağılımı	78
Tablo 11. Tüm LAP olgularının bölgelere göre dağılımı.....	80
Tablo 12.Fizik muayenede LAP boyutları dağılımı	82
Tablo 13.USG'de saptanan LAP boyutlarının dağılımı.....	82
Tablo 14.LAP olgularında radyolojik değerlendirmenin oranları.....	83
Tablo 15.PAAG değerlendirmenin oranları	83
Tablo 16.USG'de lenf bezi hiluslarının değerlendirmesi	84
Tablo 17.Lenf bezi biyopsi sonuçları	84
Tablo 18.LAP olgularının fizik muayene bulgularının dağılımı.....	85
Tablo 19.LAP olgularında HM, SM değerlendirmesi.....	85
Tablo 20.LAP olgularında laboratuvar sonuçlarının dağılımı.....	86
Tablo 21.LAP olgularında ürik asit değerlendirmesi	87
Tablo 22.LAP olgularında spesifik olarak saptanabilen nedenlerin dağılımı	88
Tablo 23.Etkene yönelik tetkik istenen olgularda laboratuvar sonuçları	88
Tablo 24.Malign tanıli olguların dağılımı	90
Tablo 25.Olguların periferik kan yayması sonuçları.....	91
Tablo 26.Antibiyotik kullanımına göre LAP olgularının dağılımı	91
Tablo 27.Klinik ve laboratuvar özelliklerin NLO ile ilişkisi	92
Tablo 28.Bulgu ve laboratuvar sonuçların MPV ile ilişkisi.....	93

Tablo 29.Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı LAP grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması	95
---	----

Tablo 30.Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı LAP grubunun laboratuvar ve radyolojik sonuçlarının karşılaştırması	96
--	----



ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1 .Lenf nodu anatomisi [20].	21
Şekil 2 Esas lenf damarları [21]	22
Şekil 3 Timus anatomik şeması [20]	25
Şekil 4 Lenf nodu anatomisi[27].	26
Şekil 5 Lenf nodu bölgelerinin anatomik şeması[29, 30].	27
Şekil 6 Lenf nodu anatomik kesiti 1[29].	28
Şekil 7 Lenf nodu anatomik kesiti 2[29].	29
Şekil 8 Lenf nodu anatomik şeması yapısı [29]	29
Şekil 9 Lenf bezinin mikroskopik görüntüsü .[29].	31
Şekil 10 Lenf bezinin histolojik görüntüsü [29].	32
Şekil 11 Baş ve boyun lenf nodları yerleşim şeması [30].	36

KISALTMALAR

AILD: Disproteinemili Anjiyoimmunoblastik Lenfadenopati

ALL : Akut Lenfoblastik Lösemi

ALPS: Otoimmün Lenfoproliferatif Sendrom

ALT : Alaninaminotransferaz

ANA : Anti-nükleer antikor

Anti DNA : Antideoksiribonükleik asit

AST : Aspartat aminotransferaz

BCG : Bacille Calmette-Guerin

BT : Bilgisayarlı tomografi

CBC, TKS : Tam kan sayımı

CMV : Sitomegalovirus

CRP : Serum reaktif protein

dl : Desilitre

e.b : Eksizyonel biyopsi

EBV : Epstein Barre Virus

EMN : Enfeksiyöz mononükleoz

EMA:Epitelyal Membran Antijeni

ESR : Eritrosit sedimentasyon hızı

HIV : İnsan immünyetmezlik virusu

HL : Hodgkin lenfoma

HM : Hepatomegali

HSM : Hepatosplenomegali

HSV : Herpes Simpleks Virus

İ.İ.A.B : İnce iğne aspirasyon biyopsisi

İ.M : İntramuskuler

İ.V : İntravenöz

IVIG : İntravenöz immun globulin

JRA : Juvenil romatoid artrit

KAA: Koroner arter anevrizmaları

KFH: Kikuchi-Fujimoto hastalığı

LAP : Lenfadenopati

LDH : Laktat dehidrogenaz

MALT:Mukoza ilişkili lenfoid doku

MMF:Mikofenolat mafetil

mg : Miligram

MPV: ortalama trombosit hacmi

MRG : Manyetik rezonans görüntüleme

NBL : Nöroblastom

NLO: Nötrofil lenfosit oranı

NHL : Non-Hodgkin lenfoma

NTM: Non -Tuberkuloz mikobakteri

PFAPA : Periyodik ateş, aftöz stomatit, periferik lenfadenopati

PO(per oral) : oral

PPD : Purifiye Protein Derivesi

RF : Romatoid faktör

RMS : Rabdomyosarkom

S.Aureus : Stafilokokus Aureus

SLE : Sistemik lupus eritematozus

SM : Splenomegali

USG : Ultrasonografi

ÜSYE : Üst solunum yolu enfeksiyonu

TBC : Tüberküloz

VCA : Viral kapsid antijeni

VZV :Varisella Zoster Virus



Çocukluk çağı lenfadenopati olgularının klinik, laboratuvar ve demografik özelliklerinin değerlendirilmesi

ÖZET

Amaç: Bu çalışmada sık karşılaştığımız bir hastane başvuru nedeni olan lenfadenopati olgularını inceleyerek, olguların demografik, klinik, laboratuvar özelliklerini retrospektif olarak inceleyerek, lenfadenopatinin ayırıcı tanısında, enfeksiyöz/enfeksiyon dışı, benign/malign ayırımındaki yerini göstermeyi amaçladık.

Materyal ve Metod: Çalışmamıza, Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine bir yıl içinde 01.01.2019-31.12.2019 tarihleri arasında başvuran ve lenfadenopati ön tanısı girilmiş, tetkik ve tedavi yapılmış 1ay-18yaş aralığında 404 olgu dahil edildi. Olguların elektronik dosya kayıtlarından hastaların yaşları, cinsiyetleri, öykü özellikleri, fizik muayene, tam kan sayımları, nötrofil/lenfosit oranları (NLO), ortalama trombosit hacmi (MPV), CRP, ESR, bakteriyel ve viral tanı için yapılan tetkikleri, görüntüleme sonuçları ve yapıldıysa biyopsi sonuçları kaydedildi. Verilerin analizinde IBM SPSS 23.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) kullanıldı. İki grup arasında fark olup olmadığını değerlendirmek için bağımsız örneklem t testinden, iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesinde ki-kare analizinden yararlanıldı.

Bulgular: Lenfadenopati ön tanısı ile tetkik edilen 404 olgunun dosyası incelendi. Bir olguda brankiyal kleft kisti saptandı. Lenfadenopati tanısı alan 403 olgunun 256'sının (%63,5) erkek, 147'sinin (%36,5) kız olduğu görüldü. Yaşları 3 ay ile 17,5 yaş arasında değişiyordu, ortalaması $6,08 \pm 3,964$ yıldır. Olguların 397'si (%98,5) benign, 6'sı (%1,5) malign, benign olguların kendi arasındaki sınıflandırmasında; 240 (%59,5) olgu enfeksiyöz LAP, 157'si (%39) enfeksiyon dışı LAP idi. Enfeksiyöz LAP grubu kendi içinde değerlendirildiğinde 240 olgunun 205'i (%85,4) spesifik etiyolojisi ayırt edilemeyen gruptaydı, 32(%7,9) olguda viral, 3(%0,7) olguda bakteriyel etiyoloji saptanabildi. Olguların 304'ü (%75,4) akut, 99'u (%24,6) kronikti. Benign grupta 299'u (%75,3) akut, 98'i (%24,7) kronik; malign grupta ise 5'i (%83,3) akut, 1'i (%16,7) kronik lenfadenopati olgusu idi. Bölgesel LAP olgularında en sık %69 oranla servikal bölge, yaygın LAP olgularında ise en sık %55,7 oranla servikal ve submandibuler bölge birlikteliği olduğu saptandı. 26 olguda EBV, 7 olguda CMV, 3 olguda kabakulak virüsü,

2 olguda AGBHS, 1 olguda parvovirus, 1 olguda mikoplazma, 1 olguda B.hensalae saptandı. 4 olguda TDT yapılsa da yalnız 1 olgu pozitif. 208 olguda yapılan ultrason görüntülemesinde 194 olgu (%93,3) yağlı hilusları seçilen, 14 olgu (%6,7) yağlı hilusları seçilmeyen olarak değerlendirilmişti. 14 olgunun 5'i(%35,7) malign, 9'u(%64,3) benign LAP grubunda idi. Enfeksiyöz LAP olgularında ESR yüksekliği, nötrofili, trombositoz, NLO oranında yükseklik, enfeksiyon dışı LAP olgularına göre görülmesi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulundu. MPV değerinin demografik, klinik ve laboratuvar bulguları ile anlamlı ilişkisi saptanmadı. MPV'nin akut/kronik, bölgesel /yaygın, enfeksiyöz/enfeksiyon dışı, malign/benign LAP ayırıcı tanısında kullanılabileceğine dair istatistiksel anlamlı veri ortaya konulamadı. NLO yüksek olan LAP olgularında CRP ve ESR değerlerinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek olduğu görüldü. NLO, enfeksiyöz LAP grubunda anlamlı şekilde yüksekti, antibiyotik kullanma ve 1 haftadan uzun süre antiyotik kullanma oranı NLO yüksek olan grupta istatistiksel anlamlı şekilde yüksek bulundu.

Sonuç: Çalışmamızda lenfadenopati olgularının erkek cinsiyette daha fazla olduğu gösterildi. Olgularımızda akut LAP, benign nedenli LAP, servikal ve submandibuler bölgesel LAP daha fazlaydı. Enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı LAP ayırıcı tanısında ESR, trombositoz, nötrofili ve NLO'nun faydalı biyobelirteçler olduğu görüldü. Yüksek NLO değeri ile lökositoz, CRP yüksekliği, ESR yüksekliği, antibiyotik kullanma oranı ve süresi arasında istatistiksel anlamlı ilişki bulundu. NLO, LAP ayırıcı tanısında enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı grubu ayırmada bir belirteç olabilir. Malign/benign LAP ayırıcı tanısı için malign LAP olgularının da sayısının fazla olduğu daha geniş kapsamlı çalışmaların faydalı olabileceğini düşünmekteyiz. MPV değerinin akut/kronik, bölgesel/yaygın, enfeksiyöz/enfeksiyon dışı, benign/malign LAP gruplarında farklı olmadığı, klinik ve laboratuvar bulgularla istatistiksel anlamlı ilişkisi olmadığı gösterildi.

Anahtar Sözcükler: lenfadenopati, lenfadenit, LAP, benign LAP, malign LAP

Evaluation of clinical, laboratory and demographic characteristics of childhood lymphadenopathy cases

SUMMARY

Objective: In this study, we aimed to show the place of lymphadenopathy, a common cause of hospital admission, in the differential diagnosis of lymphadenopathy, in the differentiation of infectious/non-infectious, benign/malignant, by retrospectively examining the demographic, clinical and laboratory characteristics of the cases.

Material and Methods: Our study included 404 cases aged between 1 month and 18 years, who were admitted to the outpatient clinics of Bezmialem Vakıf University, Department of Pediatrics between 01.01.2019 and 31.12.2019 within a year, with a preliminary diagnosis of lymphadenopathy, examination and treatment. From the electronic file records of the cases, the age, gender, history characteristics of the patients, physical examination, complete blood counts, neutrophil/lymphocyte ratios (NLR), mean platelet volume (MPV), CRP, ESR, tests for bacterial and viral diagnosis, imaging results and, if performed, biopsy results were recorded. IBM SPSS 23.0 program was used in the analysis of the data. While evaluating the study data, frequency distribution (number, percentage) for categorical variables and descriptive statistics (mean, standard deviation, minimum, maximum) for numerical variables were used. Independent sample t-test was used to evaluate whether there was a difference between the two groups, and chi-square analysis was used to examine the relationship between two categorical variables

Results: The files of 404 patients who were examined with the pre-diagnosis of lymphadenopathy were analyzed. Branchial cleft cyst was detected in one case. Of 403 cases diagnosed with lymphadenopathy, 256 (63.5%) were male and 147 (36.5%) were female. Their ages ranged from 3 months to 17.5 years, with a mean of 6.08 ± 3.964 years. 397 (98.5%) of the cases were benign, 6 (1.5%) were malignant, and in the classification of benign cases among themselves; 240 (59.5%) cases were infectious LAP, 157 (39%) were non-infectious LAP. When the infectious LAP group was evaluated within itself, 205 (50.9%) of 240 cases were in the group whose specific etiology could not be distinguished, viral in 32 (7.9%) cases and bacterial in 3 (0.7%) cases. Of the cases, 304 (75.4%) were acute and 99 (24.6%) were chronic.

In the benign group, 299 (75.3%) were acute, 98 (24.7%) were chronic; In the malignant group, 5 (83.3%) were acute and 1 (16.7%) chronic lymphadenopathy. It was determined that the most common cervical region was 69% in regional LAP cases, and cervical and submandibular region coexistence was the most common 55.7% in diffuse LAP cases. EBV in 26 cases, CMV in 7 cases, mumps virus in 3 cases, AGBHS in 2 cases, parvovirus in 1 case, mycoplasma in 1 case, and B.hensalae in 1 case were detected. Although TST was performed in 4 cases, only 1 case was positive. In the ultrasound imaging performed in 208 cases, 194 cases (93.3%) were evaluated as having fatty hiluses, and 14 cases (6.7%) as having non-obvious fatty hiluses. 5 (35.7%) of 14 cases were in the malignant group and 9 (64.3%) were in the benign LAP group. High ESR, neutrophilia, thrombocytosis, high NLR rate in infectious LAP cases were found to be statistically significantly higher than in non-infectious LAP cases. There was no significant relationship between MPV value and demographic, clinical and laboratory findings. No statistically significant data could be found that MPV can be used in the differential diagnosis of acute/chronic, regional/disseminated, infectious/non-infectious, malignant/benign LAP. CRP and ESR values were found to be statistically significantly higher in LAP cases with high NLR. NLR was significantly higher in the infectious LAP group, while the rate of using antibiotics and using antibiotics for more than 1 week was found to be statistically significantly higher in the group with high NLR.

Conclusion: In our study, it was shown that lymphadenopathy cases were more common in males. In our cases, acute LAP, benign LAP, cervical and submandibular regional LAP were more common. ESR, thrombocytosis, neutrophilia and NLR were found to be useful biomarkers in the differential diagnosis of infectious and non-infectious LAP. A statistically significant correlation was found between high NLR value and leukocytosis, high CRP, high ESR, rate and duration of antibiotic use. NLR can be a marker in the differential diagnosis of LAP to distinguish between infectious and non-infectious groups. For the differential diagnosis of malignant/benign LAP, we think that more comprehensive studies with a high number of malignant LAP cases may be useful. It was shown that MPV value was not different in acute/chronic, regional/diffuse, infectious/non-infectious, benign/malignant LAP groups, and there was no statistically significant correlation with clinical and laboratory findings.

Keywords: lymphadenopathy, lymphadenitis, LAP, benign LAP, malignant LAP

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Lenf nodları vücudumuzun belirli yerlerinde lenf kanalları boyunca yerleşen yuvarlak veya oval formda antijen sunan hücreler ve lenfositlerden zengin, fibroz kapsülü olan, birkaç millimetreden santimetreye kadar çapta olabilen anatomik yapılardır. Çeşitli nedenlerle büyüyen lenf nodları lenfadenopati (LAP) olarak tanımlanır ve ailelerin korku ve endişeyle hekime başvurmasına neden olan ve sık görülen bir klinik tablodur. Etiyolojisinde en sık viral ve bakteriyel nedenler olsa da malign hastalıklar, metastaz durumları da LAP yapabileceğinden ve tanıda geç kalınması önemli tıbbi sorunlara yol açabileceğinden büyümüş lenf nodlarının dikkatli bir şekilde değerlendirilmesi, ayırıcı tanıda araştırılması gerekenlere karar verilmesi oldukça önemlidir. LAP'a neden olan çok fazla hastalık olduğu için ayırıcı tanı yaparken bir algoritma üzerinden giderek tetkik ve tedavi konusunda uygun yaklaşımı belirlemek gereksiz tetkik ve ilaç uygulanmasını önleyecek, malign hastalıklara da daha erken tanı konulmasını sağlayacaktır.

Bu çalışmada Bezmi-Alem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı Hastalıkları Anabilim Dalı polikliniklerine Ocak 2019 ile Aralık 2019 tarihleri arasında lenfadenopati nedeniyle başvuran ya da muayeneleri sırasında lenfadenopati tespit edilen hastalar geriye dönük olarak değerlendirilmiştir. Çalışmamızda lenfadenopati nedeniyle izlenen hastalarda demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik özellikleri, bu özelliklerin enfeksiyöz/enfeksiyon dışı, benign/malign LAP gruplarını belirlemede katkısı olup olmadığını belirlemek, ayrıca son yıllarda inflamatuvar ve malign süreçleri ayırt etmede kullanılabileceğini gösteren çalışmaların arttığı nötrofil/lenfosit oranı(NLO) ve ortalama trombosit hacmi(MPV) belirteçlerinin LAP ayırıcı tanısındaki yerini belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hücreleri besleyen kanın, kapiller duvarından dışarı çıkan sıvı miktarı içeri giren sıvı miktarını aşar. Bu akımı dengede tutmak ve hücreler arası basınç artışını önlemek için hücreler arası fazla sıvı lenf damarları aracılığı ile venöz sisteme geri döner. Günlük 2-4 litreyi bulan bu sıvı akımı lenf akımı olarak bilinir. Lenfatik sistem temel olarak doku ve hücreler arası sıvının lenf kapillerleri, lenf nodları ve lenf damarları yolu ile drene ederek venöz sisteme aktaran drenaj sistemidir ve dokular arası sıvının uzaklaştırılmasında kardiyovasküler sisteme yardım eder. Lenf akımını lökosit içeren, kan plazmasına benzeyen berrak, renksiz bir sıvı olan lenfa sağlar. Kan plazmasına göre albümin ve tuzdan fakir lenf sıvısı, hücreler arası doku sıvısının lenf kapilleri endotelinden lümene geçmesi ile oluşur. Lenf sıvısının kimyasal ve histolojik özellikleri kaynaklandığı vücut bölgesine göre farklılıklar gösterir. Bunun açık bir örneği bağırsaklardan gelen emülsiyon şeklinde yağ zerrecikleri içerdiği için bulanık beyaz renkte görünen “lacteal” adı verilen lenf sıvısıdır[1, 2]. Bazı moleküllerin büyüklükleri nedeniyle kapiller kana doğrudan emilimi mümkün olmaz. Böyle moleküller venöz sisteme taşınarak dolaşıma geri kazandırılır, ayrıca bu sistem diyetteki yağların emilimini sağlayarak lipid metabolizmasında ve A, D, E ve K vitaminleri gibi yağda çözünen maddelerin emilmesinde görev alarak sindirim sisteminde de fonksiyon göstermektedir. Lenfatik sistemde yabancı, partiküllü maddeler fagosite edilir, işlenir, antijen olarak lenfositlere sunulur. Bu şekilde antikor üretimini, B ve T hücre yanıtını, sitokin salınımını uyarmakla immün sistemin bir parçası olarak fonksiyon gösterir[3, 4].

2.1. Lenfatik Sistemin Gelişimi

Lenfatik sistem gebeliğin 6. haftasının sonlarında gelişmeye başlar. Lenfatik damarlar bölgesel mezenşimden veya ven endotelinden kaynaklanan toplamda iki adet juguler, iki adet iliak, bir retroperitoneal, bir de şilöz sisterna olmak üzere altı adet primer lenf keselerinden oluşur. Juguler lenfatik keseden çıkan lenfatik damarlar baş, boyun ve üst ekstremitelere giden ana venlere eşlik eder. İliak lenf kesesinden çıkan lenfatik damarlar gövdenin alt kısmı ve alt ekstremitelere, retroperitoneal lenfatik keseden ve şilöz sisterna'dan çıkanlar ise primitif bağırsağa uzanırlar. Lenfatik keseler kendi aralarında sayısız lenfatik kanallarla birleşirler. Bu lenfatik

kanallar anastomoz yaparak venöz sistem ile bağlantıyı sağlayacak olan terminal trunkusları oluşturur. Lenfatik keselerden erken fetal dönemde bir grup lenf nodu oluşur. Mezenşimal hücreler tüm lenfatik keselere girer ve boşluğun içinde lenfatik kanallar ağı şeklinde bölünerek lenf sinüslerini oluştururlar. Bazı mezenşimal hücreler ise, lenf nodunun kapsülünü ve bağ doku çerçevesini yapmaktadır [2, 3, 5, 6].

2.2. Lenfoid Sistemin Anatomi ve Fizyolojisi

Lenfatik sistem lenfatik damarlar ve lenfatik dokulardan oluşur.

2.2.1.Lenf Damarları

Lenfatik damarlar merkezi sinir sistemi, beyin zarı, orbita, kornea, iç kulak, epidermis, kıl, tırnak, kıkırdak, kemik iliği ve kemik dışındaki tüm organlarda bulunmaktadır. Lenf kapillerleri ve lenfatik kanallar (lenfatikler) olarak ikiye ayrılır [7, 8].

2.2.2.Lenf Kapillerleri

Lenf akımının başlangıcını drene ettikleri dokularda kapalı uçlu, gözenekli tüp şeklinde kör olarak başlayan lenf kapillerleri oluşturur. Tek katlı endotelden oluşan duvar yapıları kan kapillerlerinden farklı olarak protein ve büyük molekülü maddelerin geçişine izin veren bu kapillarların kan damarları ve doku aralığı ile bağlantısı yoktur. Birbirleri ile ağ oluşturacak şekilde anastomoz yaparak lenfatik kanalları veya lenfatikleri meydana getirirler [7-9].

Lenfatikler küçük çaplı venlere benzerler fakat venlere göre daha fazla sayıda kapak içerirler ve bu kapaklar sayesinde lenf sıvısının akımı periferden merkeze doğru pulsatil ve tek yönlü olur. Lenfatikler ayrı ayrı ilerleyerek yolları boyunca aralıklı olarak bulunan lenf nodlarına açılırlar. Lenf nodlarına gelen afferent lenfatik, lenf nodu kapsülünü deler ve küçük dallara ayrılır. Lenf sıvısı, lenf nodlarında ilerlerken süzülür ve partiküllerinden arındırılır. Lenf nodlarından lenfi götüren boşaltıcı efferent lenfatik yapı afferent lenfatikle aynı olsa da daha geniştir[10-14].Lenf kanalları yüzeysel ve derin lenfatikler olarak ikiye ayrılır.

2.2.3.Yüzeyel Lenfatikler

Deri ve deri altı doku içinde olup daha büyük damarları oluşturarak derin lenfatiklere açılırlar. 1-2 mm aralıklarla kapakçıkları mevcuttur. Vücudumuzdaki yüzeyel lenf damarları üç grupta incelenmektedir.

Birinci grup; baş, yüz ve boyundan gelenler olup servikal lenf nodlarına giderler.

İkinci grup; üst ekstremiteler derisinden ve gövdenin göbek hizasının üstü ile önde klavikula, arkada ensenin ortası arasında kalan bölgeden gelen yüzeyel lenfatiklerdir ve aksiller lenf nodlarına açılırlar.

Üçüncü grup; alt ekstremiteler derisi, perine, dış genital organlar ve gövdenin göbek hizasının altından gelen yüzeyel lenfatikler olup inguinal lenf nodlarına açılırlar[8, 11, 14-16].

2.2.4.Derin Lenfatikler

Derin lenf damarları fascia superficialis ve fascia profunda' nın arasında yer alırlar. Bölgesel büyük kan damarlarına eşlik ederler, fascia profunda'nın derinindeki yapıların lenfini taşırlar. Derin lenfatiklerin duvar yapısında bağ dokusu ve düz kas dokusu mevcut olup duvarları kalındır. Damar duvarında kapakçıklar bulunur. Büyük lenf damarlarının içi tamamen sıvı ile dolu değildir, sadece uzun süren tıkanıklık sonrası tam dolarlar [8, 15, 17].

2.2.5.Trunkuslar

Derin lenfatik kanallar birleşerek yerleşim yerine göre farklı adlandırılan trunkusları oluştururlar.

2.2.6.Şilöz Sisterna (Sisterna şili, Pecquet Sisternası)

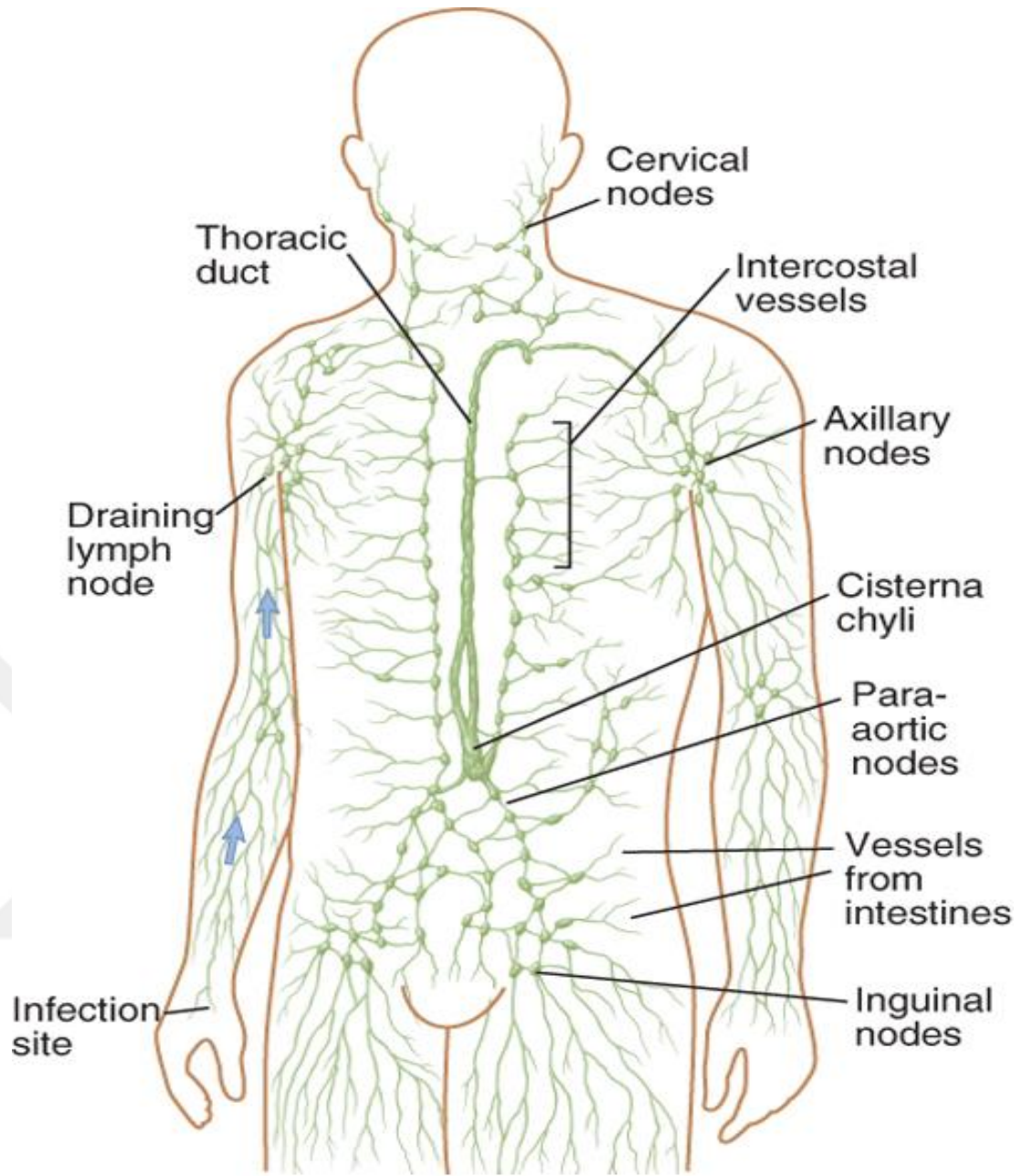
Alt ekstremitelerden, pelvis organları ve duvarından, böbreklerden, böbrek üstü bezlerinden ve karın duvarının büyük bölümünden gelen derin lenf damarlarını toplayan, sağ trunkus lumbalis, sol trunkus lumbalisin ve karın boşluğundaki organların büyük bir kısmından; mide, bağırsaklar, pankreas, dalak ve karaciğerin alt yüzünden lenf damarlarını toplayan trunkus intestinalisin birleşmesinden sisterna şili oluşur. Bazen sisterna şili olmayabiliyor ki , bu durumda , duktus torasikus birkaç kök halinde bir lenfatik ağ şeklinde başlayabilir[16] .

2.2.7.Sağ Lenfatik Duktus (Duktus Torasikus Dekster)

Baş ve boynun sağ yarısından lenf drenajını yapan sağ juguler trunkus, sağ üst ekstremité drenajını yapan sağ subklavien trunkus ve göğüsün sağ tarafından, sağ akciğerden, kalbin sağ tarafından ve karaciğerin üst yüzünün bir bölümünden lenf alan bronkmediastinal trunkus birleşerek sağ lenfatik duktus ile veya ayrı ayrı sağ angulus venosus'a açılır[9, 10, 18, 19].

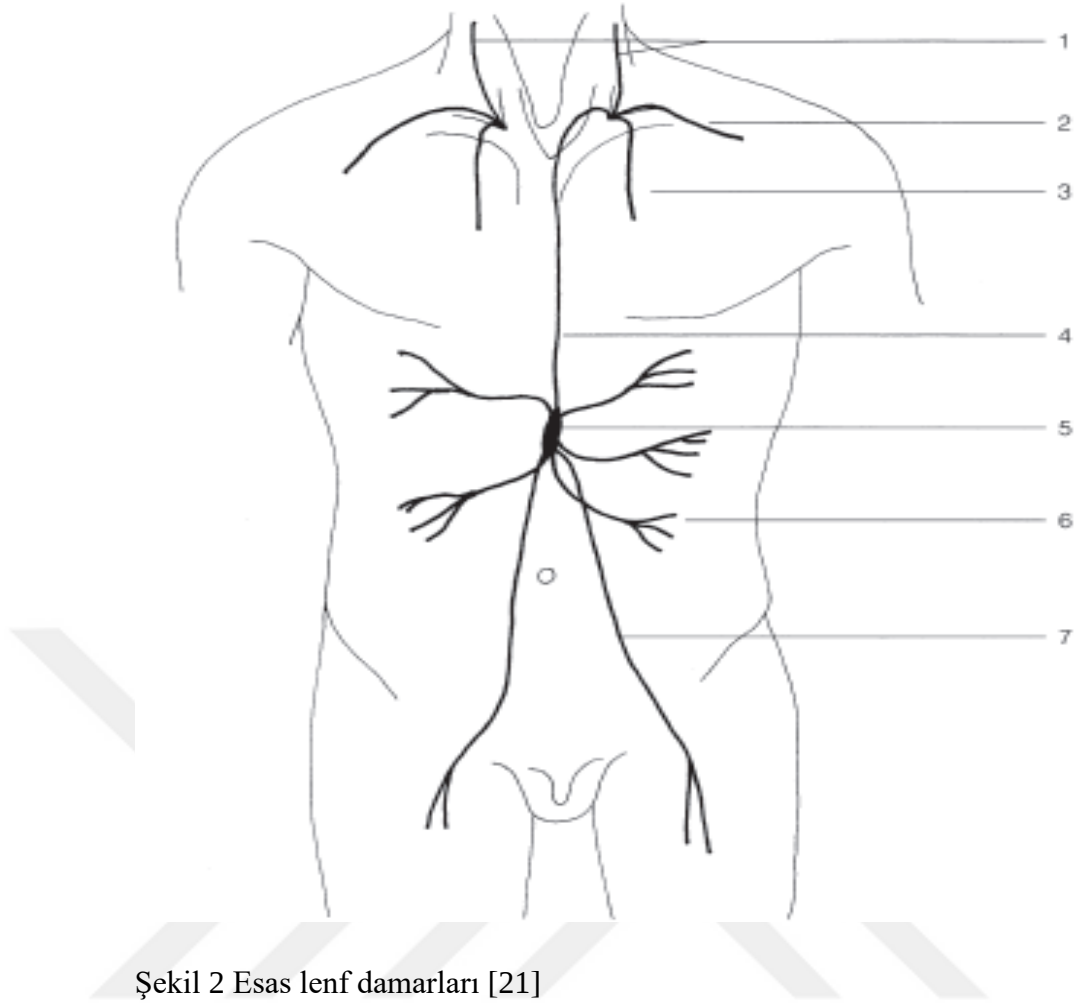
2.2.8.Duktus thorasikus

Baş, boyun ve göğüs duvarının sağ tarafı, sağ üst ekstremité, sağ akciğer, kalbin sağ tarafı ve karaciğerin diyafragmatik yüzü dışında kalan tüm vücut bölgelerine ait lenf sıvısını taşıyor (Şekil I). Birinci ve ikinci lumbal vertebra hizasında şilöz sisternanın üst ucundan, 12. torakal vertebra alt kenarından başlayarak boyun köküne kadar uzanan duktus torasikus, abdominal kısım, torasik kısım, servikal kısım ve arkus duktus thoracici olmak üzere dört bölümden oluşur. Nadiren duktus torasikus üst kısımda iki dala ayrılarak sağ dalı, duktus lenfatikus dekster (ductus thoracicus dexter) ile bağlantılı olarak angulus venosus dekster'e açılır. Duktus torasikus, sol vena jugularis interna ile vena subklavia'nın birleşme yeri olan angulus venosus sinistra'ya (**Pirogow açısı**) açılır. Duktus torasikus ince duvarlı ve renksiz olduğundan arka mediastende yapılan tanı amaçlı veya cerrahi girişimlerde yaralanması ile lenf sıvısı göğüs boşluğuna sızabilir. Lenf sıvısının plevral boşluğa sızması sonucu oluşur [9, 18, 19].



© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Şekil 1 .Lenf nodu anatomisi [20].



1. Jugular trunkus
2. Subklavian trunkus
3. Bronkomediyastinal trunkus
4. Duktus torasikus
5. Şilöz sisterna
6. İntestinal trunkus
7. Lumbar trunkus

2.3. Lenfatik dokular

Primer, sekonder ve tersiyer lenfoid dokular olarak ayrılırlar. Primer lenfoid organlar nonfonksiyonel öncüller ve fonksiyonel olarak olgun ancak uyarılmamış

lenfositleri oluşturan kemik iliği ve timüstür. Sekonder lenfoid organlar sekonder lenfoid farklılaşmanın olduğu lenf nodları, dalak ve peyer plakları, mukozal lenfoid dokulardır. Mukoza lenfoid dokuları MALT (mukoza ile alakalı lenf dokusu), tonsil, appendiks, hemolenf nodülleri oluşturur. Burada ekzojen antijenik uyarıya karşı antijen spesifik B ve T lenfositlerin çoğalması ve farklılaşması gerçekleşir. Deri, solunum sistemi ve üreme sistemi gibi bölgeler tersiyer lenfoid organlardır. Normalde az sayıda lenfoid eleman bulunsa da antijen ile uyarılma sonucunda lenfositler buraya toplanabilir. Lenfatik dokular vücudun bakteri ve virüslere karşı immunolojik savunmasında önemlidir[7, 8, 22, 23].

2.3.1.Timüs

Timüs pembe gri renkli, timüs kapsülü ile lobuluslara ayrılmış (lobuli thymi) piramidal şekilli iki lobdan (lobus thymi) oluşur. Lobuluslar, içinde lenfositlerin daha yoğun bulunduğu korteks ile merkezi kısım olan medulla'dan oluşur. Medulla'da timusa özgü timik cisimcikler (Hassal corpuscule) yer alır, çok az lenfosit bulunur. Manubrium sterni'nin arkasında, perikardın önünde yerleşir[24]. Zengin arteriyel akımı vardır. Afferent lenf damarları yoktur. Timüs kemik iliğinde yapılabilen gelen lenfositleri T lenfositlere dönüştürerek hücresel immunitiyi sağlar. Lenfopoiesis kontrol ederek dolaşımdaki hücreleri antijen uyarısına karşı yeterli hale getirir. Timüs medullası lenfopoietin salgılayarak lenfosit üretimini artırır. Otoimmün hastalıklarda timüs yapısı bozulur.[5, 8, 10, 13, 15, 25]

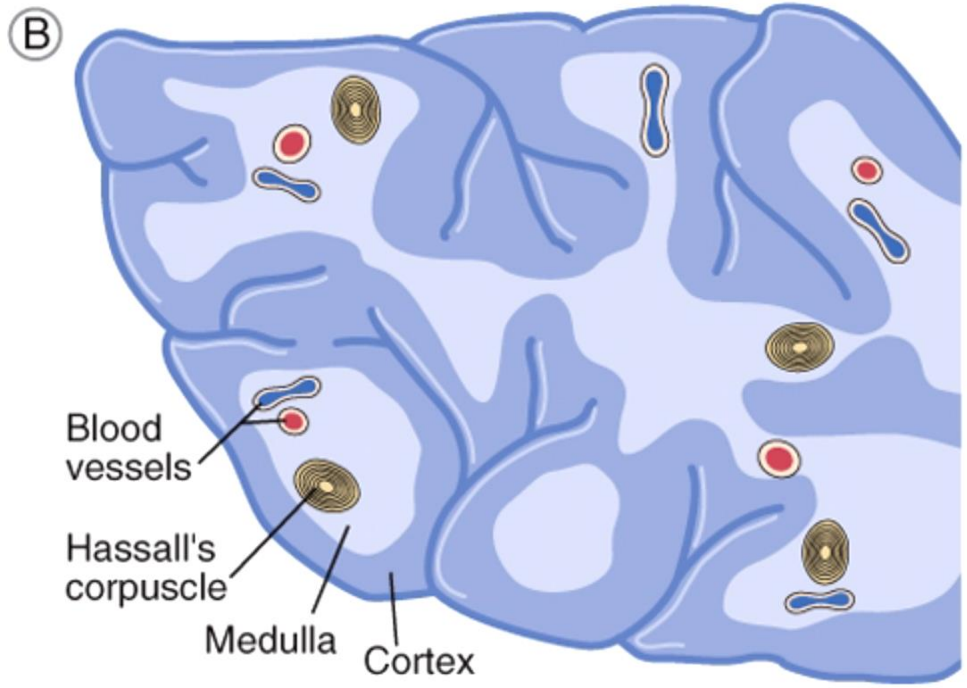
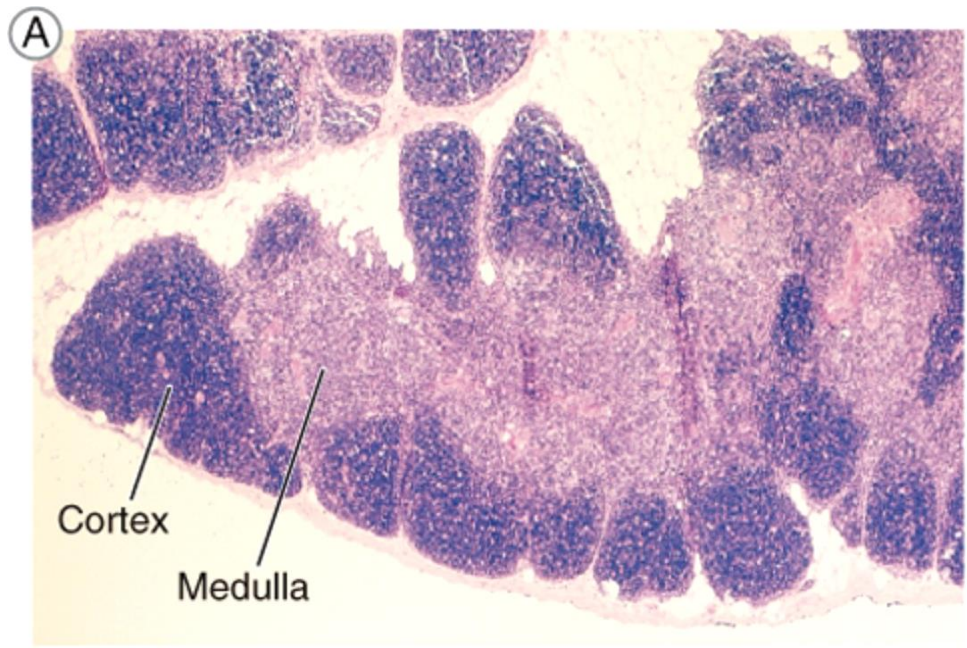
2.3.2.Dalak

Vücudumuzun en büyük lenfoid organı diyafram altında intraperitoneal olarak yerleşen, arkada 9. 10. ve 11. kaburgalar ile komşu olan dalaktır. Bu kaburgalardan diyafram ve resessus kostodiyafrenatikus ile ayrılır. Önde mide, pankreas, aşağıda sol fleksura kolli, iç yanda sol böbrek ile sınırlanır [8, 16]. Dalak, fibröz kapsül ile sarıdır. Kapsülden derine doğru dallanıp anastomoz yapan uzantılar veya trabeküller çıkar. Bunlar hilus yakınında büyük damar dallarını içerir. Dalak parankimi esas itibarı ile kapsül ve trabekülaların arasını dolduran retiküler bağ dokusudur. Dalak parankiminde lenf damarı yoktur[5, 16]. Dalak kesitinde, içinde bol miktarda hasarlı eritrosit bulunan venöz sinüzoidlerden oluşmasından dolayı koyu renkli görülen kısımlara kırmızı pulpa santral arter çevresinde yer alan soluk renkte görünen kısımlara ise beyaz pulpa denir. T lenfositler beyaz pulpada

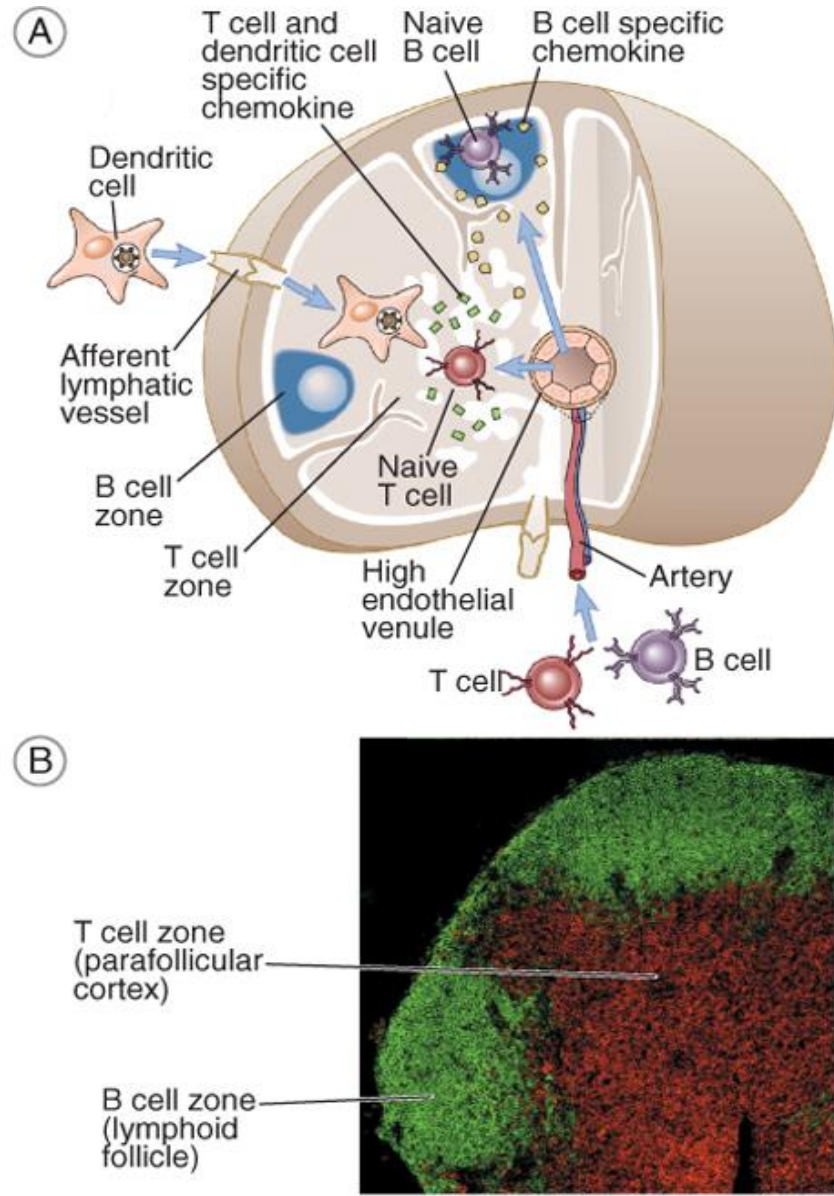
arteriyolün çevresinde kümelenirler. Ayrıca beyaz pulpa içinde B lenfositlerin oluşturduğu foliküller bulunur. Beyaz pulpanın ara kısımlarında antijen sunucu hücreler ve fagositik makrofajlar vardır. Dalak lenfatikleri periarteriyel lenfatik dokudan başlar ve kapsülün altında bir ağ oluşturarak hilustan çıkıp ilgili lenf nodlarına açılır. Dalak vücudun immun savunmasına katılır. Kan hücreleri ve trombositler dalakta yıkılır. Antikorla kaplı veya yapısal bozukluğu olan kan hücreleri dalakta filtre edilir. Kan hücrelerinin depolandığı organdır. Kandan bakteri ve yabancı partikülleri temizler [8, 16, 26].

2.3.3.Bölgesel İmmun Sistem, Mukoza İlişkili Lenfoid Doku (MALT)

Deri, gastrointestinal mukoza ve bronşiyal mukozanın da dahil olduğu vücudun tüm büyük epitel bariyerleri, kendilerinin kapsüllenmemiş lenf nodlarının oluşturduğu lenfoid sistemine ve bu bariyerlere giren patojenlere karşı özel bağışıklık tepkileri sağlamak için koordineli yollarla çalışan yaygın olarak dağılmış bağışıklık hücrelerine sahiptir. MALT tüm vücutta mukoza boyunca uzanır. Ciltle ilişkili bağışıklık sistemi, çok çeşitli çevresel mikroplara yanıt verecek şekilde gelişmiştir. Burada lenfoid doku bulunduğu bölgeye göre adlandırılır. Bronş ilişkili lenfoid doku: BALT, nazal ilişkili lenfoid doku: NALT, bağırsak ilişkili lenfoid doku GALT. GALT peyer plakları denen lenfoid foliküller tarafından oluşmaktadır. MALT'ın hem hücresel hem de antikor yanıtı vardır.[20]



Şekil 3 Timus anatomik şeması [20]



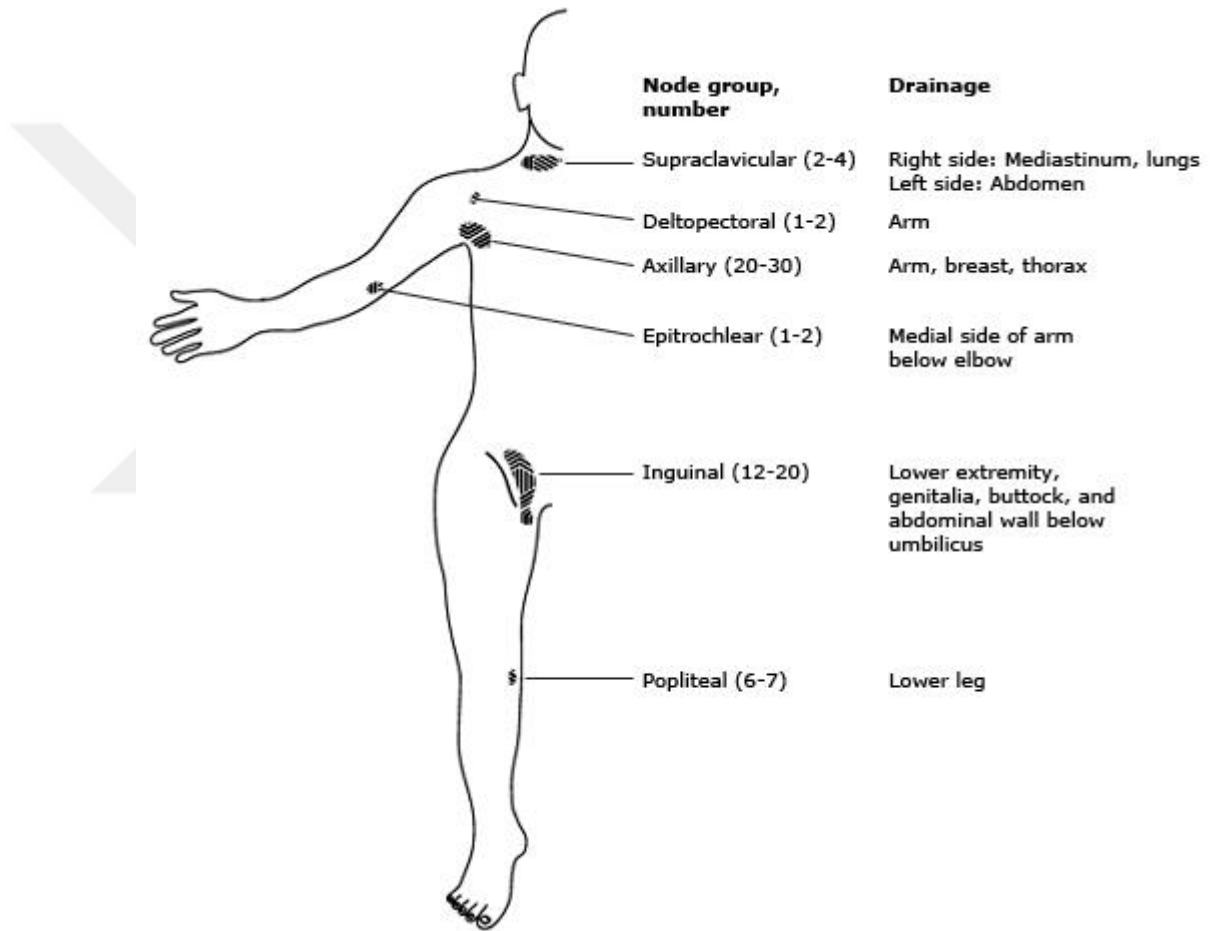
© Elsevier. Abbas et al: Cellular and Molecular Immunology 6e - www.studentconsult.com

Şekil 4 Lenf nodu anatomisi[27].

2.3.4. Lenf nodu

Lenf nodları vücudun tüm bölgelerinde lenfatiklerin seyri boyunca dizili, 500-1000 arası sayıda, 1–25 mm boyutlarında kapsüllü, genelde grimsi pembe renkli oval veya böbrek şeklinde yapılardır. Boyun, koltuk altı, kasık, mezenter ve büyük damarların etrafında kümeler oluştururlar. Genel olarak lenf, ana lenf kanalına ulaşana kadar bir tane ya da daha fazla lenf düğümünden geçer. Ancak tiroid bezi,

özefagus ve karaciğer ligamentlerinin lenfini drene eden bazı lenf damarları, lenf düğümlerinden geçmeksizin direkt olarak duktus torasikus'a açılır. Bir lenf nodülüne birçok lenf damarı gelir. Lenf nodülleri içerdikleri lenfosit ve makrofajları lenf sıvısına ve venöz dolaşıma sevk ederek antikor oluşumunda rol alırlar. Lenf nodülü partiküllü maddeleri tutan ve içinde fagosite edip süzen özel bir filtre gibidir. Lenf nodülleri içlerindeki akım yavaş olduğu için primer tümörden uzağa göç eden kanser hücreleri, diğer enfekte ve patolojik yapılar nodüllerde tutulup, lenf nodlarında sertlik veya hassasiyet oluşturabilir. Lenf nodlarından çıkan tümörlere lenfoma denilmektedir.[11, 17, 28].

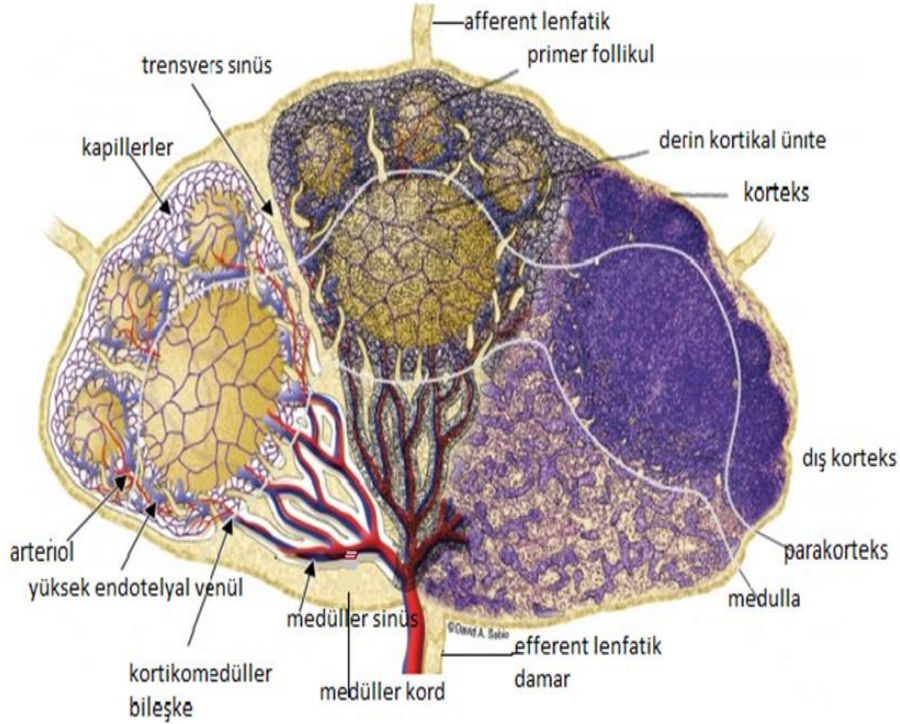


Şekil 5 Lenf nodu bölgelerinin anatomik şeması[29].

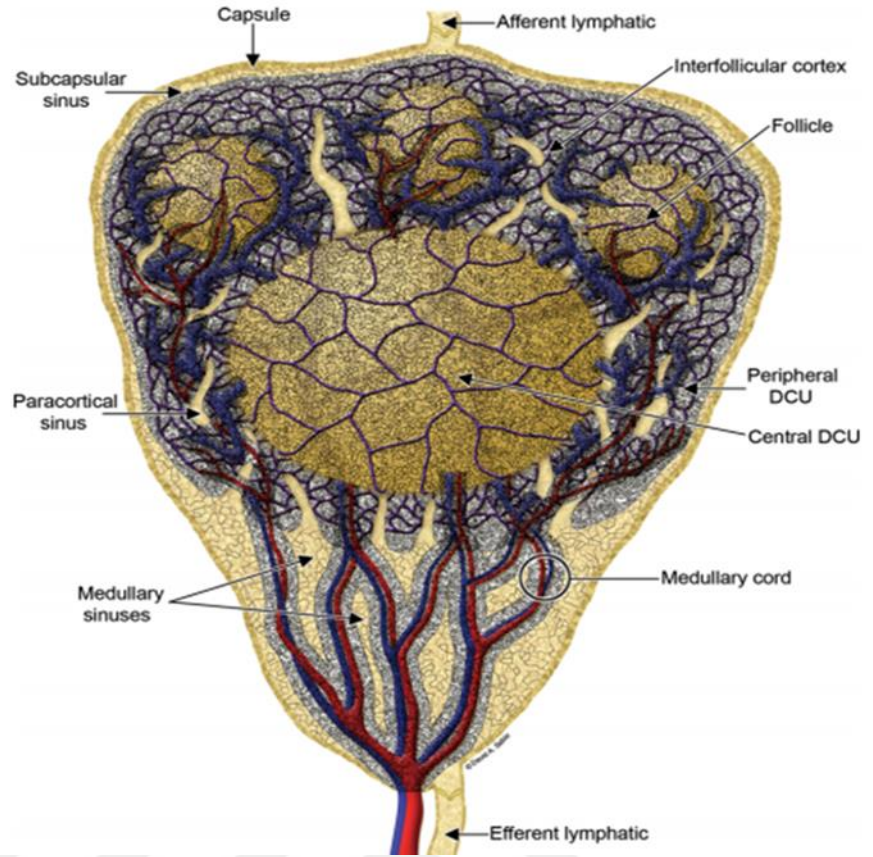
Yuvarlak ya da böbrek biçiminde olan bu ikincil (sekonder) lenfoid organların, lenf bezinin dışbükey yüzünden afferent lenf damarları girer. Lenf bezinin içeriye doğru hafif çentikleşmiş yüzünden (hilus) efferent lenf damarı çıkar. Hilusda ayrıca lenf bezinin arteri ve veni bulunur. Histolojik olarak lenf

bezi dışardan içe doğru korteks, parakorteks ve medulla olmak üzere başlıca üç bölgeye ayrılır. Bu bölgeler arasında sinüsler yer alır.

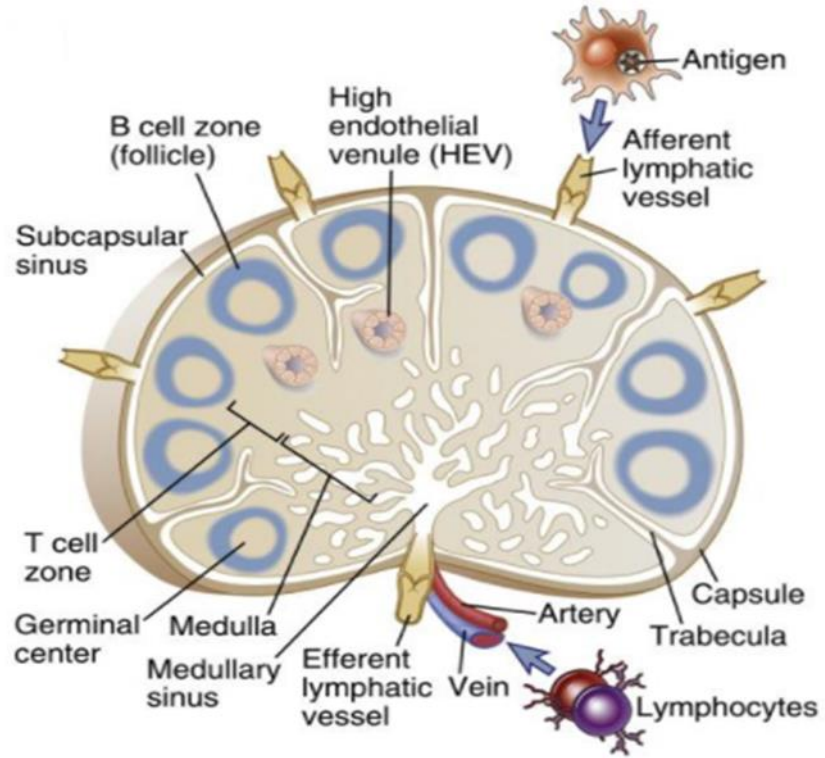
Lenf düğümünü fibroblastlardan zengin bir kapsül sarar. Kapsül içeriye doğru trabekülleri oluşturarak ilerler. Lenf bezine destek görevi gören iskelet yapısı kapsül, trabeküller ve bu trabeküllerden çıkarak her yöne doğru uzanan retikülün liflerinden oluşmuştur. Retiküler yapı korteks bölgesinde daha kalındır. Retikülün lifleri sinüsleri de çevreler. Lenf sıvısını düğüme taşıyan afferent lenf damarları birçok dala ayrıldıktan sonra dışbükey yüzden kapsülü delerek içeriye girerler. Lenf önce kapsül altında yer alan dar sinüslere (kapsülaltı sinüs) akar. Buradan trabekülleri çevreleyen sinüslere (ara sinüsler), ardından da medulladaki bir dizi birbirleriyle bağlantılı kanallara (medulla sinüsleri) geçer. Medulla sinüsleri arasında kalan lenfoid hücre alanlarına medulla kordonları adı verilir. Medulla sinüslerindeki lenf sonunda efferent lenf damarına dökülür. Sinüslerin tabanını aralıklı olarak endotel hücreleri ve makrofajlar döşer. Süzgeç işlevi gören makrofajlar eriyebilen (solübl) antijenleri, partikülleri (tanecikleri) ve hücre artıklarını fagosite eder ve işledikleri antijeni B ve T lenfositlere sunarlar.



Şekil 6 Lenf nodu anatomik kesiti 1[30].



Şekil 7 Lenf nodu anatomik kesiti 2[30].

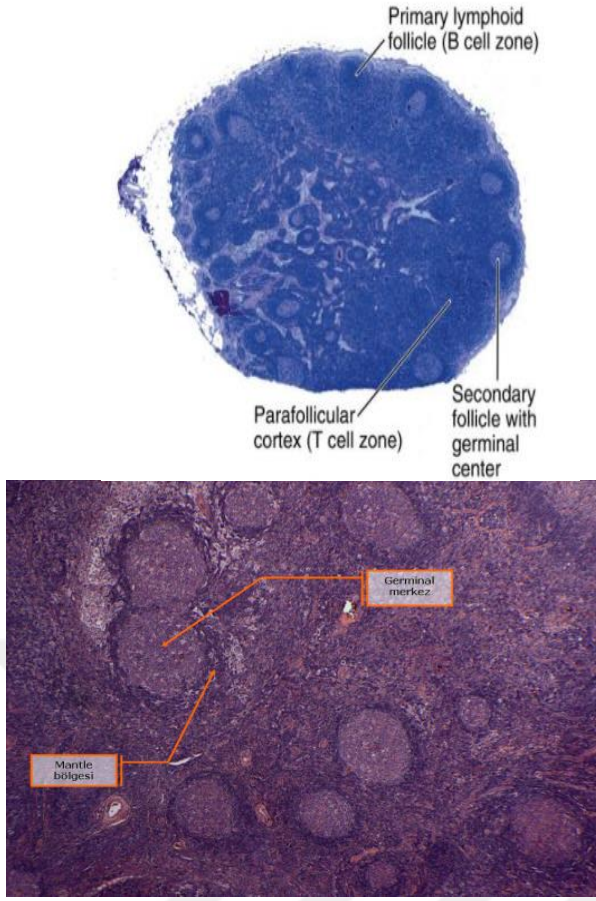


Şekil 8 Lenf nodu anatomik şeması yapısı [30]

2.3.4.1. Korteks (Kortikal alan)

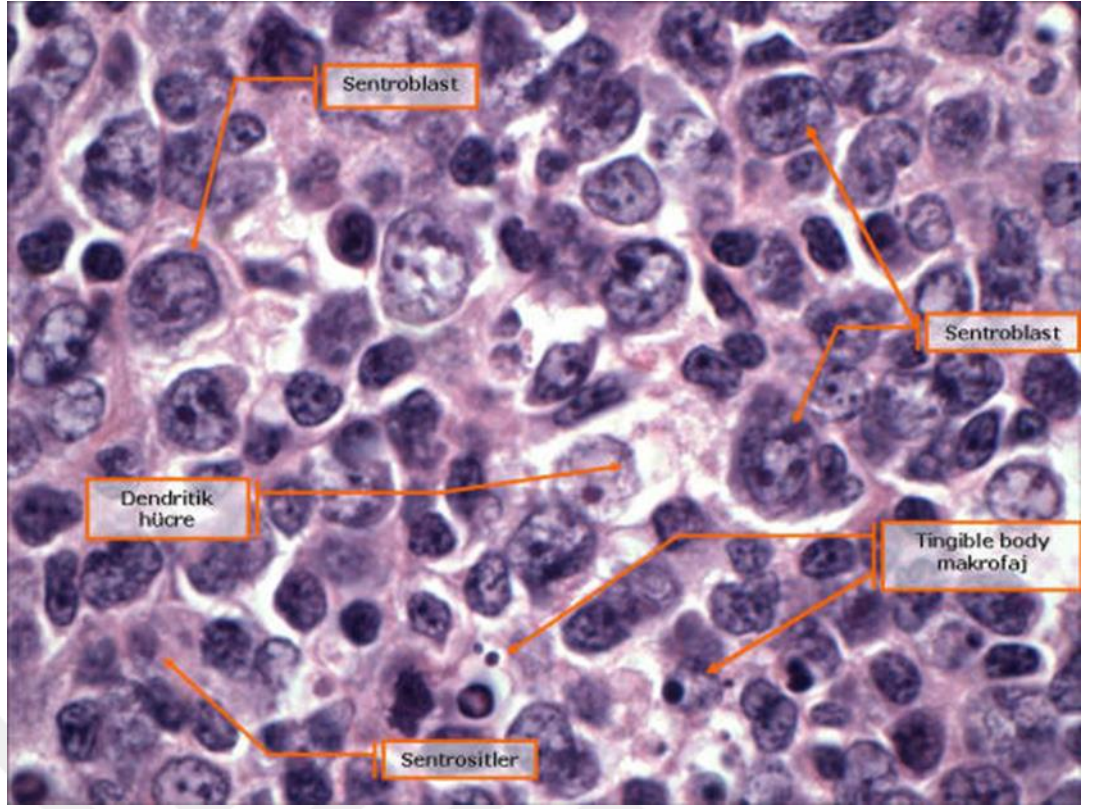
Kortikal tabakada lenfositlerin oluşturduğu yuvarlak alanlar şeklinde lenf folikülleri bulunur [29]. İşlev ve morfolojilerine göre foliküller birincil(primer) ve ikincil(sekonder) olmak üzere ikiye ayrılır. Merkezleri soluk, boyanmayan, henüz antijenle karşılaşmamış “naive” (deneyimsiz) küçük B lenfositler, az sayıda da folikül dendritik hücreleri bulunan foliküllere birincil(primer) folikül adı verilir. Bu “naive” küçük lenfositler immünoglobulin (Ig) ağır ve hafif zincir genlerinin yeniden düzenlenmesini tamamlamış durumda olup, yüzeylerinde IgM ve IgD, ayrıca CD19, CD20, CD79 ve CD45R antijenlerini taşırlar. Bir kısmı ayrıca CD23 ve CD5 yönünden de pozitif olabilir. Bazı KLL ve mantle hücreli lenfomalar kökenlerini bu hücrelerden alır.

Antijenik uyarıdan sonra oluşmuş, merkezleri soluk boyanan foliküller ise “ikincil (sekonder) folikül” olarak adlandırılır. Soluk boyanan geniş alana germinal merkez denir. Germinal merkezlerde B lenfositler antijene bağımlı olarak morfolojik değişikliklerden geçerek farklılaşır ve çoğalırlar. Bu sırada B hücresinde salgılanan Ig ağır zincir sınıfı değişir (“class switch”) ve Ig genlerinde somatik mutasyonlar olur. Bu hücrelerde B hücresi antijenleri (CD19, CD20, CD79, CD45R) var olmakla birlikte, hücre yüzeylerinde Ig zinciri çok azalır ya da tamamen kaybolur. Ayrıca BCL-2 ekspresyonu iyice azalır. Buna karşılık CD10 ve BCL-6 ekspresyonu ortaya çıkar. İkincil foliküllerdeki B lenfositler oligoklonaldır. Bir lenf düğümünde tek başına folikül yanıtının saptanması hümoral tipte immün yanıt düşündürmelidir. Foliküler lenfomalar, Burkitt lenfoması, bazı diffüz büyük B hücreli lenfomalar ve Hodgkin lenfoması germinal merkez hücrelerinden çıkarlar. Germinal merkezlerde dönüşüm gösteren B lenfositler farklı morfolojik özellikler göstererek, kıvrımlı çekirdekleri olan küçük ya da büyük B lenfositler sentrosit; oval ya da yuvarlak ve kıvrımsız çekirdeği olan ve bu çekirdeğin dış kısımlarında bir kaç tane küçük çekirdekçik (nükleol) içeren büyük B lenfositler sentroblast; iri, yuvarlak ve kıvrımsız çekirdeği olan ve çekirdeğin ortasında bir tane büyük çekirdekçik bulunan B lenfositler immünoblast; oval ya da yuvarlak, küçük, kıvrımsız çekirdekli B lenfositler lenfoblast olarak adlandırılır. Germinal merkez farklı hücre tiplerinden oluşur, bol mitoz gösterir ve çok sayıda makrofaj bulundurur. Uyarılma sonucu çoğalan sentroblastlar germinal merkezin bir kutbuna doğru toplanarak koyu boyanan bölgeyi oluştururlar.



Şekil 9 Lenf bezinin mikroskopik görüntüsü .[30].

Açık boyanan bölümünde ise sentrositler çoğunluktadır. Uyarılmamış küçük B lenfositlerin oluşturduğu mantle bölgesi germinal merkezi çevreler. Mantle hücreli lenfomalar Mantle bölgesindeki birincil foliküllerdeki gibi uyarılmamış küçük “naive” B lenfositlerden köken alır. Lenf bezinin histolojik yapısı Şekil 10 'da gösterilmiştir. İkincil folikülde B hücresi aktivasyonu sonrası bellek hücreleri ile plazma hücrelerinin öncüleri meydana gelir. Bu hücreler mantle bölgesinin çevresinde yer alan ve daha da dar olan marjinal bölgeye (zona) yerleşirler. Marjinal zon normal lenf düğümlerinin histolojisinde pek belirgin değildir. Morfolojik olarak, daha çok dalaktaki lenfoid dokuda ve patolojik durumlarda bu bölgenin hiperplazisinde ya da lenfomalarında gözlemlenir. Bu bölgede bulunan post-germinal merkez lenfositleri de küçüktür. Ancak sitoplazmaları biraz daha geniş olup berraktır. IgM pozitif olan bu hücreler IgD açısından negatiftir ve somatik mutasyonlar gösterirler. Bazı KLL olguları ve marjinal zon lenfomaları bu bölgenin lenfositlerinden çıkar[1, 8, 20, 30].



Şekil 10 Lenf bezinin histolojik görüntüsü [30]

2.3.4.2. Parakorteks (Parakortikal alan)

Foliküllerin arasına ve korteksin derin alanlarına başlıca T *lenfositler* yerleşmiştir. Bu nedenle parakortikal alana timusa bağımlı alan da denir. Kemik iliğinde yapıldıktan sonra timusa göçen ve orada eğitilen T lenfositler kan yoluyla lenf düğümüne gelir ve yüksek endotelli post-kapiller venüllerden parakortikal alana geçerler. T hücrelerinde sitokin yapımı ve bellek T hücrelerinin gelişimi bu alanda olur. Bir lenf düğümünde tek başına parakortikal genişleme hücresel (selüler) tipte immün yanıtı gösterir. Parakortekste çoğunluğu CD4 pozitif olan T hücreleri bulunmakla birlikte, ayrıca B lenfosit kökenli immünoblastlar, epitelioid histiositler, antijen sunan hücrelerden Langerhans hücreleriyle, özellikle T lenfositlere antijen sunmakla görevli, S-100 proteini ve CD21 pozitif dendritik hücreler (“interdigitating dendritic cells”) yer alırlar. Nadir olarak B hücresi foliküllerine de rastlanabilir. Parakorteks T hücreli lenfomaların çıktığı bölgedir[30].

2.3.4.3. Medulla

Medullada medulla sinüsleri ve bunların aralarında gevşek bir lenfoid doku (medulla kordonları) vardır. Medulla kordonlarında bulunan lenfositler, korteksten farklı olarak foliküller oluşturmazlar. Kordonlarda küçük B lenfositler, T lenfositler ve antikör (Ig) yapan olgun plazma hücreleri bulunur. Sitoplazmalarında bol miktarda Ig zinciri bulunan plazma hücrelerinin yüzeylerinde Ig zinciri ve B hücresi antijenleri olmasa da CD38, CD138 ve EMA (epitel membran antijeni) gibi antijenler taşırlar. Bu bölgede biriken plazma hücreleri kan yoluyla kemik iliği ve diğer dokulara geçer. Lenfoplazmasitik lenfoma ve nadir plazmasitoma olguları bu hücrelerden çıkar. Medulla sinüslerinde ise histiyositler, az sayıda T ve B hücreleri ve granülositler bulunur[20, 30].

2.4. Lenfatiklerin Anatomisi

2.4.1. Baş- Boyun Bölgesi Lenfatik Sistemi

Baş boyun lenfatik sistemi üç defans hattından oluşur. Çocukta baş boyun bölgesinde Waldeyer halkası diye bilinen adenoid vejetasyon, palatal tonsiller, lingual tonsiller ve farinks arka duvarının submukozal lenfatik dokularından oluşan ve antijenlerle ilk karşılaşılacak bölgeyi çevreleyen birinci savunma hattı vardır. Waldeyer halkasının lenfoid dokusu, solunum ve beslenme yolunun ağ geçidinde bulunur ve mukozayla ilişkili lenfoid dokuya (MALT) aittir. Bu hattan sonra transisyonel nodlar (geçiş nodları) adı verilen ve oksipital, postaurikular, fasiyal, retrofaringeal, submandibuler, sublingual, submental nodlardan oluşan grup ikinci savunma hattını oluşturur. Bu nodlar kabaca baş ile boyunu horizontal planda ayırırlar. Yüz, kafa derisi, kulak ve arka üst bölgesinin drenajından sorumludurlar. Lenfatik dokulardan oldukça zengin olan boyun yaklaşık 300 adet lenf nodu ile tüm vücuttaki lenfatiklerin %40'ını içermektedir [31-33].

Submental nodlar: Çene, yanaklar, dilin 2/3 ön kısmı, ağız tabanı ve alt dudak, gingivanın boşaldığı nodlardır. Lenfleri submandibuler düğümlere ve lateral servikal düğümlerin internal juguler zincirine akar[33, 34].

Submandibular nodlar: boynun submandibuler üçgeninde, diğastrik kasın ön göbeğinin lateralinde ve submandibuler bezin yanında yer alır. Bu grupta çenenin yan kısmı, alt ve üst dudaklar, yanak, burun, ön burun çukurları, diş etlerinin çoğu,

dişler, damak, dilin ön kısmı, göz kapaklarının orta kısmını, submandibular ve sublingual bezler ve ağız tabanı drene eden üç ila altı düğüm vardır. Lenfleri, lateral servikal düğümlerin iç juguler zincirine akar. Bu düğümler klinik olarak submandibuler bezdeki bir kitleyi taklit edebilse de, hemen hemen her zaman BT ve MR ile ayırt edilebilirler[33].

Fasiyal nodlar: Yüz düğümleri yüzün deri altı dokularında bulunur ve genel olarak dış maksiller arter ve ön yüz veninin seyrini takip eder. Bu grupta göz kapaklarını, yanağı, yüzün orta kısmını ve nadiren diş etlerini ve damağı boşaltan beş ila on düğüm vardır. Fasiyal nodlar submental veya submandibuler nodlara boşalır.

Parotid nodlar: Yaygın olarak ya ekstraaglandüler ya da intraglandüler olarak adlandırılırlar. Bu alın ve temporal bölgelerde, yüzün orta ve yan kısımları, kulak kepçesini ve dış kulak, östaki tüp, yanağın arka kısmının bölümleri, bukkal mukoza zarı, diş eti, parotis bezin kendisi de dahil olmak üzere geniş ve çeşitli bölgeleri drene eder. Genel olarak bu düğümlere drene olan en yaygın alan deridir ve bu nedenle bunlara metastaz oluşturan en yaygın tümörler melanomlar ve skuamöz hücreli karsinomlardır. Bu lenf düğümleri, yanal servikal düğümlerin iç juguler zincirine çeşitli yerel yollar vasıtasıyla akar. Bu düğümler hem klinik olarak hem de BT ve MR görüntülerinde parotis bezi tümörleri ile karıştırılabilir[33].

Oksipital nodlar: Oksipital düğümler, boynun üst arka kısmı ile alt lateral kraniyal kubbenin birleştiği yerde bulunur. Bu grupta üç ila on düğüm vardır, bunlar oksipital bölgeyi boşaltır ve esas olarak lateral servikal düğümlerin omurilik aksesuar zincirine doğrudan akar.

Preaurikuler nodlar: Saçlı deri ve yüz cildinin lenfatik akımı buraya olur ve buradan submandibuler noda boşalır.

Postaurikuler nodlar: Saçlı derinin lenfatik akımını alır ve spinal aksesuar zincire boşalır.

Retrofaringeal nodlar: Farinks arka duvarında konstriktör kaslar ile prevertebral fasya arasında yer alırlar. Kafa kaidesinden toraksa dek uzanabilirler. Retrofaringeal düğümler, medyan ve lateral gruplara ayrılır. Medial grup genellikle ikinci servikal vertebra seviyesinin yakınında üst farinksin hemen arkasındadır. Bu düğümler bazen, hyoid kemiğin daha büyük kornu seviyesi kadar düşük olabilir. Bu

tutarsız grupta genellikle yalnızca bir veya iki düğüm vardır. Bir ila üç düğümünden oluşan lateral grup, longus capitus ve longus coli kaslarını örten arka faringeal duvarın lateral yönüne yakın bir yerde bulunur. Bu düğümler, farenksin tüm uzunluğu boyunca uzanabilir ve genellikle faringeal enfeksiyonu olan yeni doğan bebeklerde genişler. Lateral retrofaringeal düğümler, karotis arterin medialinde yer alır ve bu anatomik ilişki, bu tür düğümleri diğer retrostyloid parafaringeal boşluk kitlelerinden ayırmaya yardımcı olabilir. Grup olarak retrofaringeal düğümler öncelikle nazofarenksi ve orofarinksi boşaltır; ancak aynı zamanda damak, burun çukurları, paranasal sinüsler ve orta kulağı da boşaltırlar. Lenfleri, lateral servikal düğümlerin üst iç juguler zincirine akar. Baş-boyun bölgesindeki lenf bölgeleri şekil 11'de gösterilmiştir.

Baş boyun bölgesindeki üçüncü savunma hattını ise servikal lenf nodları oluştururlar. Bunlar lokalizasyonlarına göre şu şekilde gruplanabilir:

a) Anterior servikal grup

b) Lateral servikal grup

Anterior servikal grup: Hyoid kemiğin altı ve karotisin önünde yer alırlar.

Başlıca şu nodlardan oluşur:

1-Superfisyal anterior juguler zincir

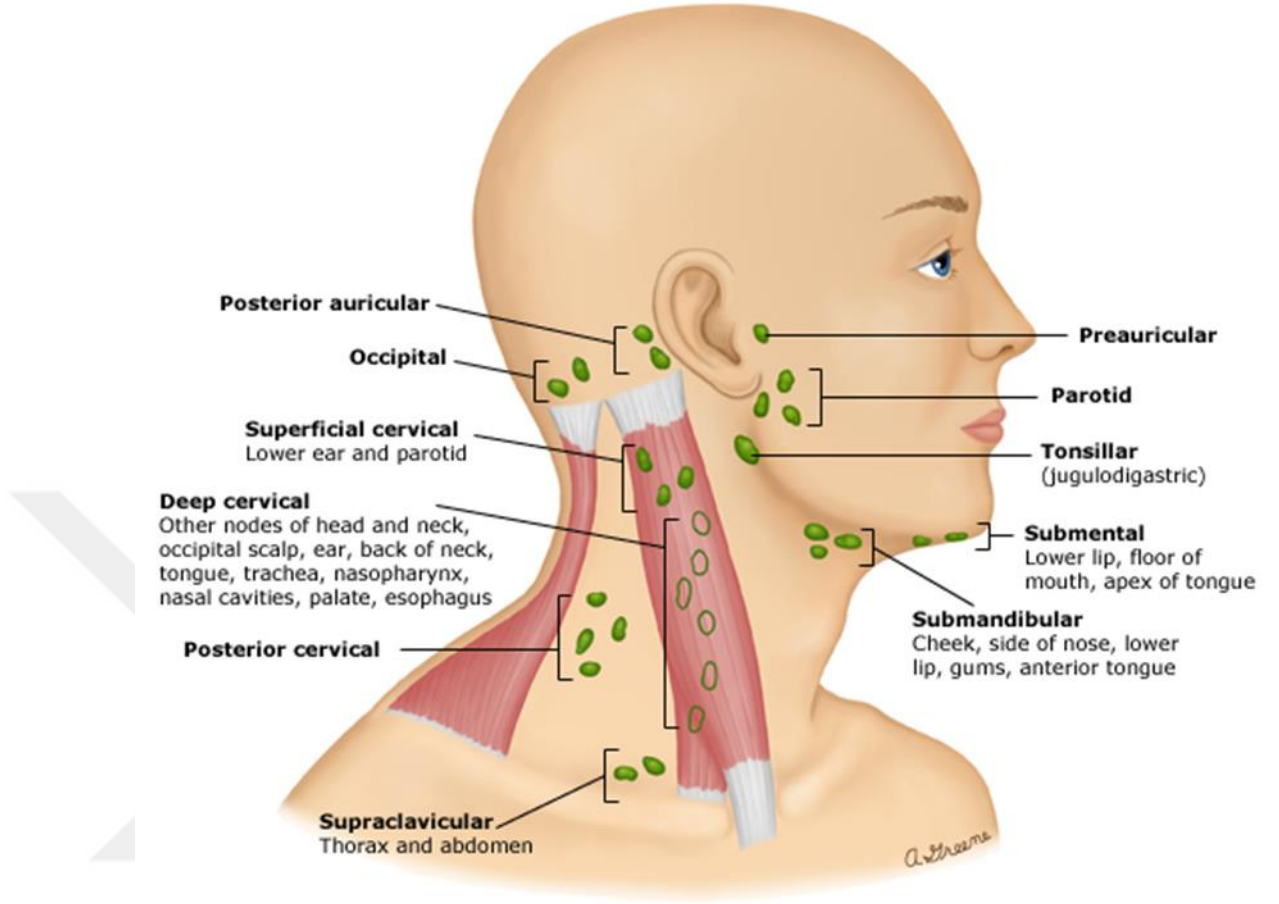
2-Prelaringeal (Delphian nodu)

3-Pretrakeal

4-Paratrakeal lenf nodları

Süperfisyal anterior juguler zincir cilt ile ilgilidir. Derin anterior servikal nodlar (prelaringeal, pretrakeal, paratrakeal) ise afferentlerini larinks, üst trakea tiroid ve özefagustan alırlar, internal juguler zincir veya direk olarak torasik duktusa dökülürler. Anterior servikal düğümler boynun infrahyoid kısmında, iki karotis kılıfı arasında yer alır. Bu grubun iki bölümü vardır. Anterior(yüzeysel) juguler zincir anterior juguler venin seyrini takip eder ve boynun yüzeysel fasyasında, kayış kaslarını çevreleyerek uzanır. Bu bir ila dört küçük, sabit olmayan düğüm, boynun ön kısmının cildi ve kaslarını boşaltır ve bunların lenfleri torasik kanala veya sol taraftaki anterior mediastinal düğümlere ve sağdaki en düşük internal juguler

zincir veya en yüksek intratorasik düğüme akar. Anterior servikal düğümlerin jukstaviseral zinciri, larinks, tiroid bezi ve trakeoözofageal oluklar ile ilişkilidir.



Şekil 11 Baş ve boyun lenf nodları yerleşim şeması [29].

Pretrakeal düğümlerden biri olan Delphian düğümü, krikotiroid membranın üzerindedir ve subglottik gırtlaktan lenf alır. Bu nedenle, bu düğüm büyüdüğünde, subglottik hastalık olduğunu gösterir. Trakeoözofageal oluklardaki en yüksek düğümler doğrudan posterior tiroid loblarının arkasında olabilir; bu konumdayken, bu düğümler hem BT hem de MR taramalarında tiroid nodülü veya paratiroid adenomu ile karıştırılabilir. Bu düğüm zinciri, supraglottik ve infraglottik larinks, piriform sinüsleri, tiroid bezini, trakeayı ve yemek borusunu boşaltır.

Lateral servikal grup: Baş-boyun bölgesinin ana lenfatik kollektör sistemini oluşturur. Yüzeysel ve derin gruptan oluşur. Lateral servikal lenf nodları baş ve boyun malignitelerinde klinik olarak ilgi çeken birincil lenf nodlarıdır. Diğer tüm lenf bezi zincirleri için büyük drenajı sağlarlar. Bu düğümler konuma göre gruplandırılmıştır.

Yüzeyel grup eksternal juguler venin seyrini takip ederek sternokleidomastoid kasına yüzeyel olarak uzanır.

Derin grup üç alt gruba ayrılır:

1-Spinal aksesuar zincir (arka üçgen)

2-Supraklavikuler zincir (transvers servikal)

3-İnternal juguler zincir (derin servikal)

İnternal juguler (derin servikal) zincir, internal juguler vene yakındır. Kafa tabanının hemen altında, bu düğümler arka üçgen zincirinin en yüksek lenf düğümlerinden ayrılmaz hale gelir. Derin servikal zincirdeki 15 ila 40 düğümün çoğu, digastrik kasın arka göbeğinin veni geçtiği seviyenin altında ve Omohyoid kasın sistemi geçtiği seviyenin üzerinde yoğunlaşmıştır. Bu son kas, lenf bezi zincirini klinik olarak önemli iki gruba ayırır: üst veya supraomohyoid lenf nodları ve infraomohyoid (alt) lenf nodları. Derin servikal düğümler, tek bir seri halinde veya iki veya üç, kabaca paralel, birbirine yanyana bağlanan sıralar halinde düzenlenir. Parotis, submandibuler, submental, retrofaringeal ve bazı anterior servikal düğümleri boşaltırlar. Derin servikal zincirdeki, genellikle bitişik düğümlerden daha büyük olan tek bir düğüm, arka düğümün birleşme yerinin yakınında bulunur. Digastrik kasın göbeği ve iç juguler ven; jugulodigastrik, sentinel veya tonsillar düğümü olarak adlandırılır. Bademcik, komşu mukozalar ve submandibuler düğümlerden lenf alır. Benzer şekilde, omohyoid kasın iç juguler veni geçtiği seviyede, bitişik düğümlerden daha büyük olan juguloomohyoid düğümdür. Dilden tüm lenfleri alır. Derin servikal zincirdeki en alt veya düğümler arasında Virchow'un düğümleri (Trosier veya sinyal düğümleri) karın ve göğüs boşluklarından kaynaklanan tümörlerden metastatik implantlar alabilirler. Bu zincirlerin uçları her iki tarafta biraz farklılık gösterir. İlk olarak, ilgili zincirler juguler lenfatik gövdeleri oluşturur. Sağ tarafta bu gövde ya sağ lenfatik kanala, subklavyen vene ya da iç juguler vene girer. Sol tarafta, juguler lenfatik gövde ya torasik kanalın arkında ya da doğrudan subklavyen ya da iç juguler venlerde sonlanır. Bu grupta dört ila yirmi düğüm vardır. Bu düğümler oksipital ve mastoid düğümleri, kafa derisinin parietal ve oksipital bölgelerini, ense, boynun yan kısımlarını ve omuzu boşaltır. Lenfleri öncelikle transvers servikal zincire akar, ancak internal servikal zincir ile de bağlantısı

vardır. Transvers servikal(supraklaviküler) düğümler transvers servikal damarların rotasını takip eder[21].

2.4.2.Aksiller nodlar

El, kol, göğüs yan duvarı, karın duvarı, memenin lateral bölümünün lenfatik drenajını sağlar.

2.4.3.Epitroklea nodlar

El ve parmakların drenajını sağlar ve aksiller noda dökülür. Tüm lenfatik drenaj duktus torasikusa dökülür.

2.4.4.İnguinal nodlar

Alt ekstremité, perine, gluteal ve genital bölge, alt karın duvarı, anal bölge, vajenin alt 1/3 kısmının drenajını sağlar.

2.4.5.Mediastinal lenf nodları

Superior mediastinal nodlar, aortik nodlar, inferior mediastinal nodlar, hiler nodlar, interlobar nodlar, lobar nodlar, segmental ve subsegmental nodlar olarak ayrılırlar. Lenf nodları daha çok orta mediastende paratrakeal, trakeabronşial, subkarinal, bronkopulmoner veya hiler yerleşimlidir[21, 34].

2.5. Tanımlar

Lenfadenomegali: Normal bir lenf nodunun çapı 0,5 cm'den küçüktür ve çoğu kez palpe edilemez. Lenf nodunun büyümesi ile gelen bir çocukta tanı konana kadar lenfadenopati veya lenfadenomegali terimi kullanılabilir. Lenfadenomegali daha az kullanılan bir tanımlamadır. Lenfadenopati: İnflamatuvar veya neoplastik hücrelerin lenf noduna invazyonu sonucu lenf nodunun yapısında ve büyüklüğündeki değişiklik olarak tanımlanır. Lenfadenit: Enfeksiyona ait olabileceği düşünülen ısı artışı, duyarlılık, eritem gösteren lenfadenopatiler lenfadenit olarak tanımlanır. Akut lenfadenit: Lenfadenit tablosunun dört haftadan kısa sürmesi olarak tanımlanır. Kronik lenfadenit: Lenfadenit tablosunun dört haftadan uzun sürmesi olarak tanımlanır. Reaktif lenfadenopati: Sistemik bir enfeksiyona veya komşu yapılarıdaki

enfeksiyona yanıt olarak lenf nodu yapısındaki hücrelerin proliferasyonu olmaktadır. Yaygın lenfadenopati: Birbirine komşu olmayan iki veya daha fazla lenf bezi bölgesinde lenfadenopati saptanmasına denir. Lokalize lenfadenopati: Bir lenf bezi bölgesindeki lenfadenopatiji tanımlamaktadır.

Akut lenfadenopati: Lenfadenopati süresi 4 haftadan daha kısa süreli ise akut lenfadenopati denir.

Kronik lenfadenopati: Lenfadenopati süresi 4 haftadan daha uzun süreli ise kronik lenfadenopati denir [35-38].

2.6. Fizyopatoloji

Lenf dokusu doğuştan varolmasına rağmen, fark edilebilir boyutlara ulaşması için, kişinin lenfoid dokusunu oluşturan hücrelerin antijenik uyarılarla karşılaşması ve uyarılara yanıt olarak çoğalması gerekmektedir. Bu nedenle lenfoid dokudaki artış 8-12 yaşlarına dek sürer. Puberte döneminde lenfoid dokudaki bu artış doruk noktasına ulaşır ve sonrasında atrofiye gidiş süreci tüm hayat boyu devam eder. Çocuklarda lenfoid doku, erişkinlere göre daha fazla yer kaplar. Lenf nodları başlıca mikroorganizmaların ve tümör hücrelerinin yayılmasına karşı vücudu koruyan ardarda dizilmiş filtreler gibidir. Bu savunma sürecinde lenf nodlarında büyüme çeşitli nedenlere bağlı gelişen iki mekanizma sonucu ortaya çıkar:

1. İntrensek hücrelerin (plazma hücreleri, monosit, histiyosit) antijenik uyarıyla çoğalması (reaktif büyüme)

2. Lenf bezinin ekstrensek hücrelerce infiltrasyonu

- PNL infiltrasyonu(lenfadenit)

- Primer veya metastatik neoplastik hücre infiltrasyonu

- Depo hastalıklarında lenf nodunun metabolit yüklü makrofajlarca infiltrasyonu (Gaucher hastalığı vb)[39].

Hem inflamatuvar hem malign hastalıklar lenf noduna subkapsüler alanda bulunan periferik sinüsler içine drene olan afferent kanallarla ulaşılır. Bu nedenle erken dönemde primer olarak korteks tutulumu, daha geç evrelerde ise hilusa yayılım gözlenir[40].

2.7. Histopatoloji

Lenf nodu biyopsisinde spesifik malign bir hastalık (lenfoma, tiroid karsinomu metastazı gibi) saptanabildiği gibi malign olmayan reaktif histopatolojik bulgular daha sıklıkla saptanır. Tüm nedenler histopatolojilerine göre alt gruplarda incelenebilir:

a) T hücre yanıtı belirgin olanlar: Viral enfeksiyonlarda ve ilaç hipersensivitealarında rastlanır. Parakortikal alanların yoğun hücre proliferasyonuna bağlı olarak venüller genişlemesi bu grubun temel özelliğidir. Bazen parakortikal hiperplazi çok belirgin bir görünümün olması nedeniyle diffüz yüksek grade lenfomalarla karışabilir. Reaktif foliküler hiperplaziyi malign foliküler lenfomadan ayırt etmek her zaman mümkün olmayabilir.

b) B hücre yanıtı belirgin olanlar: Bakteriyel enfeksiyonlarda, romatoid artrit gibi bazı sistemik hastalıklarda foliküllerin sayı ve boyutlarında, genişlemiş germinal merkez ve hücre döngüsünde artış görülen bu grup foliküler hiperplazi olarak da adlandırılır.

c) Reaktif histiyositoz: Genelde malignite dışındaki bakteriyel veya diğer antijenik uyarılara mononükleer makrofaj sisteminin aktivasyonu ile karakterize bir yanıtla meydana gelir. Bazı alt tipleri farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişebilir. Sinus histiyositozu, enfeksiyonlar, pulpa histiyositozu, mesleksi olarak kimyasal ajanlara maruz kalma ve depo hastalıkları gibi farklı etiyolojik faktörlere bağlı olarak gelişebilen alt tipleri vardır.

d) Epiteloid hücre transformasyonu: Granülamatöz hastalıklarda görülen tablodur. Makrofajlar epiteloid hücrelere dönüşmüşler ve fagositik aktivitelerini büyük oranda yitirmişlerdir[41].

2.8. Epidemiyoloji

Lenfadenopati oluşumunda cins ve ırkın etkisi olmamakla beraber, yaş önemli bir etkidir.

Yenidoğanda döneminde belli belirsiz olan lenf nodu çevresel antijenlerle karşılaşmanın uyarıcı etkisiyle kısa zamanda büyüyür ve diğer organ sistemleri gibi lenfoid sistem de çocukluk çağından başlayarak hızlı bir şekilde gelişir. Çocuklarda yeni antijenlere verilen hiperplastik cevap, erişkinlere oranla daha hızlıdır; bu

nedenle lenfadenopati hemen her çocukta görülür. 2-10 yaşlarda bu durum daha belirgindir. Ortalama 6 yaşındayken lenf nodları erişkin boyutlarına ulaşır. 8-12 yaşlarında en yüksek total lenf nodu kitlesine, puberte döneminde lenf bezleri yetişkin dönemdekini iki katı kadar kitleye ulaşmış olur. Puberte ile beraber küçülmeye başlar. Yirmi beş yaşına kadar normal yetişkin boyutlarına gelmesi sürer. Periferik lenfadenopati, geç çocukluk, adolesan dönemi ve erken erişkinlik dönemine kadar devam eden gelişimsel bir süreçte görülür[42-44].Çeşitli lenf nodu gruplarında lenfadenopati prevalansı yaşa ve bölgeye, bireyin immünolojik yapısına göre değişir. Örneğin küçük bebeklerde oksipital ve postauriküler lenf nodlarında büyüme yaygınken, 2 yaşından büyük çocuklarda servikal ve kasık nodlarında büyüme yaşamın ilk altı ayına göre daha yaygındır. Epitrokleal, supraklaviküler ve popliteal lenfadenopati her yaşta nadirdir ve aksi kanıtlanana kadar patolojiktir. Bir çalışmada, sağlıklı çocuk izlemi için görülen beş yaşından küçük çocukların %44'ünde ve "hasta" ziyaretlerinde görülenlerin yüzde 64'ünde lenfadenopati saptandı. "Hasta" çocuk başvurularında saptanan lenfadenopatili çocukların çoğu üç ila beş yaşları arasındaydı[45].Açıklanamayan lenfadenopatili birçok hasta malignite olasılığı konusunda endişelidir. Birinci basamakta görülen hastalar arasında malignite prevalansı nispeten düşüktür. Tersine, pediatrik sevk merkezlerinde yapılan lenf nodu biyopsilerinde malignite prevalansı yüzde 13 ile 27 arasında değişmektedir[45-50]. Bamji, sağlıklı bebek ve süt çocuklarında (0-12ay) servikal, inguinal, aksiller ve supraklaviküler lenf nodu görülme sıklığını araştırmış, 0,3 cm'den büyük lenf nodlarını palpabl kabul etmiş ve sağlıklı hiçbir çocukta supraklaviküler lenf nodu palpe etmemiştir. Sağlıklı yenidoğanların %34'ü ve sağlıklı süt çocuklarının % 57'sinde lenf nodu palpe etmiştir [51]. Herzog, sağlıklı çocuklarda servikal, submandibular, postauriküler ve oksipital lenf nodu görülme sıklığını araştırdığı çalışmasında 0,5 cm'den büyük lenf nodlarını palpabl kabul etmiş ve sağlıklı çocukların %45'inde lenf nodu palpe etmiştir [52]. Lenf nodu sağlıklı çocuklarda palpe edilebilir ki, bu durumda da lenf nodunun boyutu önem kazanmaktadır.Çocukluk çağında supraklaviküler bölgede 0,3 cm, aksiller bölgede 0,5 cm, servikal bölgede 1 cm, epitrokleal bölgede 0,5 cm, inguinal bölgede 1,5 cm büyüklüğe kadar olan lenf nodları genellikle patolojik olarak kabul edilmezler [36, 53].]. Baş-boyun bölgesi ve aksiller bölgede çapı 1 cm'den büyük lenf nodları anormaldir. Jugulodigastrik nodlar ise bu tanımın dışındadır; jugulodigastrik bölgede 1,5 cm'ye kadar palpe edilen lenf nodları patolojik kabul edilmez [54].

2.9. Etiyoloji

Çocukluk çağında lenfadenopatinin en sık sebebi enfeksiyonlardır. Yapılan farklı araştırmalarda etiyojide birbirine yakın sonuçlar alınmıştır. Periferik lenfadenopati nedeni ile 457 ve 126 olgunun retrospektif olarak değerlendirildiği iki ayrı çalışmada; olguların %75,7 ve %76,6'sında benign nedenler, %24,3 ve %23,4'ünde malign nedenler saptanmıştır[55]. Kumral ve arkadaşlarının 200 lenfadenopatili çocuk üzerinden yaptıkları retrospektif çalışmada, olguların sadece %46,5'unda spesifik bir neden bulunabilmiştir [56]. Oğuz'un lenfadenopatili olgular üzerinde yaptığı çalışmasında olguların sadece %39'unda spesifik bir neden bulunabilmiştir, nedeni bulunamayan lenfadenopatiler ise benign gruba dahil edilmiştir [37]. Moore'un çalışmasında, lenfadenopati olgularının %48'inde histopatolojik olarak reaktif hiperplazi olduğu görülmüştür [57]. Knight ise lenf nodu biyopsisi yaptığı 239 lenfadenopatili çocuğun %52'sinde reaktif hiperplazi saptamıştır. Reaktif hiperplazi saptanan hastaların ise %96'sının etiyojisi bulunamamıştır[46]. Diğer bir araştırmada ise 3 yıllık sürede kliniğe sevk edilmiş lenfadenopatili hastaların %76,6'sında benign, %23,4'ünde ise malign nedenler görülmüştür. Malign nedenlerden en sık Non -Hodgkin Lenfoma %11, benign nedenlerden ise en sık Reaktif Lenfoid Hiperplazisi %46 olarak saptanmıştır[55]. 457 periferik lenfadenopatili hasta üzerinden yapılan bir başka araştırmada ise 346'sında (%75,7) benign bozukluk ve 111'inde ise (%24,3) malign patoloji vardı. İyi huylu grupta spesifik bir etiyoloji % 39 'unda bulunabilmiştir. Malign grubunda lenfadenopati en sık Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomada görülmüştür. Akut lenfadenopati grubunda hastaların %98,2'sinde benign etiyoloji saptanmış. Kötü huylu bozukluklar çoğunlukla kronik lenfadenopati grubunda görülmüştür[37]. 239 periferik lenfadenopati hastasının yapılan biyopsi sonuçları üzerinden yapılan araştırmada %52'sinde nedeni belirlenemeyen reaktif hiperplazi, %32'sinde granülomatoz hastalık, %13'ünde neoplastik hastalık (2/3 Hodgkin Lenfoması), %3'ünde kronik dermatopatik veya bakteriyel enfeksiyonlar saptanmıştır [46].

Çocukluk çağında lenfadenopatinin nedenlerinden viral, bakteriyel, paraziter veya mikobakteriyel enfeksiyonlar ön plandadır. Virüsler tipik yaygın lenfadenopati nedeni olup, viral ÜSYE akut bilateral servikal lenfadenopatinin en sık nedenidir. (Respiratuar sinsisyal virus, adenovirus, influenza virus). Yaygın lenfadenopati nedeni olan virüslardan etkilenen lenf nodları genel olarak bilateral, çoklu ve boyut

olarak da bakteriyel enfeksiyonlara göre daha küçüktür. Klinik olarak ise viral lenfadenitlerde eritem ısı artışı daha az görülüp, nadiren süpüre olurlar. Kronik servikal lenfadenitlerin en sık nedeni tırmığı hastalığı, mikobakteriyel enfeksiyonlar ve toksoplazmozisdir. Daha az sıklıkta EBV ve CMV enfeksiyonları aynı kliniği yapabilir. Kronik servikal lenfadenitlerin etkeni 'mycobacterium tuberculosis' (scrofula) veya nontüberküloz mikobakteriler olabilir.

Genelde tek taraflı süpüratif bölgesel enfeksiyon bulgularını da gösteren lenfadenite neden olan bakteriyel nedenler, cilt enfeksiyonları, akut üst solunum yolu enfeksiyonu, farenjit, otitis mediaya neden olan, staphylococcus aureus veya A grubu beta hemolitik streptokoklardır. Ağız mukozasının enfeksiyonu, diş absesi olanlarda anaerobik oral flora: Bacteroides spp., Peptococcus spp., Peptostreptococcus spp. Propionibacterium acnes, Fusobacterium nucleatum etken olabilir[23, 38, 58-61].

2.9.1. Tüberküloz lenfadenopatisi

Yüzeyel lenfadenopati, tüberkülozun (TB) en yaygın ekstrapulmoner şeklidir. En yaygın bulaşma yolu hematogen yayılımdır. TB lenfadenopatisi olan çocuklar, tüberküloz olmayan mikobakteriyel lenfadenopatisi olanlardan daha yaşlı olma eğilimindedir. En sık tutulan lenf düğümleri ön servikal, ardından arka servikal, submandibuler ve supraklaviküler lenf düğümleridir. Tüberkülozda lenf düğümleri genellikle 2 ila 4 cm boyutlarındadır ve piyogenik düğümlerin klasik inflamatuvar bulgularından yoksundur. Lenf düğümü üzerindeki ciltte renk değişikliği olabilir. Hastaların %50'sinde sistemik semptomlar ortaya çıkar, yaklaşık %33'ünde anormal göğüs radyografi bulguları görülür ve çoğunda tüberkülin deri testi pozitifdir. Tedavi edilmeyen lenf düğümleri vakumlu, yayılabilen bitişik yapılara ve sinüs yollarının oluşumuna yol açar. Cerrahi düğüm eksizyonu tedavi edici değildir ancak tanı koymak için gerekli olabilir. Çoğu çocuk 6 aylık çoklu ilaç tedavisine iyi yanıt verir ancak bazen tedavi klinik yanıtı göre 9 -18 aya uzatılabilir[62-65].

2.9.2. Atipik (nontüberküloz) Mikobakteri lenfadenopatisi

En sık nontüberküloz mikobakteriler; mycobacterium avium-intracellulare ve mycobacterium scrofulaceum'dur. Bunlarla karşılaştırıldığında M. Kansasii, M. Fortuitum ve M. Hemophilum daha az görülür. Nontüberküloz lenfadenitler daha sık olarak Kafkas, Asya, İspanya ve Afrikoamerikan ırklarında görülür[58, 66-68].

Çocuklarda lenfadenopatiye neden olan farklı bakteriyel, viral, fungal ve paraziter etkenler ve etkene göre sık etkilenen lenf düğümü bölgeleri vardır.

Tüberküloz ve nontüberküloz (atipik mikobakteri) lenfadenitin kliniği benzer olduğundan ayırıcı tanısında pozitif tüberkülin deri testi, anormal akciğer filmi, aktif tüberkülozlu hastayla temas öyküsü tüberküloz lenfadeniti lehinedir. Atipik mikobakterilerin farenksten giriş yaparak oluşturduğu lenfadenit genelde haftalar aylar içinde kademeli olarak gelişen kronik ön servikal, submandibular lenfadenopati ile karakterizedir. İnfekte olan lenf nodu hassaslaşır, esnek hale gelerek deriye uzanırsa menekşe rengini ve cilti incelerken parşömen görünümünü alabilir.

Atipik mikobakteriyel enfeksiyonlu hastaların %50'sinde tüberkülin cilt testi negatif olduğundan, klinik olarak şüphe varsa doğrulamak amacıyla bu hastalara ikinci kez tüberkülin cilt testi yapılabilir[65]. Tedavisiz atipik mikobakteri lenfadenitinin %50'sinde fluktuasyon, %10'unda spontan drenaj görülür. Lenf nodunun çapı genellikle 3 cm'den küçüktür [68]. Epidemiyolojik olarak tüberküloz ve nontüberküloz lenfadenit ayırt edilmez ancak; pozitif tüberkülin testi, anormal akciğer filmi, aktif tüberkülozlu hastayla temas olması; tüberküloz lenfadenit varlığı lehinedir [69]. Atipik mikobakteriyel enfeksiyonlu hastaların yarısında tüberkülin cilt testi negatiftir, klinik yönden şüphe varsa doğrulamak amacıyla bu hastalara ikinci kez tüberkülin cilt testi yapılabilir. Kesin tanı aside dirençli boyama ve lenf nodundan alınan kültürdür. Tedavisiz tüberküloz dışı mikobakteri lenfadenitleri spontan drene olup sinüs traktı oluşturabilirler. Buna karşılık *M. tuberculosis*'e bağlı lenfadenitlerde genelde sistemik semptomlar eşlik eder ve lenfadenopati yaygındır ve sıklıkla supraklaviküler lenf nodu tutulur. Lenf bezinde küçülme 3 ay içerisinde başlar. Nontüberküloz lenfadenitlerde ise antitüberküloz tedavi çok etkin olmadığından cerrahi önerilir[65].

Tablo 1. Çocuklarda lokal ve yaygın lenfadenopatinin enfeksiyon ilişkili nedenleri [61]

ÇOCUKLARDA LENFADENOPATİYE NEDEN OLAN ETKENLER					
	ETKEN	LOKALİZASYON			
		Servikal	Mediastinal	Abdominal	Jeneralize
Bakteriyel	S. aureus	+			
	Group A streptokok	+			+
	M. tüberkülozis	+	+	+	+
	Atipik mikobakteri	+	+	+	+
	Bartonella henselae	+	+	+	
	Anaerob bakteri	+			
	Gram-negatif bakteriler	+			
	Yersinya			+	+
	Aktinomikozis	+	+	+	+
	Francisella tularensis	+			
	Sifiliz	+			+
	Difteri	+			
	Brusella				+
	Salmonella			+	
	Epstein-Barr virus	+		+	+
	Sitomegalovirus	+			+
	Herpes simpleks	+			
	Suçiçeği	+			+
Viral	Adenovirus	+		+	
	Human immunodeficiency virus(HIV)	+			+
	Human herpes virus 6	+		+	+
	Kızamık	+			+
	Kabakulak	+			
	Kızamıkçık	+			+
	Koksaki virus			+	
	Aspergilloz	+			+
	Kandida	+			
	Kriptokokus	+	+		
Mantar	Histoplazmozis	+	+		+
	Spirotirikoz	+			
	Koksidiyoidmikoz		+		
	Blastomikoz		+		
	Toksoplazma	+			+
	Paraziter				

2.9.3.Kedi tırmığı hastalığı

Hastalığın enfeksiyon etkeni Bartonella Henselae'dir. Kronik lenfadenopati ilişkili görülen hastalıklardan biridir. Kedinin tırmalaması veya ısırması ile bütünlüğü bozulmuş deri veya mukozadan girerek hastalık yapar. İnokulasyon çoğu olguda uç bölgelerde olur, sonuçta inguinal, epitrokleal, aksiller lenf nodları şişer.

Isırma veya tırmala yüz bölgesinde olursa servikal lenf nodları da etkilenebilir. Lenf nodunun çapı genellikle 4 cm'den büyüktür ve lenf nodları hassastır. Ateş, halsizlik, kas ağrıları, anoreksi eşlik edebilir. Olguların %30-50 süpürasyon görülür [58, 69]. Zor üreyen gram-negatif bir bakteri olan Bartonella henselae tanısı serolojik testlerle konur. Lenf nodu aspirasyonunda veya biyopsiden alınan materyel ile polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) yapılabilir. Kedi tırmığı hastalığı çoğu kez kendiliğinden iyileşir, komplikasyon gelişen az sayıda hastada antibiyotik gerekebilir. Nadiren sistemik tutulumla bağlı, hepatit, hepatosplenik enfeksiyon, endokardit, osteomyelit görülebilir. Kedi tırmığı hastalığı aynı zamanda konjunktivit ve preauriküler, submandibuler lenfadenopati ile birlikte Parinaud oküloglandüler sendrom olarak da ortaya çıkabilir. Tularemi, brucella, şarbon gibi olgularda lenfadenopatiye deri lezyonlarının eşlik etmesi ayırıcı tanıda yardımcıdır[70].

2.9.4.Brusella

Brusella familyasından gram negatif kokobasil mikroorganizmaların neden olduğu zoonotik bir hastalıktır. İnsanlar rastlantısal olarak konaktırlar ve enfekte bir hayvanla doğrudan temas ile veya bu hayvanların ürünlerinin tüketilmesiyle hastalığa yakalanabilirler. Ülkemizde hala sık karşılaşılan bir sağlık sorunudur. Özellikle Doğu ve Güneydoğu Anadolu Bölgesinde daha sık görülür. İnsanda etken en sık Brucella melitensis'dir. Erişkinlerde genelde meslek hastalığı olsa da çocuklardaki brusellozun çoğu besin kaynaklıdır ve pastörize olmamış süt ve süt ürünlerinin tüketilmesiyle ilişkilidir. Retiküloendotelyal sistemin mononükleer fagositik hücreleri (monositler, makrofajlar) içinde yaşayabilen ve çoğalabilen seçici hücre içi patojendir. En sık görülen semptom ve bulgular ateş, artralji, halsizlik, kilo kaybı, artrit, hepatosplenomegali ve lenfadenopatiydi. Özellikle servikal lenfadenopati eşlik edebilir. Olgularda ondulan tip ateş görülür. Baş ağrısı, eklem ve karın ağrıları karakteristiktir. Tanı bir aglütinasyon testi olan Wright testinin uygulanması ile serolojik olarak konur [71, 72].

2.9.5.Enfeksiyöz Mononükleozis

Gelişmekte olan ülkelerde EBV seroprevalansı dört yaşına gelindiğinde yüzde 100'e yakındır [73]. [73]. Klasik Enfeksiyöz mononükleozun kliniğinde ateş, farenjit, lenfadenopati, yorgunluk ve atipik lenfositoz gibi tipik özellikleri ve halsizlik, aşırı terleme, titreme, boğaz ağrısı, disfaji, anoreksi, mide bulantısı,

başıağrısı, öksürük, göğüs ağrısı, miyalji, oküler kas ağrısı, artralji, fotofobi, hepatosplenomegali, karaciğer dalak hassasiyeti, döküntü(genelde beta-laktam grubu antibiyotikler kullanım sonrası ile), pnömoni, bradikardi, periorbital ödem, palatal enanem, rinit, sarılık gibi semptom ve bulguları bulunur. 500'den fazla hasta üzerinde yapılan bir inceleme, lenfadenopati tüm hastalarda, ateş %98'inde ve %85'inde farenjit olduğunu bulmuştur. Sendrom bu daha spesifik belirtilerin gelişmesinden önce genellikle halsizlik, baş ağrısı ve düşük dereceli ateş ile kendini gösterir [74-77].

Yorgunluk kalıcı ve şiddetli olabilir. 150 hastayı içeren 140'nın düzenli olarak 1., 2., 6.ay kontrol müayenelerini yaptırdığı prospektif bir çalışmada, çoğu başlangıç semptomunun (örneğin ateş, boğaz ağrısı) bir ay içinde düzeldiği, ancak yorgunluğun daha yavaş düzelerek 6. ayda hastaların %13'ünde devam ettiği gösterilmiştir Genç bayan üniversite öğrencilerinde erkek öğrencilere göre egzersiz becerilerinde azalma ve yorgunluk daha yaygın görünmektedir [78]. Epstein-Barr virüsü (EBV), duyarlı kişilerle EBV saçıcıları arasında yakın temas yoluyla yayılan bir herpesvirüstür. İnsan ana rezervuardır. Enfeksiyöz Mononükleoz'da (EM) lenf nodu tutulumu tipik olarak simetriktir ve daha yaygın olarak ön zincirlere göre posterior servikal ve posterior auriküler nodları tutar. Lenf nodları büyük ve orta derecede hassas olabilir. Lenfadenopati daha yaygın hale gelebilir, bu da EM'yi farenjitin diğer nedenlerinden ayırır [79]. Lenfadenopati ilk haftada zirve yapar ve ardından iki ila üç hafta içinde kademeli olarak azalır. Çocukluk yıllarında edinilen EBV genellikle subklinikdir; Yüksek maruziyet oranlarına rağmen çocukların yüzde 10'undan azı klinik enfeksiyon geliştirir. Semptomatik enfeksiyon insidansı adölesanlarda erişkin yaşlara kadar artmaya başlar [76, 80, 81]. Spesifik serolojik testler, viral kapsid antijeni (VCA) spesifik enfeksiyöz mononükleoz immunglobulin M (Ig M) artışı akut enfeksiyonu gösterir. Tedavi semptomatiktir. Mononükleozis tipi sendroma yol açan diğer organizmalar; CMV, toksoplazma, streptokok, hepatit B, HIV enfeksiyonlarıdır [60]. Enfeksiyöz mononükleozlu bazı olguları klinik ve histopatolojik yönden lösemi ve malign lenfomadan ayırmak güç olabilir[28].

2.9.6.Tularemi

Tularemi, gram negatif spor oluşturmeyan, hareketsiz kokobasil Francisella tularensisin neden olduğu zoonotik bir hastalıktır[78]. Francisella tularensis deri,

solunum sistemi ve konjunktiva ve orofarenks gibi mukoz membranlardan vücuda girebilir [82-84]. Hastalık ülseroglandüler, glandüler, oküloglandüler, orofaringeal, pnömonik veya tifo formlarında gelişebilir [82, 85]. Ülseroglandüler form en sık görülen klinik tablodur ve ateş, inokülasyon bölgesinde ağrılı ülser oluşumu, bölgesel lenfadenopati ile karakterizedir [86]. Glandüler formda ülser olmadan lenfadenopati, pnömonik formda ateş, pnömoni görülür; orofaringeal formda ateş, eksudatif farenjit ve servikal lenfadenopati; oküloglandüler formda akut konjunktivit, oküler şişlik, preaurikuler ve servikal lenfadenopati; tifo formunda halsizlik, adenopati olmadan kronik ateş, tartı kaybı gibi sistemik bulgular ağırlıklı olarak bulunur. Nadiren subklinik bir şekilde de ortaya çıkabilir [82, 87-90]. Tulaeminin tanısında rutin testlerin yeri yoktur. Kesin tanı bakterinin üretilmesiyle konur [91-96]. Antimikrobiyal tedavi şüpheli veya doğrulanmış tulaemili tüm hastalara derhal uygulanmalıdır [71, 92, 97-99]. Etkili antibiyotikler: iyi bilinen klinik etkinliğe sahip antimikrobiyaller arasında aminoglikozitler, streptomisin ve gentamisin, tetrasiklinler, florokinolonlar ve kloramfenikol bulunur [100-102]. Tedavide ilk seçilecek antibiyotik kontrendikasyon yoksa streptomisindir. Tedavi süresi 10-14 gündür. Gentamisin de tedavi seçenekleri arasında yer alır. Aminoglikozitler verilecekse tedavi en az 10 gün sürmelidir. Semptomatik vakalar oral yolla günlük 200 mg doksisisiklinle veya siprofloksasinle de tedavi edilebilirler. Çocuklarda oral form tercih edilecekse doksisisiklin kullanılabilir. Tedavi en az 14-21 gün olmalıdır [103].

2.9.7. Sitomegalovirus

Sitomegalovirüs (CMV), tüm dünyada her yaştan insanı yaygın olarak etkileyen, her yerde bulunan bir virüstür. Çocuklarda CMV enfeksiyonunun neden olduğu hastalık spektrumu, immünolojik olarak normal konakçılarda asemptomatik veya hafif hastalıktan yenidoğanlarda ve immün sistemi baskılanmış çocuklarda ciddi ve potansiyel olarak yaşamı tehdit eden hastalığa kadar değişir.

CMV, Epstein-Barr virüsü, herpes simpleks virüsleri 1 ve 2 varisella zoster virüsü ve insan herpesvirüsleri 6, 7 ve 8 ile birlikte Herpesvirus ailesinin bir üyesidir. CMV'nin farklı serotipleri yoktur; bununla birlikte, suş farklılıkları, genotiplerin bir sınıflandırmasını sağlayan DNA'nın moleküler analizi ile tespit edilebilir [104, 105]. Konjenital CMV enfeksiyonu oranı doğurganlık çağındaki kadınlarda CMV seroprevalansı ile orantılıdır. CMV enfeksiyonu tüm yaşta görülebilir. Konjenital ve

edinsel olarak ayırabiliriz. Edinilmiş CMV enfeksiyonu sağlıklı çocuklarda ve ergenlerde %90 asemptomatik olsa da prematüre ve düşük doğum ağırlıklı olarak doğanlar, birincil immun bozukluğu olanlarda şiddetli, hatta ölümcül semptomlar yaşayabilir. CMV, mononükleoz benzeri bir sendroma neden olabilir; en sık görülen belirtiler ateş, yorgunluk, farenjit, adenopati (özellikle servikal adenopati) ve hepatittir. Baş ağrısı, ishalli karın ağrısı, eklem ağrıları ve döküntü de ortaya çıkabilir. Laboratuvar anormallikleri arasında lenfositoz veya trombositopeni ve yüksek transaminazlarla birlikte lenfopeni bulunur. Bununla birlikte, heterofil antikor titreleri veya Monospot testleri negatiftir . Edinsel CMV enfeksiyonun tanısı için virüs izolasyonu ve CMV'ye özgül Ig M sınıfındaki antikorların saptanması gereklidir. CMV'ye özgü IgG sınıfında antikorun başlangıç düzeyinin dört katı artış göstermesi de anlamlıdır. Heterofil antikor negatiftir, romatoid faktör pozitif olabilir. Tedavi semptomatiktir. Gansiklovir ve immunglobulin, immun yetersizlik, konjenital enfeksiyon ve ağır enfeksiyonda kullanılır . Çocuklarda yaşa ve farklı durumlara göre CMV enfeksiyonlarının klinik özellikleri, tedavi şekilleri değişir (Tablo 2) [106-111].

Tablo2. Bebeklerde, çocuklarda ve ergenlerde sitomegalovirus enfeksiyonlarının klinik belirtileri, tedavisi ve sonucu

	Doğuştan enfeksiyon	Erken doğum sonrası enfeksiyon	İmmun sistemi sağlam çocuk ve ergenlerde enfeksiyon	Bağıışıklık sistemi baskılanmış çocuklarda ve ergenlerde enfeksiyon
Klinik bulgular	Doğumda vakaların %90'ı asemptomatiktir. Klinik ve laboratuvar bulguları şunları içerir: -Peteşi -Doğumda sarılık -Hepatosplenomegali -Gebelik yaşı için küçük boyut -Trombositopeni -Mikrosefali -İntrakranial kalsifikasyon -Polimikrogri -Ventrikulomegali -Korioretinit -Nöbetler	Term bebekler -çoüü bebek asemptomatiktir. Klinik ve laboratuvar bulguları genellikle geçicidir ve şunları içerir: -Ateş -Hepatosplenomegali -Hafif pnömoni -Anormal kan sayımı -Anormal karaciğer fonksiyon testleri	Çoğu çocuk asemptomatiktir. Klinik ve laboratuvar bulguları şunları içerir: -Ateş -Yorgunluk -Farenjit -Mononukleoz benzeri sendrom -Adenopati -Hepatit -Baş ağrısı -Karın ağrısı -İshal -Artraljiler -Döküntü -Lenfositoz veya lenfopeni -Trombositopeni -Anormal karaciğer fonksiyon testleri -Negatif monospot testleri	Enfeksiyon şiddetli ve yaşamı tehdit edici olabilir. Klinik ve laboratuvar şunları içerir: -Ateş -Rahatsızlık -Lökeni -Hepatit -Pnömoni -Kolit -Graft kaybı (organ nakli yapılan hastalarda) -Kalp kası iltihabı -Retinit -Ensefalit/ensefalopati (özellikle HIV)
Tedavi	Asemptomatik bebekler antiviral tedavi gerektirmez. Semptomatik enfeksiyonlar için gansiklovir veya valgansiklovir	Çoğu zaman doğmuş bebek ve asemptomatik erken doğmuş bebek antiviral tedavi gerektirmez. Prematüre bebeklerde şiddetli semptomatik enfeksiyonlar için gansiklovir veya valgansiklovir	Antiviral tedavi genellikle endike değildir. Hidrasyon ve ateş kontrolü ile destekleyici bakım.	Gansiklovir veya valgansiklovir
Sonuç	Genel ölüm oranı%4 ila 8'dir. Şiddetli fulminan hastalıkta ölüm oranı%30'a kadar çıkmaktadır. Uzun vadeli sekeller arasında işitme kaybı, serebral palsi, zihinsel engel, görme bozukluğu ve nöbetler yer alır.	Term bebekler -Kalıcı sekel yok. Prematüre ve ÇDDA bebekler .Semptomatik enfeksiyonlu ölüm oranı% 5 ila% 10'dur. İşitme kaybı, serebral palsi veya diğer nörogelişimsel engellilik riskinde artış yok gibi görünmektedir; ancak, uzun vadeli sonuçlar tam olarak anlaşılmamıştır.	Kalıcı sekel yok	Kısmen altta yatan duruma bağlı olan yüksek morbidite ve mortalite riski.

2.9.8. Toksoplazmozis

Dünya çapında yaygın bir enfeksiyon olan toksoplazmoz, hücre içi protozoan parazittir. Toxoplasma gondii'den kaynaklanır. Toxoplazma

gondii enfeksiyonunun seroprevalansı, coğrafi bölgeye bağlı olarak büyük ölçüde değişir. Amerika Birleşik Devletleri'ndeki seroepidemiolojik araştırmalar, 6 ila 49 yaşlarındaki kişilerin %11'inin T. gondii için seropozitif olduğunu bildirirken, seroprevalans Brezilya'nın bazı bölgelerinde yüzde 78'e kadar çıkmaktadır. Toksoplazma gondinin doğada taşızoid (proliferatif) ve doku kisti olmak üzere iki formu bulunur. Kedigiller T.gondii'nin üreme döngüsünü tamamlayabildiği tek hayvandır. İnsanlar dahil olmak üzere kedigiller (memeliler ve kuşlar) T. gondii ookistlerini yuttuğunda, organizmalar bağırsak epitelini istila eder ve tüm vücuda yayılır. Daha sonra herhangi bir tür çekirdekli hücreye yerleşirler ve konağın ömrü boyunca dokularda uykuda kalırlar. İlk enfeksiyondan sonra (asemptomatik olsa bile), gizli enfeksiyon, konağın ömrü boyunca devam edecektir. Çocuklarda hastalık konjenital, edinsel ve oküler olmak üzere üç şekilde görülür. T. gondii enfeksiyonu, tipik olarak organizmaya maruz kaldıktan 5 ila 23 gün sonra gelişen akut sistemik bir enfeksiyon olarak ortaya çıkabilir. Edinsel toksoplazmozisde, genelde asemptomatik seyreder. En sık rastlanan klinik form bölgesel bir adenopati sendromudur. Lenfadenopati akut toksoplazmozun en yaygın klinik bulgusu bilateral, simetrik, nontender olmayan servikal adenopatidir. Yaklaşık yüzde 20 ila 30'u yaygın lenfadenopati geliştirir. Lenf düğümleri genellikle 3 santimetreden daha küçüktür ve akıntı yapmaz. Kısa süren ateşin aksine lenfadenopati haftalarca devam edebilir. Tanıda en yol gösterici testler serolojik testlerdir. Serolojik testler taşızoid form saptanmasına yönelik yapılır. Tedavide primetamin, sulfadiazin, trimetoprim-sulfametoksazol kullanılır. Başka tedavi protokolleride bulunmaktadır [112-126].

2.9.9. Lenfadenopatinin diğer enfeksiyon nedenleri

Histoplazmoz, blastomikoz ve koksidiyomikoz sırasıyla Histoplasma capsulatum, Blastomyces dermatitidis ve Coccidioides immitis'in neden olduğu mantar enfeksiyonlarıdır. Bu organizmalar, toprak saprofitleridir. İnsan dokularında maya formunda bulunma yeteneği vardır. Hastaların çoğu akciğer enfeksiyonu ile başvurur; lenfadenopati, bu akciğer enfeksiyonuna sekonder olarak gelişir. Teşhis serolojik veya deri testi ile konulabilir. Çoğu enfeksiyon kendiliğinden düzelir ve

tedavi gerektirmez. Hastalar şiddetli solunumsal veya sistemik semptomları olan, ancak, uzun süreli antifungal tedavi kürleri gerektirebilir[127-136]. HIV, Cinsel ilişki, parenteral yol ya da anneden bebeğe vertikal yolla bulaşan viral enfeksiyon olup, lenfadenopati, hepatosplenomegali, kilo kaybı, kronik rekürren diyare yapabilir. Tanı serolojik test ile konur[137].

2.9.10. Maligniteler

Çoğunluğu lösemi ve lenfomada görülmekle birlikte malign hastalıklar çocukluk çağı lenfadenopati nedenlerindendir. Lösemiler ve lenfomalar birlikte çocuklukta malign hastalıkların %40'ından fazlasını oluşturur. Lösemi, tüm malignitelerin yaklaşık %30'unu temsil eder ve vakaların %75'i akut lenfoblastik lösemiye(ALL) karşılık gelir. Genelde her yaşta görülebildiği gibi 1-10 yaşlarında sıktır ve 2-5 yaşlarında pik yapar. Solukluk, hepatosplenomegali, peteşi, ekimoz, yaygın lenfadenopati sık görülen bulgularıdır. Çocukluk çağı lösemilerinin yaklaşık %20'si akut miyelositik lösemidir(AML). Bazı sendromlarda; Down, Fanconi, Diamond Blackfan, Bloom, Kostmann sendromunda AML'ye yatkınlık vardır. Kemik iliği yetmezlik bulguları ile birlikte hepatosplenomegali, lenfadenopati, ateş gibi bulgular sık görülür. Her ikisinin tanısı kemik iliği biyopsisi incelemesi ile konulur, morfolojik, histokimyasal boyalarla boyanarak ayırımı yapılabilir [41, 138]. Lenfoma, pediatrik kanserlerin (%6 non-Hodgkin lenfoma ve % 5 Hodgkin hastalığı) % 11'ini oluşturur [139]. Çocukluk çağının en sık görülen kanseri akut lösemi, adenopati ile bulgu verebilir; lenf nodları genelde tek tek palpe edilir, lokalize ya da generalize olabilir. Lenfoma, akut lösemi ve merkezi sinir sistemi tümörlerini yakından takip eden üçüncü en sık çocukluk çağı malignitesidir (prevalans %12-15)[140]. Hodgkin dışı lenfomada baş ve boyun lenfadenopatileri sıktır, genellikle büyümüş, ağrısız, hassas olmayan, elastik kıvamda, çevre dokuya yapışmayan supraklaviküler ve servikal lenfadenopati ile karşımıza çıkar. Lenf nodunun büyümesi haftalar, aylar içerisinde olur. Ateş, kilo kaybı, terleme, kaşıntı gibi sistemik semptomlar, çocukların üçte birinde görülür. Hodgkin dışı lenfomada ise prodromal süre daha kısadır, lenf nodunun büyümesi birkaç haftada olur ve çoğu kez sistemik bulgu eşlik etmez[43, 141]. Solid tümör metastazları (nöroblastom, nazofarenks karsinomu, rabdomyosarkom ve tiroid kanserleri, fibrosarkom, nörofibrosarkom histiyositozlar: Langerhans hücreli histiyositoz, hemofagositik sendromlar, lenfadenopati yapan diğer malign

nedenlerdir. Altı yaşından küçük çocuklarda baş-boyun kanserlerinin en sık sebebi, nöroblastom, rabdomyosarkom, lösemi ve Hodgkin dışı lenfomadır. Yedi ila on üç yaşlar arasında ise Hodgkin dışı lenfoma ve Hodgkin lenfomayı, tiroid karsinomları ve rabdomyosarkom izler. On üç yaşından büyük çocuklarda en sık neden ise HL'dır. Tiroid karsinomu ve nazofaringeal karsinom, servikal adenopati yapabilen diğer metastatik tümörlerdir[138].

2.9.11. Bağ Dokusu Hastalıkları

Lenfadenopati (LAP), Sistemik Lupus Eritematosus'un (SLE) sık görülen ve genellikle spesifik olmayan bir özelliğidir. Ayırıcı tanıda hastalığın kendisinin yanı sıra enfeksiyonlar, immünolojik veya kötü huylu hastalıklar gibi LAP'nin diğer nedenleri de göz önünde bulundurulmalıdır. LAP, SLE'de de bulunan özellikler olan ateş, artralji ve lökopeni ile ilişkili Kikuchi-Fujimoto hastalığının (KFD) önemli bir klinik özelliğidir. KFD ve SLE'nin prognozu ve tedavisi farklı olduğundan, bu iki varlığı birbirinden ayırmak önemlidir. SLE ve lenfoma özellikleri arasında önemli bir örtüşme olduğu için lupus hastalarında lenfoma teşhisinde zorluk yaşanabilir[142]. Lenf nodu histolojik incelemesinde, folliküler hipoplazi ve parakortikal nekroz görülür [143]. Otoimmün sistemik bir hastalık olan romatoid artritde uzun süreli hiyalin membran birikimine bağlı lenfadenopati görülebilir. Biyopside foliküler hiperplazi ve sinüs histiositozisi görülür[143].

2.9.12. Hipersensitivite Reaksiyonları

Lenfadenopati, ateş, halsizlik, kaşıntı, döküntü, ürtiker gibi semptomlar içeren serum hastalığının bir bulgusudur. Lenfadenopatide tipik olarak hassas ve suç teşkil eden bir ilaca maruz kalma öyküsü var. Pediatri pratiğindeki yaygın suçlular karbamazepin, sefalosporinler, penisilinler, fenitoin (aynı zamanda serum hastalığı olmaksızın lenfadenopatiye neden olabilir) ve sülfonamidlerdir. Serum hastalığında lenfadenopati görülebilir. Serum hastalığı, antijen-antikor komplekslerinin neden olduğu bir tip 3 hipersensitivite reaksiyonudur. Yabancı serum proteini içeren immün kompleksler ve kompleman aktivasyonu patojenik mekanizmasını oluşturur. Semptomlar yabancı madde vücuda girdikten 7-12 gün sonra çıkmaya başlar. Miyalji, lenfadenopati, artralji, artrit ve kusma, ishal, melena gibi gastrointestinal

sistem semptomları da eşlik edebilir. Bazı ilaçlar alımından 1-3 hafta sonra serum hastalığı benzeri bir tabloya neden olabilir[38, 47].

2.9.13. Diğer Lenfoproliferatif Hastalıklar

Disproteinemili anjiyoimmunoblastik lenfadenopati (AILD), yaygın lenfadenopati (%90), hepatosplenomegali (%65), deri döküntüsü (%45), ateş, kilo kaybı, hemolitik anemi ve poliklonal hipergamaglobulinemi ile karakterize nadir bir lenfoproliferatif bozukluktur. Hastalar genellikle 2-8 haftalık bir geçmişle başvuruyorlar [144]. Asit, plevral efüzyon, parankimal akciğer tutulumu, hiler ve mediastinal lenfadenopati de birkaç hastada tarif edilmiştir[145, 146]. Lökositoz, eozinofili, lökopeni, lenfopeni, trombositopeni ve dolaşımdaki atipik hücrelerin tümü bu bozuklukta değişken sıklıkta bildirilmiştir. Yüksek LDH ve poliklonal hipergamaglobulinemi seviyeleri yaklaşık %85 ve sırasıyla %65'tir[147]. Germinal merkezler tipik olarak AILD'de yoktur, "atrofik" veya "yanmış" germinal merkezlerin görünümü, vakaların büyük bir kısmında görülmektedir[148]. En önemli ölüm nedeni baskılanmış savunma sonucu oluşan geleneksel ve fırsatçı enfeksiyonlardır (Sitomegalovirus, Pneumocystiscarinii, Mycobacterium tuberculosis) [144, 146, 149-161].

2.9.14. Otoimmün lenfoproliferatif sendrom (ALPS) veya Canale – Smith sendromu

Kronik, malign olmayan lenfadenopati ve hepatosplenomegali ile birlikte hipergamaglobulinemi, otoimmün hemolitik anemi, trombositopeni, nötropeni pozitif otoantikorlar ve/veya açık otoimmün hastalıklardan (glomerulonefrit, otoimmün hepatit, vaskulit, üveit, pankreatit, geçici alopesi, osteopeni, anjiyoödem) oluşan yakın zamanda tanımlanan bir klinik tablodur. ALPS yetişkinlerde alışılmadık bir tanı olsada pediyatrik hastalarda iyi biliniyor. Bu sendrom, apoptoza veya programlanmış hücre ölümüne aracılık eden genlerdeki mutasyonları miras alan kişilerde erken çocukluk döneminde ortaya çıkar. Lenfoma gelişme riski vardır.[162-164].

2.9.15. Castelman hastalığı

Aynı zamanda anjiyofoliküler lenf nodu hiperplazisi olarak da bilinen Castleman hastalığı, çeşitli klinik sendrom gruplarını kapsayan nadir bir lenfoproliferatif

bozukluktur. Kesin insidansı bilinmiyor ve günümüzde insan immün yetmezlik virüsü (HIV) ve insan herpes virüsü (HHV) -8 ile ilişkisi nedeniyle giderek daha alakalı hale geliyor[165, 166]. Lokalize hiyalin vasküler tipte, tek taraflı, sıklıkla da servikal ya da mediastinel lenf nodu tutulumu vardır. %90'ından fazlası asemptomatiktir. Lokalize plazma hücreli tipte, tek lenf nodu ya da tek lenf nodu zinciri tutulur. Artmış IL-6 düzeyi vardır. Multisentrik plazma hücreli tipte, generalize lenfadenopati mevcuttur, hepatosplenomegali tabloya eşlik eder [138].

2.9.16. Kikuchi-Fujimoto hastalığı

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (KFH) olarak da bilinen histiyositik nekrotizan lenfadenit , bölgesel lenfadenopati ve ateş ile karakterizedir . Asya'da endemik, etiyolojisi bilinmeyen kendi kendini sınırlayan bir hastalıktır ve genellikle iyi huylu seyreder ve nüks oranı düşüktür. KFH uzun süreli ateşe ve gece terlemeleri, miyalji , artralji , kilo kaybı, baş ağrısı, baş dönmesi, iştahsızlık, yorgunluk, gastrointestinal rahatsızlık gibi sistemik semptomlar ve lenf nodu büyümesi, hepatomegali, splenomegali fiziksel bulgular, hemofagositik lenfohistiyositoz gibi önemli semptomlara kadar uzanan geniş bir klinik yelpazeye sahiptir [167-173]. KFH, lenf nodu biyopsisinin histopatolojik bulguları ile doğrulanır[174]. Servikal lenfadenopatinin çeşitli diğer nedenleri için gereksiz değerlendirmelerden kaçınmak için erken tanı önemlidir[171]. Kortikosteroid kullanımına ilişkin bir kılavuz yoktur ve KFH'nin genellikle kendi kendini sınırlayan bir seyri olduğundan, ilaın kötüye kullanımı ve aşırı kullanımı endişesi vardır[175-177].

2.9.17. Kawasaki Hastalığı

Kawasaki hastalığı (KH), ağırlıklı olarak bebeklerde ve küçük çocuklarda ortaya çıkan, etiyolojisi bilinmeyen akut, kendi kendini sınırlayan bir vaskülitir. Başlangıçta yüksek ateş, mukokutanöz inflamasyon ve servikal lenfadenopati ile kendini gösteren KH, koroner arterleri ve diğer kardiyovasküler yapıları hedef alır [178]. Hastalığın akut döneminde intravenöz immünoglobulin (IVIG) ile tedavi edilmeyen 5 çocuktan yaklaşık 1'inde koroner arter anevrizmaları

(KAA) gelişir[179]. KH için tanı testi yoktur, bu nedenle tanı klinik kriterlere göre koyulur. 5 gün veya daha uzun süren ateş artı aşağıdakilerden 4'ü:

- 1 Konjunktivit: Bilateral, bulber, non-süpüratif
- 2 Lenfadenopati Servikal> 1.5cm
- 3 Döküntü: Polimorf nitelikte olabilen, vezikül veya kabuklanmanın olmadığı
- 4 Dudak veya ağız mukoza değişiklikleri: Kırmızı çatlak dudaklar; "Çilek dili"; veya yaygın eritemli orofarenks
- 5 Ekstremitelerde İlk aşamada : avuç içi ve ayak tabanlarında kızarıklık ve ödem[180].

Tedavinin amacı, sistemik ve doku düzeyinde inflamasyonu olabildiğince hızlı bir şekilde ortadan kaldırmak, koroner tutulumu engellemek ve gelişen anevrizmalarda trombozu önlemektir. Hastaların çoğu, tek bir IVIG infüzyonunu takiben hızlı klinik iyileşmeyle ateş düşer ancak yaklaşık %10-%20'sinde ateş tekrarlayarak ek antiinflamatuvar tedavi gerektirir [181].

2.9.18. PFAPA SENDROMU

PFAPA (Periyodik Ateş, Aftöz stomatit, Farenjit ve Adenitis) tekrarlayan servikal adenit ile ilişkili ateş atakları, farenjit ve aftöz stomatitin görüldüğü bir sendromdur. Hastalık, sağlıklı dönemlerle dönüşümlü olarak birkaç yıl boyunca düzenli olarak tekrarlayan kısa hastalık ataklarıyla karakterize periyodik ateş sendromları grubuna aittir. Sendrom ilk olarak 1987'de tanımlandı ve PFAPA kısaltması daha sonra 1989'da icat edildi.[182, 183]. Üç ana semptomdan en az biriyle ilişkili olarak 3-8 haftada bir tekrarlayan 3-6 gün süren ateş epizodları ile karakterizedir: aftöz stomatit, servikal lenfadenit ve farenjit [183-185].

2.9.19. ROSAİ-Dorfman hastalığı

Masif lenfadenopatili (SHML) sinüs histiyositozu, genellikle çeşitli yüzeysel veya derin rölgelerde lenf nodu büyümesi ile ilişkili, etiyolojisi bilinmeyen nadir bir hastalıktır. Genellikle ara sıra alevlenme ve gerileme evreleri ile uzun süreli bir

klirik seyir gösterir. Hastalık ateş, lenfadenopati (genelde servikal, tek-tekl palpe edilebilen, asimetrik, hareketli), nötrofili, eritrosit sedimentasyon hızı artışı, poliklonal hipergamaglobulinemi ile karakterizedir. Bazen hastalık deri, üst solunum yolu, kemik ve retro-orbital doku gibi ektranodal bölgeleri içerir[186-188].

2.9.20. Sarkaidoz

Sarkoidoz, tipik olarak yetişkinlikte ortaya çıkan, ancak çocuklarda daha az yaygın olarak görülebilen, etiyoijisi bilinmeyen kronik infiltrativ, granulomatoz bir hastalıktır. Klinik tablo değişkenlik gösterse de tanı özellikle bilateral, ayrı, lastik kıvamında servikal lenfadenopati ile gelen (Afro-Amerikan çocuklarında daha sık) çocuklarda düşünölmelidir. Parankimal tutulumu olan veya olmayan göğüs radyografisinde simetrik hiler adenopati dahil olmak üzere yaygın lenfadenopati de görölebilir. Sistemik belirtiler arasında üveit veya irit ile göz tutulumu, deri lezyonları, artrit, vaskülit, hipergamaglobulinemi ve hiperkalsiüri ile birlikte veya tek başına hiperkalsemi yer alır[189].

2.9.21. Depo hastalıkları

Niemann-Pick hastalığı, sfingomiyelinin dalak, karaciğer, lenf düğümleri, kemik iliğı ve merkezi sinir sisteminin histositlerinde ve retiköloendotelyal hücrelerinde biriktiğı bir tür lizozomal depo hastalığıdır[190].

2.9.22. Gaucher hastalığı

Gaucher, bir lizozomal enzim glukoserebrosidaz eksikliğinden kaynaklanır. Enzim eksikliği, başta dalak, karaciğer, kemik iliğı, beyin, osteoklastlar ve daha az sıklıkla akciğerler, deri, böbrekler, konjunktiva ve kalp ,lenf nodları olmak üzere makrofajların lizozomlarında glukosilseramid ve diğer glikolipidlerin birikmesine yol açar[191].

2.9.23. Lenfadenopatiyi Taklit Eden Durumlar

Baş-boyun bölgesindeki lenfadenopati, konjenital malformasyonlardan, kitlelerden kistlerden ayırt edilmelidir. Konjenital kitleler genellikle doğumdan itibaren vardır; ağrısızdır ve sonradan fark edilir ve iyi huyludurlar[36]. Çocuklarda boyun bölgesinde görülen tiroglosal kanal kisti, brankiyal kist, dermoid kist, kistik higroma, timik kist, ektopik tiroid, hemanjiom, teratom, tortikolis, lipom, fibrom iyi huylu kitlelerdir [47, 103, 192, 193].

2.9.23.1.Kistik Higroma

Primer lenfatik kesenin venöz sisteme drene olmasında yetersizlik sonucunda lenf nodunda multipl kistler olmasıdır [193].

2.9.23.2.Brankiyal Yarık Anomalileri

Brankiyal yarık anomalileri, çocuklarda baş ve boyun konjenital lezyonlardan ikinci en sık görülenidir. Kist, fistül, sinüs veya kıkırdak kalıntıları olarak ortaya çıkarlar[194, 195].

Brankiyal yarık anomalileri daha çok ikinci brankiyal yarıktan köken alırlar (%95)[195, 196]. Bu brakiyal anomalilerin doğru teşhisi ve uygun cerrahi tedavisi, anatominin anlaşılmasına ve yüksek şüphe indeksine bağlıdır. Branşiyal anomalilerin teşhisi, yüksek şüphe indeksine ve klinik farkındalığa sahip olmanın yanı sıra iyi öykü ve muayeneye bağlıdır [197].

2.9.23.3.Tiroglosal Kanal Kisti

Tiroglossal kanal kistleri pediatrik popülasyonda en sık görülen doğuştan orta hat boyun kitleleridir. Tipik olarak orta hatta hyoid kemiğe yakın yerleşimli yumuşak bir kitle olarak bulunur[198, 199]. Tiroglosal kanal kisti olgularında kitle genelde boyun orta hattında yutkunurken veya dil dışarı çıkarıldığında düşey ekseninde hareketlidir. Bu kistlere genelde çocukluk çağında tanı konur. Kitlenin yerleşimi genelde tanı için yeterlidir. Ultrason karşılaştırılabilir doğruluk, daha düşük maliyet ve yönetim kolaylığı nedeniyle tercih edilen müayinedir. TGK tanısında ultrason% 75 duyarlılığa sahiptir[200]. En yaygın tedavi yöntemi tam rezeksiyondur[201].

2.9.23.4.Epidermoid Kist

Histolojik olarak, epidermoid (basit skuamöz epitel ile kaplı), dermoid (kist duvarında cilt adneksleri bulunduğunda) veya teratoid (üç germ tabakasının :kas, kıkırdak ve kemik gibi diğer dokuları mevcut olduğunda) olarak sınıflandırılabilirler. Genelde kistik boşluklarla karakterize iyi huylu lezyonlardır [202, 203]. Literatürde, "dermoid kist" terimi genellikle histolojik olarak farklı bu üç antiteden herhangi birini belirtmek için kullanılmıştır [203-208].

2.9.23.5. Tortikolis

Doğum travmasına bağlı sternokleidomastoid kas içine kanama sonucu fibrozis nedeniyle ve kasın kısalmasıyla oluşur. Kas üzerinde sert bir kitle ile kendini gösterir. Genellikle tek taraflıdır, kitle genellikle bebek doğduktan sonraki 3-6 haftalık dönemde fark edilir. Kitle 1-3 cm çapında, kasa paralel ve füziform yapıda olup %2-8 oranında iki taraflıdır. Hastada çene ve yüz sağlam tarafa dönüktür. Baş ise tortikolisin bulunduğu tarafa doğru yana doğru eğiktir. Erken dönemde önlemler alınmazsa hastada geri dönüşümsüz bir defomite niteliğindeki „plagiosefali,, adı verilen asimetrik kafa ve yüz yapısı ortaya çıkabilir [209].

2.10. Lenfadenopati Hastaya Tanısal Yaklaşım

Lenfadenopati yaygındır ve her yaştan hastayı etkiler. Teşhise yardımcı özellikler arasında hastanın yaşı, anormal lenf düğümlerinin konumu, anormal lenf düğümlerinin mevcut olduğu sürenin uzunluğu, ilişkili belirti ve bulgular, yaygın lenfadenopatinin varlığı veya yokluğu, herhangi bir ektranodal belirti veya semptomun varlığı, splenomegali, ateşin varlığı veya yokluğu döküntünün varlığı yer alır. Lenfadenopati hastalara yaklaşımda istenilen, hangi düğümlerin iyi huylu, kendi kendini sınırlayan koşullarla ilişkili olduğunu ve hangi düğümlerin maligniteyi veya spesifik tedavi gerektiren başka bir ciddi durumu gösterdiğini belirlemektir. Malign lenfadenopati durumunda bile, tedavi ve prognostik nedenlerle karsinomu lenfomadan ayırmak esastır. Lenfadenopati semptomatik, asemptomatik olabilir, tek bir bölgede ya da pek çok bölgede birden fazla görülebilir, hastanın kendisi, ailesi tarafından farkedilebilir veya sağlık çalışanı tarafından muayene esnasında bulunabilir ya da görüntülemeye tespit edilebilir. İyi alınmış bir öykü ve ayrıntılı yapılmış bir fizik muayene tanının konulmasında büyük öneme sahip olup, tanısal sürecin temelini oluşturur

2.11 Klinik, Öykü, Fizik muayene

Hasta yaşı, cinsiyeti, yaşadığı yer, durumla alakalı genel şikayetlerinin ve lenfadenopatinin başlanma şekli, zamanla geçtikçe büyüyüp büyümediği, aynı anda enfeksiyonun olup olmadığı, süresi, gelişimi, yeri, hassasiyeti, ısı artışı, kızarıklık her türlü döküntü, peteşi, purpura, ekimoz, burun kanaması, ishal veya kabızlık, halsizlik, kas-eklem ağrısı olup olmadığı, antibiyotik kullanımı, antibiyotik sonrası lenfadenopatide küçülme olup olmadığı, yeni kitle ortaya çıkıp çıkmadığı, hayvan ısırması, kedi tırmalaması, HIV enfeksiyon risk faktörleri, aile ve çevrede tüberküloz varlığı, ilaç kullanımı, diş problemi, ateş, gece terlemesi, kilo kaybı, göğüs ağrısı, çarpıntı, balgam, öksürük hikayesi sorgulanmalıdır[210-216].

Epidemiyolojik öyküsünde bruselloz, tularemi, kedi tırnağı, şarbon, veba gibi hastalıklar yönünden hastanın kullandığı su kaynağı, suyun klorlanıp klorlanmadığı, göle, dereye girme öyküsü, hayvan besleyip beslemediği, pişmemiş et, sebze yeme, ev çevresinde fare, tavşan gibi kemirici hayvan varlığı, kene, sinek, bit, pire ısırmanın sorgulanması çok önemli olup erken teşhise izin verebilir[58].

Bazı organizmaların belirli yaş gruplarında daha çok görüldüğü bilinir. S. aureus ve grup B streptokoklar yenidoğanlarda; S. aureus, grup B streptokoklar ve Kawasaki hastalığı 0-1 yaşta; viral ajanlar, S. aureus, grup A-hemolitik streptokoklar ve atipik mikobakteriler 1-4 yaş arası çocuklarda; anaerobik bakteriler, toksoplazmoz, kedi tırnağı hastalığı ve tüberküloz gibi hastalıklar 5-15 yaş arası çocuklarda daha çok görülür. Servikal lenfadenitli çocukların çoğu 1 ila 4 yaş arasındadır. Çeşitli çocukluk dönemi neoplazmalarının prevalansı yaşla birlikte değişir. Genel olarak, neoplaziye sekonder lenfadenopati ergen yaş grubunda artmaktadır[127].Hodgkin lenfoma adenosan hastalık popülasyonunda görülürken 10 yaş altında nadir görülür. Bu yaş grubunda özellikle servikal ve supraklaviküler yerleşmiş lenf nodların ateş, gece terlemesi, kilo kaybı varsa lenfoma açısından dikkatli olunmalıdır[38, 217, 218] . Çocuklarda ortaya çıkan neoplastik hastalıkların histopatolojileri de yaşa göre değişir. 6 yaşın altında servikal LAP yapan tümörler öncelikle lösemi, nöroblastom, rabdomiyosarkom, langerhans hücreli histiositozlar,

hemofagositik sendromlar ve non-Hodgkin lenfoma iken 6 yaş üstünde Hodgkin hastalığı, non-Hodgkin lenfoma öncelikli olup diğer tümörler de bunları takip eder [219]. Yaşla birlikte lenfadenopatinin en sık görüldüğü bölgeler ve ayırıcı tanılar değişkenlik gösterir. Bir yaş altı çocuklarda ve küçük çocuklarda ayırıcı tanıda özellikle Konjenital boyun lezyonlarına dikkat edilmelidir [36, 38, 217]. Bebeklerde ve süt çocukluğu döneminde oksipital ve postairüküler adenopati siktir ve bunların çoğu idiyopatikdir [45]. Okul öncesi ve okul çağı çocuklarında üst solunum yolu enfeksiyonları reaktif adenopati yapar; bu yaş çocuklarda servikal ve submandibular lenfadenopatiler siktir [67]. Seksüel geçişli hastalıklar geç adölesan dönemde inguinal lenfadenopatinin sık bulgusudur. Çocuğun yaşı enfeksiyöz lenfadenopatilerde patojenin belirlenmesine yardımcı olabilir.

Lenfadenopatinin ağrılı olması, üzerinde kızarıklık, ısı artışı, endurasyon veya fluktasyon varlığı enfeksiyon ile ilişkilidir. Malign nodlarda nadiren bez içerisine kanama ve kapsül gerilmesine bağlı olarak ağrılı olabilir. Yumuşak, kolay sıkıştırılan, serbest ve hareketli lenf bezleri benignidir. Sert-fikse LAP malignite başta olmak üzere tüberküloz ve sarkoidozu akla getirir [220]. Ağrı, ciltte kızarıklık, şişlik genelde enfeksiyon lehine iken, çevre dokulara baskı yapan, santral tümör nekrozu gösteren veya hızlı büyüyen tümörde de çıkabilir. Lenfadenopatinin kendisi ağrısız iken, kulak ağrısı olması orafarengial düzeyde malignite göstergesi olabilir. Servikal lenfadenopati ve seröz otit varsa genç hastalarda nazofarengial tümör akla gelmelidir [45, 58, 65, 221]. Başlangıç süresi öğrenilerek akut ve kronik sebepler gözden geçirilir. Hodgkin lenfomada öykü aylar öncesini bulurken, Hodgkin dışı lenfomada süre daha kısadır [36, 218]. Akut tek taraflı servikal lenfadenit etkeni bakteriyel iken, iki taraflı servikal lenfadenitin etkeni ise virüslerdir [45, 221].

Hastanın yakın zamanda üst solunum yolu enfeksiyonu, dış ve ağız içi enfeksiyon sonrası oluşan servikal lenfadenopatinin reaktif veya enfeksiyöz nedene bağlı olduğunu gösterir. Akut lenfadenopati için antibiyotik kullanım sonrası şikayetlerinde ve fizik muayine bulgularında gerilemenin olması anlamlıdır [221].

İştahsızlık, kilo kaybı, halsizlik, sürekli ateşin olması sistemik hastalığı düşündürecek bulgulardır. Kollajen doku hastalığı ve tüberküloz için dikkatli olunmalıdır [38].

Fenitoin, izoniazid lenfadenopati yapabilen bazı ilaçların uzun süreli kullanımı nedeni açıklayabilir. Sefalosporin, penisilin, sulfonamidler ise serum hastalığı benzeri bir kliniğin neticesinde; ateş, artralji, döküntü ve lenfadenopatiye sebep olur. Difteri-boğmaca-tetanoz, poliomyelit, tifo aşılarmalarından sonra lenfadenopati görülebilir. Kan transfüzyonu ya da organ nakli öyküsü önemli olup EBV, CMV, HIV enfeksiyonu lenfadenopatisini düşündürmelidir[67]. Cilt maligniteleri, iç organların metastatik tümörleri, baş-boyun tümörleri açısından çevresel faktörlerden sigara dumanı, alkol, UV ışınları, silikon berilyum önemlidir. Aile öyküsünde meme kanseri ya da ailevi displastik nevus sendromu ve melanom hastalığı anlamlı olabilir [222].

Küçük çocuklarda servikal bölgede 2cm, retrofarengeal 8mm, aksiller bölgede 1 cm ve inguinal bölgede 1.5cm, epitrokleal bölgelerde 0.5cm, mezenterik 0.5mm'e kadar olan değerler normal kabul edilir. Submental ve parotid lenf nodlarında kısa aksın 5mm'den büyük olması anormaldir. Palpabl supraklaviküler, epitrokleal, iliak ve popliteal lenf nodu anormal kabul edilir [221]. Lenf nodu boyutu kesin kriter olarak kullanılamaz. Çünkü enflamatuvar lenf nodlarında malign nodlar kadar büyüyebilir. Yada tersine küçük nodlarda malignensi bulunabilir[223].

Genel olarak, 2 haftadan kısa süreli ve 1 yıldan uzun süreli LAP varlığı benign olarak düşünülse de, düşük grade Hodgkin ve non-Hodgkin lenfoma ve kronik lenfositik lösemilerde 1 yıldan uzun süreli LAP bulunabilir [224].

Gelişme geriliği, malnütrisiyonu olan, cilt renginde, mukozada, konjunktivada solukluklu fark edilen anemi bulguları tüberküloz, malignite ya da immün yetmezlik gibi kronik hastalıklar, malignite ayırıcı tanıda düşünülmelidir. Cilt renginde, mukozada ve konjunktivalarda solukluk aneminin göstergesidir. Vücutta herhangi bir karakterde döküntünün varlığı önemli olduğundan baş-boyun, saçlı deri dahil yüz ve boyun bölgesinde herhangi bir yara, ya da 'tinea capitis' gibi bir mantar enfeksiyonu olup olmadığına bakılmalıdır. Konjunktival enfeksiyon, ÜSYE, Kawasaki hastalığı, leptospiroz, okuloglandüler sendromların da olabileceğinden dikkat edilmesi gereken durumdur. Uzamış ateş, konjunktivit, orofarengeal mukozit, periferik ödem, eritem ve döküntü Kawasaki hastalığında vardır. Eksudalı tonsiller, yumuşak damakta peteşi, çilek dili görünümü grup A streptokok enfeksiyonunda, difteride boyunun yumuşak dokusunda ödemin ve 'boğa boynu' görünümü olması, koksaki virüsün neden olduğu

bir herpanjina ya da HSV'nin neden olduğu bir gingivostomatitin olması tanıda yolgösterici olabilir. Farenjit, makülopapüler döküntü ve splenomegali EBV enfeksiyonunda olur. Konjonktivit ve koplik lekeleri, kızamıkçığın karakteristik özelliğidir. Nazal obstrüksiyon veya yumuşak damak depresyonunda rabdomiyosarkom, nazofarengeal karsinom gibi malign sebepler araştırılmalıdır. Solunum sistemi muayenesinde, patolojik akciğer sesleri; pnömoni, bronşiyolit gibi enfeksiyöz sebeplerle olabileceği gibi Churg-Strauss sendromunu, pulmoner Langerhans hücreli histiositoz gibi immün yetmezlikleri, lenfoproliferatif hastalıkları zemininde de olabilir. Mediastinel kitleler bası semptomları ve dispne ile bulgu verebilir. Kardiyovasküler sistem muayenesinde üfürüm, kardiyak sebeplerin ve masum üfürümün dışında, anemiden dolayı da duyulabilir. Karın muayenesinde, hepatosplenomegali (EBV, CMV, bruselloz, HIV, sifiliz, neoplastik hastalıklar, romatolojik hastalıklar) veya kitle varlığı (nöroblastom) önemlidir. Solukluk, peteşi, ekimoz, sternal hassiyet ve hepatosplenomegali lösemiye düşündürür.

2.12 Laboratuvar

Servikal lenfadenopati çocukların çoğunda laboratuvar testleri gerekli değildir. İstenilecek testler klinik tabloya göre değişkenlik gösterse de tam kan sayımı, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP) ilk basamak tetkiklerdir. Tam bir kan hücresi sayımı, genellikle sola kayan bir lökositoz ve toksik granülasyonların eşlik ettiğı bir bakteriyel lenfadeniti teşhis etmeye yardımcı olabilir. Atipik lenfositoz, bulaşıcı mononükleozda belirgindir. Pansitopeni veya periferik kan yaymasında blast hücrelerinin varlığı lösemiye düşündürür. Eritrosit sedimentasyon hızı genellikle bakteriyel lenfadeniti olan kişilerde önemli ölçüde yükselir. Enfeksiyon- malignite ayrımı yapmasa da Hodgkin lenfomalı hastalarda yüksektir (> 50 mm/sa) ve tedavi izleminde, relapsı anlamada yardımcıdır. Monospot ve de spesifik serolojik testler enfeksiyöz ajanlara (Bartonella henselae, EBV, CMV, toksoplazmozis, tularemi, sfiliz, rubella, HIV) yönelik istenebilir. Hızlı bir streptokokal antijen testi veya bir boğaz kültürü, bir streptokok enfeksiyonunu doğrulamak için faydalı olabilir. Tüberküloz enfeksiyon şüphesi varsa tüberkülin deri testi yapılmalıdır.

Yardımcı olabilecek ek çalışmalar arasında B.henselae, EBV, sitomegalovirüs, Brusella ve toksoplazmoz için serolojik testler yer alır. Kawasaki hastalığından şüpheleniliyorsa elektrokardiyogram ve ekokardiyogram endikedir.

Ultrasonografi ve bilgisayarlı tomografi, bir solidi kistik kitleden ayırmaya ve süpürasyon veya infiltrasyonun varlığını ve kapsamını belirlemeye yardımcı olabilir. Tam kan sayımında bakteriyel lenfadenitlerde lökositlerde sola kayma görülür ve toksik granülasyon mevcuttur. Enfeksiyöz mononükleozda atipik lenfositler görülür. Pansitopeni ya da periferik yaymada blast görülmesi lösemide olur[67, 225, 226].

2.13 Radyolojik Değerlendirme

Ultrasonografi ve renkli doppler USG, lenfadenopatinin morfolojik ve vasküler karakteristiklerini tanımlamada noninvazif, oldukça güçlü bir araçtır. Bilgisayarlı Tomografinin iyonize radyasyon içermesi, Manyetik Rezonans Görüntülemenin ise çocuklarda sedasyon gerektirebilmesi nedeniyle çocuklarda kullanımı kısıtlıdır. MRG mükemmel yumuşak doku kontrastına sahip olmasına rağmen benign veya malign lenfadenopati ayırımı yapamamaktadır. Bunun sebebi tümör dokusu ve lenf nodlarının benzer T1-T2 relaksasyon zamanları ve proton dansiteleridir. Malign lenf nodlarının ayırımı için MRG’de tek kriter boyuttur. Transvers çapı 10 mm’nin üzerinde olan lenf nodları genellikle malign olarak sınıflanır. USG bu nedenlerle çocuklarda oldukça kabul edilebilir bir tekniktir [227]. Lenf nodunun şekli, normal ve malign lenf nodunun ayırımında yararlı bir kriterdir. Lenf nodunun şekli kısa/uzun aks oranı ile değerlendirilir. Kısa / uzun aks oranı 0.5’ in altında oval şekilli, 0.5 ya da üzerinde ise yuvarlak şekilden bahsedilir. Oval şekil normal lenf nodunu gösterir. Malign lenf nodları ise yuvarlak şekilli olmaya eğilimlidir[228-235]. Bununla beraber normal submandibular ve parotid lenf nodları genellikle yuvarlak şekilli olduğu akılda tutulmalıdır[229, 236]. Metastatik, lenfomatoz (hodking yada non hodking) ve tuberküloz nodları sıklıkla yuvarlak olurken, normal yada reaktif nodlar oval yada düzdür[223]. Pediyatrik hastalarda reaktif lenf nodları uzun ve oval şekilli olma eğilimindedir. Halbuki enfeksiyöz mononükleozis, bakteriyel lenfadenit, lenfoma, kedi tırmığı hastalığı ve Kawasaki hastalığında yuvarlak olma eğilimindedir[237]. Ekzantrik kortikal hipertrofi malign nodu tespit etmede bir diğer yararlı bulgudur. Nod içinde fokal tümör infiltrasyonunu gösterebilir [233]. Genel olarak malign nodlar keskin sınırlı, benign nodlar ise silik sınırlı olmaya eğilimlidir[238]. Malign nodlarda, tumor hücrelerinin infiltrasyonu ve azalan yağ infiltrasyonu ile lenf nodları ve çevre dokular arasında akustik impedans farklılığının artışının neden olduğu düşünülür [238, 239]. Malign nodlarda, görülebilen silik sınırın ise ekstrakapsüler yayılımın bir göstergesi olabileceği

akılda tutulmalıdır. Tüberküloz nodları, çevre yumuşak dokudaki ödem ve aktif enflamasyon nedeniyle sıklıkla silik sınırlıdır[223]. Pediyatrik hastalarda reaktif ve lenfomatoz lenf nodları ve enfeksiyon mononukleozus lenf nodları keskin sınırlı (sırasıyla % 100, %82, %100) halbuki bakteriyel, tüberküloz lenfadenit ve kedi tırmığı hastalığındaki lenf nodları silik sınırlıdır (%79, %60 ve %80) [240]. Normal lenf nodlarının çoğunda izlenen santral ekojenik hilus iyi huylu işareti olarak düşünülür [223]. Büyük nodlarda, küçük olanlara kıyasla daha sık görülür. Ekojenik hilus hiperekoik lineer yapı şeklindedir. Lenfatik sinus, intranodal arter- ven ve yağ infiltrasyonu içerir. Ultrasonografide komşu yağ doku ile devamlılık gösterir. Pediyatrik hastalarda reaktif lenf nodları ve enfeksiyöz monolükleuzus nodları ekojenik hilusa sahipken lenfoma ve bakteriyel lenfadenitler dar- irregüler hilus içerirler ya da ekojenik hilusları yoktur [237]. Yapılan bir kaç çalışmada metastatik lenf nodlarında ekojenik hilus olabileceği gösterilmiştir[233]. Erken dönemde henüz lenfatik sinüsler bozulmadığı için ekojenik hilus görülmesi mümkündür. Metastatik, lenfomatoz ve tbc nodlarında hilusu görmeyebiliriz [223].

Metastatik nodlar çevre kaslara kıyasla genellikle hipoekoiktir [223]. Bununla beraber tiroid papiller kanser metastazı, nod içinde üretilen tiroglobüline sekonder hiperekoik olma eğilimindedir. Bu yüzden sonografide hiperekoik nod görüldüğünde primer tümör açısından tiroide bakılmalıdır. Tüberküloz nodları ise intranodal kistik nekrozdan dolayı sıklıkla hipoekoiktir [223, 228].

Lenf nodlarında kalsifikasyon sık değildir. Bununla birlikte pediatrik hastalarda intranodal kalsifikasyon atipik mikobakteriyel lenfadenitlerde enfeksiyonun geç döneminde bulunabilir. Aynen erişkin hastalardaki gibi papiller tiroid karsinomunun metastatik nodlarında ve kemoterapi sonrasında da intranodal kalsifikasyon görülebilir.

İntranodal nekroz bulunan lenf nodları boyutundan bağımsız olarak patolojiktir . Non tüberküloz mikobakteriyel servikal lenfadenitli pediatrik hastalarda tutulan lenf nodları intranodal kistik nekroz gösterme eğilimindedirler. Kistik alanlar (kistik nekroz) yada ekojenik alanlar (koagulasyon nekrozu) şeklinde görülebilir. Kistik nekrozlar lenf nodları içinde ekolüsent alanlardır ve genellikle sküamöz hücreli karsinoma, tüberküloz nodları ve tiroidin papiller karsinomasının metastatik nodlarında bulunur. Lenf nodunun tümör ile invazyonunun geç bulgusudur.

Koagülasyon nekrozu sık değildir ve lenf nodu içerisinde ekojenik fokuslar olarak görülür. Hem malign hemde inflamatuvar nodlarda bulunabilir

Başlıca eşlik eden bulgular nodların konglomerasyonu ve komşu yumuşak doku ödemidir. Tüberküloz lenfadenitlerinde komşu yumuşak dokuda ödem oldukça sıktır. Bunun perinodal inflamatuvar reaksiyon nedeniyle oluştuğu düşünülür (peradenitis). Metastatik ve granülatöz lenf nodları hem tümör infiltrasyonu, hemde çevre inflamatuvar cevap nedeniyle çevre yumuşak dokularda ödeme yol açabilir fakat sık değildir. Radyasyon terapisi sonrasında yumuşak doku ödemi görülebilir. Pediyatrik hastalarda lenf nodunun kümeleşme ya da konglomerasyonu Kawasaki hastalığı, enfeksiyöz mononukleoz, bakteriyel ve tüberküloz lenfadenitlerde görülür [223, 237].

Normal ve reaktif lenf nodları hiler vaskülarite gösterir ya da avaskülerdir. Metastatik nodlar periferik ya da miks vaskülarite (periferik ve hiler) gösterebilir. Miks vaskülarite lenfadenomatöz nodlarda oldukça sık, periferik vaskülarite ise nadirdir. Periferik vaskülaritenin varlığı hiler vaskülarite eşlik etsin ya da etmesin malignensiye kuvvetle düşündürür. Malign nodlardaki vasküler değişiklikler tümör anjiogenezi ya da dezmoplastik reaksiyon ile ilişkilidir. Power renkli doppler USG ile lenf nodunun vasküler paterninin gösterilmesi metastatik ve reaktif nodların birbirinden ayırımında yüksek sensitif (%83-89) ve spesifiktir(%87-98) [223, 240-242].

Tüberküloz nodlarının vasküler yapısı ise benign ve malign özellikler gösterebilir. Periferik vaskülarite % 31'inde bulunabilir yada avasküler olarak izlenebilir [242]. Bu tüberküloz nodlarındaki kan damarlarında bozulmayla birlikte geniş kistik nekroz nedeniyle olabilir. Tüberküloz nodlarındaki avaskülarite, intranodal damarlarda obliterasyon ve kompresyona yol açan fibrozis ve hiyalizasyonun olduğu geç evreleri gösterir. Tüberküloz lenf nodlarında intranodal vasküler yapıların deplasmanı görülebilir. Deplase vaskülarite normal nodlarda bulunmaz, diğer patolojik nodlarda pek sık değildir. Bu nedenle tespit edildiğinde öncelikle tüberküloz nodları düşündürmelidir [223].

Vasküler rezistans parametlerinin benign ve malign nod ayırımındaki rolü tartışmalıdır. Reaktif lenf nodlarının rezistiv indeks (RI) ve pulsatil indeks (PI) değerleri metastatik lenf nodlarına göre düşüktür. Bununla birlikte bazı çalışmalarda

benign ve malign nodların RI ve PI değerleri arasında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Doppler USG’de artmış vasküler rezistans yüksek RI ve PI değerleri ($RI > 0.8$, $PI > 1.5$) lenf nodu damarlarının neoplastik hücreler ile masif infiltrasyonundan dolayıdır. Malign lenfomada ise malign ve benign nodlar arasında vaskülarite gösterir [243].

Sonuçta malign bir lenf bezinin başlıca üç ultrasonografik bulgusu; bezin şeklinde bozulma (uzun çap/kısa çap > 2 ise), hilusun hiperekoik olması ya da yokluğu, periferik ya da karışık damarlanmadır.

2.14. Lenf Nodu Biyopsisi

Tanısal biyopsi endikasyonlarını daha iyi tanımlamak için periferik lenf nodu biyopsisi 239 çocuk vakayla yapılan araştırmayla gözden geçirilmiştir. Lenfadenopatinin geçmişe göre süresi, lenf düğümlerinin boyutunda azalmanın ve birden fazla palpabl adenopati bölgesinin varlığının, lenfadenopati yapan ciddi hastalıkları reaktif hiperplaziden ayırmada özgül olmadığı görülmüştür. Supraklaviküler adenopatisi olan çoğu çocuk, bir haftalık ateşle hasta olan veya kolayca spesifik bir tanı konulmayan kilo kaybı olan çocuklar ve lenf düğümünü üstteki cilde sabitleyen bazı çocuklara erken biyopsi yapılması önerilmiştir. Yukarıdaki bulgular hariç tutulduğunda, belirli bir tanı belirgin olmadığında, birkaç hafta boyunca bir cetvelle yapılan seri ölçümler, şu anda, hiperplastik lenf düğümlerini ilerleyici bir hastalık sürecine dahil olan düğümlerden ayırmanın en makul yöntemi gibi görünmektedir[46]

Çeşitli kaynaklar, gözlemlere veya uygun antibiyotik tedavisine rağmen, lenfadenopatisi 6-8 haftadan daha uzun süredir devam eden, önceki tanısal çalışmaların tanı koymada başarısız olduğu hastalarda eksizyonel biyopsi yapılması gerektiğini ileri sürmektedir [36, 46, 61, 244]. Lenf nodu biyopsilerinin çoğu iyi huylu, genellikle reaktif hiperplazi en yaygın histolojik tanı olsa da malignite olasılığı genellikle biyopsi kararını yönlendirir[44, 46, 50, 244, 245]. Soldes ve arkadaşlarının , malignite ile ilişkili faktörleri belirlemek için periferik lenfadenopati için eksizyonel biyopsi yapılan 18 yaş ve altı 60 hastanın retrospektif bir analizini yaptılar[50]. Artan hasta yaşı (> 10 yaş), daha büyük lenf nodu boyutu (> 2 cm),

birden fazla adenopati bölgesi (> 2) ve adenopatinin supraklaviküler yerleşiminin tümü daha büyük bir malignite riski ile ilişkilirdi. Wang ve arkadaşlarının 175 açıklanamayan servikal lenfadenopati vakasını gözden geçirdiler ve lenf nodu boyutu ve birden fazla adenopati bölgesi açısından benzer sonuçlar buldular[245]. Ateş, kilo kaybı, gece terlemeleri ve lenfadenopatinin süresinin malignitenin habercisi olduğu gösterilmemiştir, ancak biyopsi kararı verilirken dikkate alınmalıdır [44, 46, 245, 246]. Lenfoma (Hodgkin ve non-Hodgkin), lösemi, nöroblastoma ve rabdomyosarkom bu retrospektif incelemelerde bulunan en yaygın malign tanılardır ki, bu önceki raporlarla uyumludur [36, 50, 245-247]. Şüpheli fizik muayene ve görüntüleme bulguları ile birlikte bu öngörücü faktörlerin kombinasyonu, hekimi kesin tanı için erken biyopsi düşünmeye sevk etmelidir. Açık biyopsi, pediatrik servikal lenfadenopatinin histolojik tanısı için altın standart olmaya devam etmektedir [247]. En büyük düğüm, lenf düğümü yapısını korumak için kapsül sağlam olacak şekilde mümkünse tamamen eksize edilmelidir. İnce iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) seçilmiş hastalarda tanı için bir seçenek olabilir. İİAB'nin çalışılan popülasyonlarda komplikasyon olmaksızın minimal invaziv, güvenilir bir tanı aracı olduğunu gösterilmiştir. Çoğu durumda, İİAB eksizyonel biyopsi ihtiyacını ortadan kaldıracaktır. Negatif İİAB'ye rağmen klinik olarak malignite şüphesi varsa her zaman klinik korelasyon ve muhakeme kullanılmalı , eksizyonel biyopsi yapılmalıdır[248].

Endişe verici özellikleri olan hastalarda erken eksizyonel lenf nodu biyopsi yapılabilir. Eksizyonel biyopsi, tüberküloz veya NTM enfeksiyonundan şüphelenilen hastalar için de önerilir, çünkü basit aspirasyon, fistül bir traktın gelişmesine neden olabilir.

Periferik lenfadenopatili çocuklarda endişe verici klinik özellikler şunları içerir [37, 44, 46, 49, 50, 246, 249-251]:

- Sistemik semptomlar (ateş > 1 hafta, gece terlemeleri, kilo kaybı [vücut ağırlığının > 10 'u])
- Supraklaviküler ve alt servikal düğümler
- Çok sayıda büyük lenf düğümleri
- Diğer semptomların yokluğunda fiks, hassas olmayan düğümler

- Yenidoğan döneminde (<1 aylık) başlayan> 1 cm lenf düğümleri
- Başlangıca göre boyutu artmış veya iki haftalık antibiyotik tedavisine yanıt vermemiş> 2cm çapında lenf düğümleri
- Anormal göğüs radyografisi, özellikle mediastinal kitle veya hiler adenopati
- Anormal kan tablosu (örneğin, lenfoblastlar, birden fazla hücre hattında sitopeniler)
- Kulak, burun ve boğaz bölgelerinde bulaşıcı belirtilerin olmaması
- Antibiyotik tedavisine rağmen kalıcı olarak yüksek ESR / CRP veya yükselen ESR / CRP

Birden fazla düğüm grubu söz konusuysa en anormal düğüm seçilir. Tek bir düğüm baskın değilse, azalan tercih sırasındaki seçim supraklaviküler, servikal, aksiller ve kasıktır ki, spesifik olmayan bir sonuç şansı koltuk altı ve kasık düğümlerinde en yüksektir. Ayrıca kasık ve koltuk altı bölgelerinde komplikasyon olasılığı (örneğin enfeksiyon, nörovasküler yapılarda hasar) daha yüksektir.

Çocuklarda periferik lenfadenopatinin değerlendirilmesi için açık biyopsi, ince iğne aspirasyonuna (İİAB) tercih edilir. Sağlam dokunun histolojik incelemesi, lenfomaların teşhisi için gerekli olan anormal hücreler (karsinom, mikroorganizmalar) ve anormal düğüm yapısı hakkında bilgi sağlar. Yanlış düğüm alınırsa yanlış negatif sonuçlar ortaya çıkar, ki bu nadir değildir. Açık biyopsi genellikle ayaktan lokal anestezi altında yapılır. İİAB örnekleme hatası ve iyi diferansiye lenfomaları tanımadaki güçlük nedeniyle yüksek bir yanlış negatif orana sahiptir. Yanlış pozitif sonuçlar nadirdir. Sitoloji için İİAB, geleneksel olarak kanser rekürrensini değerlendirirken çok yararlı olmuştur. Biyopsi, çocukların bakımı konusunda uzmanlaşmış bir tıp merkezinde yapılmalıdır ve patolog, lenf nodu biyopsisi yapılacağını önceden bilmelidir [251].

2.15. Lenfadenopatilerde Takip ve Tedavi

Lenfadenopatinin tedavisi, altta yatan nedene bağlıdır. Lenfadenopati vakalarının çoğu kendi kendini sınırlar ve gözlem dışında tedavi gerektirmez[67]. Bilinen birincil enfeksiyöz kaynak olmaksızın akut bakteriyel servikal lenfadenit tedavisi, hem *S. aureus* hem de grup A β -hemolitik streptokoklar için yeterli kapsam sağlamalıdır. Uygun oral antibiyotikler arasında beta laktamaz içeren penisilinler, kloksasilin, sefalekssin veya klindamisin bulunur[58]. Birincil enfeksiyon kaynağı belirlendiğinde, tedavi, kültür ve duyarlılık testlerinin sonuçları beklenirken, bu kaynakla en sık ilişkilendirilen mikroorganizmaya karşı ampirik olarak yönlendirilmelidir [252]. Akut servikal-submandibular lenfadenitlerde 10-14 gün ampirik antibiyotik tedavisi verilir[34, 253, 254]. Servikal lenfadenopati çocuklar ve periodontal veya diş hastalığı anaerobik enfeksiyonları düşünülerek penisilin V veya klindamisin ile tedavi edilmelidir[58]. Toksik veya bağışıklığı baskılanmış çocuklar ve oral bir ilacı tolere etmeyen, alamayan veya yanıt vermeyenler intravenöz nafsilin, sefazolin veya klindamisin ile tedavi edilmelidir [58]. Asetaminofen, ibuprofen gibi oral ilaçlarla analjezi, ilişkili ağrıyı hafifletmeye yardımcı olabilir. Lenf düğümünde fluktasyon gelişirse kesi ve drenaj yapılmalıdır. İzole servikal tüberküloz lenfadenit isoniazid, rifampin, pyrazinamide ve ethambutol streptomycin veya ilk 1 veya 2 ay boyunca başka bir aminoglikozid veya etiyonamid, ardından izoniazid ve rifampin toplam 9 ila 12 ay süresinde tedavi yapılabilir. [255]. Atipik mikobakteriyel lenfadenit, geleneksel tıbbi tedaviye yanıt vermez ve görünür şekilde enfekte olan tüm düğümlerin cerrahi olarak çıkarılmasını gerektirir. Cerrahi uygun olmadığında, makrolid içeren bir antimikobakteriyel rejim düşünülmelidir[58, 255, 256].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bezmialem Vakıf Üniversitesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'na 01.01.2019-31.12.2019 tarih aralığında başvuran lenfadenopati öntanısı almış 1ay -18yaş arasındaki 404 çocuk geriye dönük olarak incelenmiştir.

3.2. YÖNTEM

Elektronik dosya kayıtlarından hastaların yaşları, cinsiyetleri, öykü özellikleri, fizik muayene, viral seroloji, TDT'ler değerlendirilip, görüntüleme sonuçları ve yapıldıysa biyopsi sonuçları değerlendirilmiştir.

3.3. Öykü

Geliş yakınması ve süresi, ateş, halsizlik, şişlik, ağrı, kızarıklık semptomları elektronik kayıtlar üzerinden taranmıştır. Antibiyotik kullanma durumu ve süresi hasta kayıtlarından ulaşılmıştır.

3.4. Fizik Muayene

Sistemik fizik muayene bulguları ve lenfadenopatinin boyutu, yerleşimi yaygınlığı, kıvamı, hareketliliği gibi özelliklerin kayıtlarına ulaşıp kaydedilmiştir.

3.5. Laboratuvar Yöntemleri

Lenfadenopati etiyolojisine yönelik olarak hastalarda yapılmış olan laboratuvar testleri(tam kan sayımı, tam kan sayımında; lökosit, trombosit, lenfosit, nötrofil, nötrofil lenfosit oranı(NLO), ortalama trombosit hacmi(MPV), hemoglobin ,hemotokrit, periferik yayma, eritrosit sedimentasyon hızı, C-reaktif protein (CRP) düzeyi, karaciğer enzim düzeyleri(ALT AST), ürik asit, LDH, EBV, CMV, Rubeola, Rubella, Mikoplazma, Brucella, HSV tip1,2, Kabakulak, HIV, Toksoplazma,

Parvovirus serolojisi, kemik iliği aspirasyonu, boğaz kültürü, kan kültürü, AGBHS ve İnfluenza antijeni) yaşa uygun referans aralıkları dikkate alınarak kaydedilmiş ve bakılan periferik kan yayması, kemik iliği aspirasyonu ve eksizyonel biyopsi inceleme sonuçları değerlendirilmiştir.

3.6. Görüntüleme

Lenfadenopati etiyolojisine yönelik olarak hastalara yapılmış olan görüntülemelerin sonuçları (akciğer filmi, yüzeysel USG, batin USG, BT, MR) ve alınmış biyopsi materyallerinin patoloji raporları kaydedilerek değerlendirildi.

3.7. Değerlendirme

Olgular benign ve malign oluşlarına göre iki gruba ayrıldı. Benign olgular da enfeksiyon kaynaklı ve enfeksiyon dışı, enfeksiyon kaynaklı olgular ise ‘viral lenfadenopatiler’, ‘bakteriyel lenfadenopatiler’ ve ‘spesifik enfeksiyöz nedeni ayırt edilemeyen lenfadenopati’ olmak üzere alt gruplara bölündü. CRP yüksekliği, WBC yüksekliği, ateş, lokal kızarıklık, ağrılı LAP, serolojisinde pozitiflik görülen benign olgular enfeksiyöz grubunu oluşturdu. Serolojik olarak viral enfeksiyon tanısı almış olgular ‘viral lenfadenopati’ grubunu oluşturdu. Boğaz kültüründe üremesi olan, A grubu β -hemolitik streptokok (AGBHS) antijeni, Brucella Toxoplazma, Mikoplazma pnömoniya serolojisi pozitif saptanan , Tuberkulin deri testi pozitif olan olgular ‘bakteriyel lenfadenopati’ grubunu oluşturdu. Enfeksiyöz lenfadenopati grubuna giren lenfadenopati grubunda serolojik olarak spesifik tanısı koyulamayan olgular ‘spesifik enfeksiyöz nedeni ayırt edilemeyen lenfadenopati’ alt grubunu oluşturdu. Karşılaştırmalar hem benign-malign olgular arasında hem de enfeksiyöz ve non enfeksiyöz grupları arasında yapıldı. Ayrıca MPV ve NLO değerlerinin gruplar arasındaki ilişkisine bakıldı.

Dört haftadan kısa süreli LAP’lar akut, dört haftanın üzerindeki LAP’lar kronik lenfadenopati olarak kabul edildi.

Bir lenf bezi bölgesi veya sadece birbirine komşu lenf bezi bölgesinde ortaya çıkan LAP lokalize, birbirine komşu olmayan bölgelerde görülen lenf bezi büyümesi yaygın LAP olarak değerlendirildi.

Lenf bezi büyüklükleri 1,5cmden az, 1,5-2,0cm arası, 2,0-3,0cm arası ve 3,0cm üzerinde olarak hem fizik muayene hem de bakılan USG sonuçları ile

değerlendirildi. Kıvamı sert, yumuşak, durumu hareketli, hareketli olmayan (fiske), lokal ağrı-hassasiyet, şişlik, kızarıklık olup olmaması yönünden değerlendirildi. Olgunun halsizlik, iştahsızlık, ateş şikayetleri, muayenesinde hepatomegali, splenomegali olup olmaması, tedavisinde antibiyotik kullanımı olup olmaması, kullanıldıysa 1 haftadan kısa veya uzun olması durumu değerlendirildi. Bakılan periferik kan yayması atipik hücre-blast, Downey hücreleri, toksik granülasyon açısından değerlendirildi. Olguların PA akciğer grafisi normal veya patolojik olarak sınıflandırıldı toraks BT veya MR görüntülemesi yapılan olgu sayıları belirlendi. USG yapılan olgularda lenf düğümlerinin yağlı hiluslarının seçilip seçilmemesi durumu değerlendirildi. Olgular benign ve malign oluşlarına göre de ayrıldı. Laboratuvar tam kan sayımı ve biyokimyasal sonuçlar yaş aralığına uygun normal değerlere göre değerlendirildi. Nötrofil/lenfosit oranı (NLO); mutlak nötrofil sayısının (MNS) mutlak lenfosit sayısına (MLS) bölünmesi ile elde edildi. Gülhane Tıp Askeri Akademisinde 2015 yılında 71897 sağlıklı bireyde yapılan bir tarama ile yaş gruplarına göre ortalama değerler çıkarılmıştır (literatürde tek referans aralığı verilen çalışma). Çalışmamızda olguların NLO değerini gösterilen tabloya göre 1ay - 1yaş:0,093-1,86, 1 yaş-4 yaş:0,212-5,14, 4 yaş -10 yaş:0,353-4,64, >10 yaş:0,710-4,65 aralıkları normal olarak kabul edildi(Tablo3)[257].

Tablo 3. Farklı yaş gruplarında NLO değeri

Yaş	Cins	n	Ortalama	Standart Sapma	Referans aralık	p
0-12 ay	erkek	92	0.594	0.392	0.093-1.28	0.420
	kadın	55	0.541	0.381	0.110-1.86	
12-24 ay	erkek	155	0.746	0.484	0.234-1.97	0.029
	kadın	101	0.628	0.374	0.212-1.61	
2-4 yıl	erkek	452	1.18	1.084	0.293-4.38	0.047
	kadın	345	1.05	0.805	0.296-3.33	
5-9 yıl	erkek	898	1.60	1.55	0.520-5.14	<0.001
	kadın	734	1.35	0.960	0.353-3.54	
10-19 yıl	erkek	2812	1.87	1.26	0.710-4.64	0.120
	kadın	2283	1.93	1.22	0.740-4.65	
20-29 yıl	erkek	13456	2.11	1.19	0.900-4.83	0.413
	kadın	3539	2.09	1.01	0.920-4.61	
30-39 yıl	erkek	5242	2.01	1.27	0.900-4.54	<0.001
	kadın	5637	2.14	1.08	1.00-4.59	
40-49 yıl	erkek	5948	1.94	0.984	0.900-4.05	<0.001
	kadın	6414	2.05	1.01	0.940-4.26	
50-59 yıl	erkek	4603	2.16	1.31	0.930-5.07	<0.001
	kadın	4925	1.84	1.21	0.830-3.99	
60-69 yıl	erkek	3683	2.41	1.54	0.940-6.14	<0.001
	kadın	3967	2.09	1.40	0.870-5.05	
70 yıl <	erkek	3410	2.96	3.26	0.972-8.92	<0.001
	kadın	3146	2.49	1.77	0.980-6.77	

3.8. İstatistiksel Yöntem

Araştırmamızda Veriler IBM SPSS Statistics 23 programına aktarılarak tamamlanmıştır. Çalışma verileri değerlendirilirken kategorik değişkenler için frekans dağılımı (sayı, yüzde), sayısal değişkenler için tanımlayıcı istatistikler (ortalama, standart sapma, minimum, maksimum) verilmiştir. İki grup arasında fark olup olmadığına bağımsız örneklem t testi ile, iki kategorik değişken arasındaki ilişkinin incelenmesindeki kare analizinden yararlanılmıştır. Anlamlılık için p değeri 0.05'e eşit ve küçük olanlar anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Lenfadenopati ön tanısı ile tetkik edilen 404 olgunun dosyaları incelendi. Bir olguda brankiyal kleft kisti saptandı. Lenfadenopati tanısı alan 403 olgu cinsiyete göre değerlendirildiğinde 256'sının(%63,5) erkek, 147'sinin(%36,5) kız olduğu görüldü (Tablo 4). Yaşları 3 ay ile 17,5 yaş arasında değişiyordu (Tablo 5).

Tablo 4.LAP olgularının cinsiyette göre dağılımı

	n (%)		
	Genel	Benign	Malign
Erkek	256 (%63,5)	253 (%63,7)	3 (%50)
Kadın	147 (%36,5)	144 (%36,3)	3 (%50)

Tablo 5. LAP olgularının yaş aralığı ve dağılımı

Yaş ort±ss (min-max) yıl	Genel	Benign	Malign
	6,08±3,964 (0,25-17,5)	6,12±3,97(0,25-17,5)	4,02±3,195(1,58-10,75)

Etiyolojiye ve benign, malign olma durumuna göre sınıflandırıldığında olguların 397'si(%98,5) benign, 6'sı(%1,5) malign, benign olguların kendi arasındaki sınıflandırmasında; 240 (%59,5) olgu enfeksiyon kaynaklı LAP 157(%39)'si enfeksiyöz dışı LAP idi. Enfeksiyöz LAP grubundaki 240 olgunun 205'inde(%50,9) spesifik etiyoloji bulunmadı, 32 (%7,9) olguda viral, 3(%0,7) olguda bakteriyel etiyoloji saptanabildi (Tablo 6).

Tablo 6. LAP olgularının alt gruplar üzerinden dağılımı

n (%)				
403 (%100)				
Benign				Malign
397 (%98,5)				6 (%1,5)
Enfeksiyon kaynaklı			Enfeksiyon dışı	
240 (%59,5)			157 (%39)	
Bakteriyel	Viral	Spesifik etiolojisi ayırt edilemeyenler		
3 (%0,7)	32 (%7,9)	205 (%50,9)		

Lenfadenopatinin süresine göre değerlendirildiğinde genel olarak olguların 304'ü (%75,4) akut, 99'u (%24,6) kronik; benign grupta 299'u (%75,3) akut 98'i (%24,7) kronik, malign grupta ise 5'i (%83,3) akut, 1'i (%16,7) kronik lenfadenopati idi (Tablo 7).

Tablo 7. LAP süresine göre olguların dağılımı

	n(%)		
	Genel	Benign	Malign
Akut (<4 hafta)	304 (%75,4)	299 (%75,3)	5 (%83,3)
Kronik (>4hafta)	99 (%24,6)	98 (%24,7)	1 (%16,7)

Olgular lenfadenopatinin yaygınlığı açısından değerlendirildiğinde genel olarak 273 olguda (%67,7) bölgesel, 130 olguda (%32,3) yaygın; benign grupta 269 olguda (%67,75) bölgesel, 128 olguda (%32,25) yaygın, malign grupta ise olguların yarısında akut yarısında kronik lenfadenopati saptandı (Tablo 8).

Tablo 8.LAP olgularının bölgesel ve yaygın değerlendirmesi üzerinden dağılımı

	Genel	Benign	Malign
Bölgesel n (%)	272 (%67,5)	269 (%67,75)	3 (%50)
Yaygın n (%)	131 (%32,5)	128 (%32,25)	3 (%50)

Bölgesel lenfadenopati saptanan olgular lokalizasyon sıklığı açısından değerlendirildiğinde 188 olguyla (%69) en sık servikal bölgenin (%69), ikinci olarak ise 43 olguyla (%16) submandibuler bölgenin tutulduğu görüldü. Epitroklear bölge 1 olguyla (%0,4) en az sıklıkta tutulum görülen bölgeydi (Tablo 9).

Tablo 9. Bölgesel LAP olgularının bölgelere göre dağılımı

LAP bölgesi	N; Toplam :272	%100
Servikal	188	%69
Submandibuler	43	%16
Aksiller	11	%4
Pre-postaurikuler	9	%3,3
Oksipital	7	%2,6
İnguinal	5	%1,8
Mezenterik	5	%1,8
Supraklavikuler	3	%1,1
Epitroklear	1	%0,4

Yaygın lenfadenopati saptanan olgular lokalizasyon sıklığı açısından değerlendirildiğinde 77 olguyla (%55,7) en sık servikal ile submandibuler bölgenin ikinci en sık olarak ise 7olguyla (%5,3) servikal ile inguinal bölgenin birlikteliğinin olduğu görüldü (Tablo 10).

Tablo 10.Yaygın LAP olgularının bölgelere göre dağılımı

LAP bölgesi	N; toplam 131	%100
Servikal +submandibuler	73	%55,7
Servikal +ingiunal	7	%5,3
Servikal+submandibuler+pre-postaurikuler	6	%4,5
Servikal+pre-postaurikuler	6	%4,5
Servikal+mediastenal	4	%3
Servikal+submandibuler+oksipital	4	%3
Servikal+submandibuler+inguinal	4	%3
Servikal+submandibuler+submental	3	%2,2
Servikal+submental	2	%1,5
Servikal+oksipital	2	%1,5
Servikal+mezenterik	2	%1,5
Submandibuler+pre-postaurikuler	2	%1,5
Servikal+submandibuler+oksipital+pre-postaurikuler	1	%0,8
Servikal+submandibuler+supraklavikuler	1	%0,8
Servikal+submandibuler+aksiller+ingiunal+mediastenal		%0,8

	1	
Servikal+submandibuler+mezenter	1	%0,8
Servikal+oksipital+ingiunal	1	%0,8
Servikal+pre-postaurikuler+mediastenal	1	%0,8
Servikal+pre-postaurikuler+ingiunal	1	%0,8
Servikal+supraklavikuler	1	%0,8
Servikal+supraklavikuler+mezenter	1	%0,8
Servikal+aksiller	1	%0,8
Submandibuler+aksiller+ingiunal	1	%0,8
Submandibuler+ingiunal	1	%0,8
Submental+aksiller	1	%0,8
Supraklavikuler+aksiller+mediastenal	1	%0,8
Supraklavikuler+mezenter	1	%0,8
İngiunal+mezenter	1	%0,8

Bölgesel ve yaygın lenfadenopati dağılımı birlikte incelendiğinde ilk sırada 188 olguyla(%46,65) servikal bölgenin, ikinci sırada 73 olguyla(%18,11) servikal ve submandibuler bölge birlikteliğinin, üçüncü sırada 43olguyla(%10,7) submandibuler bölge lokalizasyonunun olduğu görüldü(Tablo 11).

Tablo 11. Tüm LAP olgularının bölgelere göre dağılımı

LAP bölgesi	N	%
Servikal	188	%46,65
Servikal+Submandibuler	73	%18,11
Submandibuler	43	%10,7
Aksiller	11	%2,73
Pre-postaurikuler	9	%2,23
Servikal+İngiunal	7	%1,74
Oksipital	7	%1,74
Servikal+Submandibuler+pre-postaurikuler	6	%1,5
Servikal+pre-postaurikuler	6	%1,5
İngiunal	5	%1,2
Mezenter lap	5	%1,2
Servikal+mediastenal lap	4	%1,0
Servikal+Submandibuler+Oksipital	4	%1,0
Servikal+Submandibuler+İngiunal	4	%1,0
Servikal+Submandibuler+submental	3	%0,7
Supraklavikuler	3	%0,7
Servikal+submental	2	%0,5
Servikal+Oksipital	2	%0,5
Servikal+mezenter	2	%0,5
Submandibuler+pre-postaurikuler	2	%0,5
Servikal+Submandibuler+Oksipital+pre-postaurikuler	1	%0,25
Servikal+Submandibuler+Supraklavikuler	1	%0,25

Servikal+Submandibuler+Aksiller+İngiunal+mediastenal	1	%0,25
Servikal+Submandibuler+mezenter	1	%0,25
Servikal+Oksipital+İngiunal	1	%0,25
Servikal+pre-postaurikuler+mediastenal lap	1	%0,25
Servikal+pre-postaurikuler+İngiunal	1	%0,25
Servikal+Supraklavikuler	1	%0,25
Servikal+Supraklavikuler+mezenter lap	1	%0,25
Servikal+Aksiller	1	%0,25
Epitoklear	1	%0,25
Submandibuler+Aksiller+İngiunal	1	%0,25
Submandibuler+İngiunal	1	%0,25
Submental+Aksiller	1	%0,25
Supraklavikuler+Aksiller+mediastenal lap	1	%0,25
Supraklavikuler+mezenter lap	1	%0,25
İngiunal+mezenter lap	1	%0,25

Olgular lenf bezlerinin boyutu açısından değerlendirildiğinde fizik muayenede 1,5cm'den küçük 298'i benign ve 5'i malign toplamda 303(%76,9), 1,5-2,0 cm arasında hepsi benign gruptan 71(%18,0), 2,0-3,0 cm arasında 10'u benign 1'i malign gruptan toplamda 11(%2,8), 3,0 cm'den büyük hepsi benign gruptan 9 (%2,3) olgu saptandı. US görüntüleme ile değerlendirdiğinde ise 1,5cm'den küçük 24'ü benign 1'i malign gruptan toplamda 25(%12,2) 1,5- 2,0 cm arasında 54'ü benign, 1'i malign gruptan toplamda 55(%26,8), 2,0-3,0 cm arasında 92'i benign 1'malign gruptan toplamda 93(%45,4), 3,0 cm'den büyük 31'i benign, 1'i malign gruptan toplamda 32 (%15,6) olgu saptandı(Tablo 12,13).

Tablo 12.Fizik muayenede LAP boyutları dağılımı

Fizik muayenede LAP boyutu	N (%)		
	Benign	Malign	Genel
<1,5cm	298 (%76,8)	5 (%83,3)	303 (%76,9)
1,5-2cm	71 (%18,3)	0 (%0)	71 (%18,0)
2-3cm	10 (%2,6)	1 (%16,7)	11 (%2,8)
>3cm	9 (%2,3)	0 (%0,0)	9 (%2,3)

Tablo 13.USG'de saptanan LAP boyutlarının dağılımı

USG'de LAP boyutu	N (%)		
	Benign	Malign	Genel
<1,5cm	24 (%11,9)	1 (%25,0)	25 (%12,2)
1,5-2cm	54 (%26,9)	1 (%25,0)	55 (%26,8)
2-3cm	92 (%45,8)	1 (%25,0)	93 (%45,4)
>3cm	31 (%15,4)	1 (%25,0)	32 (%15,6)

403 olgunun 205'ine(%50,86) bölgesel USG, 42'sine(%10,4) batın USG görüntülemesi yapılmıştı. 13 olguya (%3,2) BT veya MR çekilmişti (Tablo 14). 59 olguya (%14,64) PAAG çekilmiş, 7'si(%11,9) patolojik olarak değerlendirilmişti (Tablo 15).

Tablo 14.LAP olgularında radyolojik değerdendirmerin oranları

Radyoloji tetkik	n	N=403 %100
PAAG	59	%14,64
Lokal USG	205	%50,86
Batın USG	42	%10,4
BT/MRG	13	%3,2

Tablo 15.PAAG değerdendirmerin oranları

PAAG	Genel		Benign		Malign	
	N	%	N	%	N	%
Normal	52	%88,1	51	%92,7	1	%25
Patolojik	7	%11,9	4	%7,3	3	%75

208 olguda yapılan ultrasonografik görüntülemde 194 olgu (%93,3) yağlı hilusları seçilen, 14 olgu (%6,7) yağlı hilusları seçilmeyen olarak değerdendirilmiştir (Tablo 16). 14 olgunun 5'i(%35,7) malign, 9'u(%64,3) benign LAP grubunda yer almıştır. Malignite tanısı alan 6 hastanın birinde LAP USG yapılmadan doğrudan MR görüntüleme yapılmış, nazofarenks karsinomu tanısı almıştır. Benign gruptaki hastalardan birine Kikuchi Fujimota hastalığı tanısı konulmuştur. 3 olgu sonraki izlemelerine gelmemiştir. 2 olgu çocuk hematoloji onkoloji bölümü kontrol izlemlerinde normal değerdendirerek takipten çıkarılmıştır. 1 olguda BT görüntülemde nekrotik boyun absesi görölerek ameliyat önerilse de hasta kendi isteğiyle başka hastaneye gitmiş ve izlemi yapılamamıştır. 1 olguda ise kontrol USG' de yağlı hilus seçilemese de tedavi sonrası lenf bezlerinde küçölme olması ve birkaç aylık izleminde genel durumunun normal olması, herhangi bir şikayet ve bulgunun olmaması üzerine takipten çıkarılmıştır (Tablo16).

Tablo 16.USG'de lenf bezi hiluslarının değerdendirme

Yağlı hilusları seçilen	194	%93,3
Yağlı hilusları seçilmeyen	14	%6,7
Toplam	208	%100

12 olguda (%3,0) lenf bezi biyopsisi yapılmış, 3 olguda reaktif lenfadenopati, 1 olguda miks tip hücre infiltrasyonu yağ nekrozu, 1 olguda nekrotizan granülomatoz TBC lenfadeniti, 1 olguda Kikushi Fujimota, 1 olguda akut lenfoblastik lenfoma, 1 olguda T hücreli lenfoma, 1 olguda anaplastik büyük B hücreli lenfoma, 1 olguda Burkitt lenfoma, 1 olguda Hodgkin lenfoma, 1 olguda nazofarenks karsinomu metastazı şeklinde 6 olguda (%50) benign, 6 olguda da (%50) malign nedenler saptanmıştır (Tablo 17).

Tablo 17.Lenf bezi biyopsi sonuçları

Biyopsi tanıları	n (%)
Reaktif lenfadenopati	3(%25)
Miks tip hücre infiltrasyonu yağ nekrozu	1(%8,35)
Nekrotizan granülomatoz TBC lenfadeniti	1(%8,35)
Kikushi Fujimota	1(%8,35)
Akut lenfoblastik lenfoma	1(%8,35)
Hodgkin lenfoma	1(%8,35)
T hücreli lenfoma	1(%8,35)
Anaplastik büyük B hücreli lenfoma	1(%8,35)
Burkitt lenfoma	1(%8,35)
Nazofarenks karsinomu metastaz	1(%8,35)
Toplam:	12(%100)

Fizik muayene bulgularından ateş, iştahsızlık, halsizlik, ağrı, şişlik, LAP'ın kıvamı (sert veya yumuşak) ve hareketliliği araştırıldı. 403 olgunun 44'ünde(%10,9) ateş, 60 olguda (%14,9) halsizlik, 99 (%24,6) olguda iştahsızlık, 59(%14,6) olguda ağrı, 97(%24,1) olguda şişlik, 5 (%1,2) olguda kızarıklık vardı. 400 olgu kaydı üzerinden 15 olguda (%3,8) lenf bezinin sert olduğu görüldü (Tablo18).

Tablo 18.LAP olgularının fizik muayene bulgularının dağılımı

		n /N ; %		
		Genel	Benign	Malign
LAP bölgesinde şişlik		305/402; %75,9	299/396; %75,5	6/6; %100
LAP ağrısı		59/403; %14,6	57/397; %14,4	2/6; %33,3
LAP bölgesinde kızarıklık		5/403; %1,2	5/397; %1,3	0/6; %0
Ateş		44/403; %10,9	42/397; %10,6	2/6; %33,3
İştahsızlık		50/403; %12,4	46/397; %11,6	4/6; %66,7
LAP	Yumuşak	387/400; %96,75	385/394; %97,7	2/6; %33,3
	Sert	13/400; %3,25	9/394; %2,3	4/6; %66,7
	Hareketli	389/400; %97,25	385/394; %97,7	4/6; %66,7
	Hareketsiz	11/400; %2,75	9/394; %2,3	2/6; %33,3

Toplamda 1'i malign, 4'ü benign olan 5 (%1,26) olguda hepatomegali, 6'ı benign 1'i malign olan 7(%1,7) olguda splenomegali saptandı. (Tablo 19)

Tablo 19.LAP olgularında HM, SM değerlendirmesi

		Benign		Malign		Genel	
HM	Var	4	%1	1	%16,7	5	%1,26
	Yok	393	%99	5	%83,3	398	%98,74
SM	Var	6	%1,5	1	%16,7	7	%1,7
	Yok	391	%98,5	5	%83,3	396	%98,3

Olgulardan istenen laboratuvar tetkiklerin sonucunda 103(%25,6) olguda anemi 39(% 9,9) olguda lökositoz, 2 (%0,5) olguda lökopeni, 19(%4,7) olguda nötropeni 24 (%6,0) olguda nötrofili, 36 olguda (%8,9) lenfopeni, 7(%1,7) olguda lenfositoz, 48 (%11,9) olguda trombositoz, 8 (%2,0) olguda trombositopeni, 187(%46,4) olguda CRP yüksekliği saptandı (Tablo 20).

Tablo 20.LAP olgularında laboratuvar sonuçlarının dağılımı

		Benign		Malign		Genel	
Lökositoz	Lökopeni	2	%0,5	0	%0	2	%0,5
	Normal	358	%90,2	4	%57,1	362	%89,6
	Lökositoz	37	%9,3	2	%42,9	39	%9,9
Hgb	Normal	299	%75,3	1	%16,7	300	%74,4
	Anemik	98	%24,7	5	%83,3	103	%25,6
PLT	Trombositopeni	6	%1,5	2	%33,3	8	2,0%
	Normal	344	%86,6	3	%50	347	%86,1
	Trombositoz	47	%11,9	1	%16,7	48	%11,9
MPV	MPV<7,8	334	%84,3	5	%83,3	339	%84,3
	Normal	60	%15,2	1	%16,7	61	%15,2
	MPV>11	2	%0,5	0	%0	2	%0,5
ESR	Normal	350	%88,2	4	%66,7	354	%87,8
	Yüksek	47	%11,8	2	%33,3	49	%12,2
CRP	Normal	211	%53,2	5	%83,3	216	%53,6
	Yüksek	186	%46,8	1	%16,7	187	%46,4
ALT	Normal	227	%93,0	6	%100	233	%93,2
	Yüksek	17	%7,0	0	%0	17	%6,8
AST	Normal	194	%84,4	5	%83,3	199	%84,3
	Yüksek	36	%15,6	1	%16,7	37	%15,7
LDH	Normal	272	%85,5	3	%50	275	%84,9

	Yüksek	46	%14,5	3	%50	49	%15,1
Nötrofil	Nötropeni	19	%4,8	0	%0	19	%4,7
	Normal	356	%89,7	4	%66,7	360	%89,3
	Nötrofili	22	%5,5	2	%33,3	24	%6,0
Lenfosit	Lenfopeni	34	%8,6	2	%33,3	36	%9
	Normal	356	%85,9	4	%66,7	360	%89,5
	Lenfositoz	6	%1,5	0	%0	6	%1,5
NLO	Düşük	111	%28,1	2	%33,3	113	%28,1
	Normal	264	66,6%	4	%66,7	268	%66,7
	Yüksek	21	5,3%	0	%0	21	%5,2

Olguların sadece 2'si benign 1'i malign olmak üzere 3'ünde(%0,9) ürik asit yüksekliği görüldü (Tablo 21).

Tablo 21.LAP olgularında ürik asit değerlendirilmesi

Ürik asit		ort±ss (min-maks) 3,68±1,02 (1-10,4)					
		Benign		Malign		Genel	
Ürik asit	Normal	328	%99,4	5	%83,3	333	%99,1
	Yüksek	2	%0,6	1	%16,7	3	%0,9

34 olguda bakılan CMV serolojisinin 7'si(%20,6) pozitif, 84 olguda bakılan EBV serolojisinin 17'si (%20,24), 20 Parvovirus serolojisinden sadece 1(%5)'i, 6 mikoplazma serolojisinden de sadece 1'i pozitif. 11 olguda kabakulak serolojisi araştırılmış ve 3 olguda pozitif sonuçlanmıştı. Bartonella hensalea 1 olguda bakılmış ve pozitif bulunmuştu. Diğer bulgular tabloda belirtilmiştir. 4 olguda Tüberkulin deri testi yapılmış olup 1'i pozitif. A gurubu beta hemolitik streptokok lateks yöntemle bakılan 14 olgunun sadece 2'sinde pozitif bulunmuştu. Brucella şüphesiyle 2 olgu araştırılmış, her ikisi de negatif sonuçlanmıştı (Tablo22,23).

Tablo 22.LAP olgularında spesifik olarak saptanabilen nedenlerin dağılımı

	Bakılan sayı N	Pozitif sonuç n; %
EBV	84	17; %48,6
Parvovirus	20	1; %2,85
CMV	34	7; %20
Mikoplazma	6	1; %2,85
Kabakulak	11	3; %8,6
AGBHS	14	2; %5,7
Rubella	2	2; %5,7
B.henselea	1	1 ;%2,85
TBC	4	1;%2,85

Tablo 23.Etkene yönelik tetkik istenen olgularda laboratuvar sonuçları

AGBHS	Pozitif	2	%14,3
	Negatif	12	%85,7
EBV VCA IgM	Pozitif	17	%21,4
	Negatif	66	%79,6
EBV VCA IgG	Pozitif	14	%63,6
	Negatif	8	%36,4
Parvovirus IgM	Pozitif	1	%5
	Negatif	19	%95
Parvovirus IgG	Pozitif	0	%0
	Negatif	2	%100
Anti-CMV IgM	Pozitif	2	%5,9

	Negatif	32	%94,1
Anti-CMV IgG	Pozitif	6	%66,7
	Negatif	3	%33,3
Rubeola IgM	Pozitif	0	% 0
	Negatif	1	%100
Anti-Rubella IgM	Pozitif	2	%100
	Negatif	0	%0
Anti-Rubella IgG	Pozitif	1	%100
	Negatif	0	%0
HSV tip1 IgM	Pozitif	0	%0
	Negatif	2	%100
HSV tip1 IgG	Pozitif	0	%0
	Negatif	1	%100
HSV tip2 IgM	Pozitif	0	%0
	Negatif	2	%100
HSV tip2 Ig G	Pozitif	0	%0
	Negatif	1	%100
Brucella IgM	Pozitif	0	%0
	Negatif	2	%100
Anti-Toxoplazma IgM	Pozitif	0	%0
	Negatif	8	%100
Kabakulak IgM	Pozitif	3	%27,3
	Negatif	8	%72,7
Kabakulak Ig G	Pozitif	3	%75
	Negatif	1	%25

Anti HIV	Pozitif	0	%0
	Negatif	6	%100
Mikoplazma IgM	Pozitif	1	%16,7
	Negatif	5	%83,3
B.henselae IgM	Pozitif	0	%0
	Negatif	1	%100
B.henselae IgG	Pozitif	1	%100
	Negatif	0	%0
PPD	Pozitif	1	%25
	Negatif	3	%75

Malignite tanısı alan 6 olgu (%1,5) değerlendirildiğinde 1 akut lenfoblastik lenfoma, 1 Hodgkin lenfoma, 1 Burkitt lenfoma, 1 T-hücreli lenfoma, 1 anaplastik büyük B hücreli lenfoma, 1 nazofarenks karsinomu metastazı olmak üzere olguların dağıldığı görüldü (Tablo 24).

Tablo 24.Malign tanılı olguların dağılımı

	n(%)
Akut lenfoblastik lenfoma	1 (%16,65)
T hücreli lenfoma	1 (%16,65)
Burkitt lenfoma	1 (%16,65)
Anaplastik büyük B hücreli lenfoma	1 (%16,65)
Hodgkin lenfoma	1 (%16,65)
Nazofarenks karsinom metastazı	1 (%16,65)
Toplam	6

85 olguda periferik kan yaymasına bakıldı. 2(%2,4) olguda atipik hücre, 29 (%34,1) olguda Downey hücresi, 20(%23,5) olguda toksik granülasyon olarak toplamda 45 olguda patolojik periferik yayma sonucu görüldü. 40 olguda (%47,1) ise periferik kan yayması normal olarak değerlendirildi(Tablo25).

Tablo 25.Olguların periferik kan yayması sonuçları

Toplam PY değerlendirmesi	N:85
Normal n (%)	40(%47)
Toksik granulasyon n (%)	20 (%23,5)
Downey hücresi n (%)	29(%34,1)
Atipik hücre n (%)	2(%2,4)

403 olgunun 180(%44,7)'i antibiyotik tedavisi almıştı. Antibiyotik tedavisi alanların 134'ünün(%33,3) tedavi süresi en fazla 1 hafta sürmüştü. Bu grup araştırmadaki 403 olgunun %33,3'ünü oluşturmaktaydı. 180 olgu arasında 1 haftadan uzun bir süre antibiyotik tedavisi almış 46 olgu (%25,6), toplam araştırma olgularının %11,4'ünü oluşturmaktaydı (Tablo 26).

Tablo 26.Antibiyotik kullanımına göre LAP olgularının dağılımı

		Benign		Malign		Genel	
Antibiyotik tedavisi	<1 hafta almış	133	%33,6	1	%16,7	134	%33,3
	>1hafta almış	44	%10,9	2	%33,3	46	%11,4
	Almayanlar	220	%55,5	3	%50	223	%55,3

1 olgu apseleşmiş lenf nodu olarak değerlendirilerek cerrahi drenaj yapılmıştı.

Uygulanan ki-kare testi sonucunda, nötrofil-lenfosit oranları (NLO) ile ateş, akut/kronik olma durumu, PLT, bölgesel/yaygın olma, benign/malign olma durumu ve LAP boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmamaktayken ($p>0,05$), NLO ile lökosit, CRP, ESR, antibiyotik tedavisi alma ve enfeksiyon kaynaklı /enfeksiyon dışı nedene bağlı olma durumları arasında

istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmaktaydı($p<0,05$). Buna göre, NLO yüksek olanların lökosit değerinin yüksek olma oranı, NLO düşük ya da normal olanlara göre daha yüksekti. NLO yüksek olanların CRP değerinin yüksek olma oranı NLO düşük ya da normal olanlara göre daha yüksekti. NLO yüksek olanların ESR değerinin yüksek olma oranı NLO düşük ya da normal olanlara göre daha fazlaydı. NLO yüksek olanların antibiyotik kullanma ve 1 haftadan daha fazla kullanma oranı NLO düşük ya da normal olanlara göre daha yüksekti. NLO yüksek olanlarda enfeksiyon kaynaklı LAP olma, NLO düşük ya da normal olanlara göre daha fazlaydı($p=0,002$). NLO ile klinik ve laboratuvar özellikler arasındaki ilişki tabloda özetlenmiştir (Tablo 27).

Tablo 27.Klinik ve laboratuvar özelliklerin NLO ile ilişkisi

		NLO			p
		Düşük n; %	Normal n; %	Yüksek n ;%	
Ateş	Var	11 ; %9,7	29; %10,8	4; %19	0,452
	Yok	102; %90,3	239; %89,2	17; %81	
LAP süresi	Akut	81; %71,7	205; %76,5	18; %85,7	0,329
	Kronik	32; %28,3	63; %23,5	3; %14,3	
WBC	Lökopeni	1; %0,9	1; %0,4	0; %0	0,000*
	Normal	104; %92	247; %92,2	9; %42,9	
	Lökositoz	8; %7,1	20; %7,5	12; %57,1	
CRP	Normal	71; %62,8	141; %52,6	4; %19	0,001*
	Yüksek	42; %37,2	127; %47,4	17; %81	
ESR	Normal	105; %92,9	236; %88,1	12; %57,1	0,000*
	Yüksek	8; %7,1	32; %11,9	9; %42,9	
PLT	Trombositopeni	1; %0,9	7; %2,6	0; %0	0,314
	Normal	100; %88,5	231; %86,2	16; %76,2	
	Trombositoz	12; %10,6	30; %11,2	5; %23,8	
Antibiyotik	<1hafta	34; %30,1	92; %34,3	8; %38,1	0,000*

tedavisi	>1hafta	7; %6,2	30; %11,2	9; %42,9	
	Hayır	72; %63,7	146; %54,5	4; %19	
LAP yerleşimi	Bölgesel	74; %65,5	184; %68,9	13; %65	0,779
	Yaygın	39; %34,5	83; %31,1	7; %35	
Benign LAP		111; %99,1	263; %98,1	21; %100	0,820
Malign LAP		1; %0,9	5; %1,9	0; %0	
Enfeksiyöz nedenli LAP		54; %48,6	100; %38	2; %9,5	0,002
Enfeksiyon dışı nedenli LAP		57; %51,4	163; %62	19; %90,5	
Lenf bezi boyutu	<1,5cm	85; %75,9	202; %77,1	15; %78,9	0,983
	1,5-2cm	21; %18,8	47; %17,9	3; %15,8	
	2-3cm	3; %2,7	7; %2,7	1; %5,3	
	>3cm	3; %2,7	6; %2,3	0; %0	

Uygulanan ki kare testi sonucunda, MPV durumları ile ateş, akut/kronik olma durumu, lökosit, CRP, ESR, PLT, antibiyotik tedavisi alması, bölgesel/yaygın olma durumu, benign/malign olma durumu, enfeksiyon/non-enfeksiyon olma durumu ve LAP boyutu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmadı ($p>0,05$).

Tablo 28.Bulgu ve laboratuvar sonuçların MPV ile ilişkisi

		MPV			P
		<7,8	7,8-11	>11	
		Düşük n; %	Normal n; %	Yüksek n ;%	
Ateş	Var	39 ; %11,5	4; %6,6	1; %50	0,109
	Yok	301; %88,5	57; %93,4	1; %50	
LAP süresi	Akut	263; %77,4	40; %65,6	1; %50	0,102

	Kronik	77; %22,6	21; %34,4	1; %50	
WBC	Lökopeni	2; %0,6	0; %0	0; %0	0,181
	Normal	299; %87,9	60; %98,4	2; %100	
	Lökositoz	39; %11,5	1; %1,6	02; %0	
CRP	Normal	184; %54,1	32; %52,5	0; %0	0,304
	Yüksek	156; %45,9	29; %47,5	2; %100	
ESR	Normal	295; %86,8	57; %93,4	2; %100	0,296
	Yüksek	45; %13,2	4; %6,6	0; %0	
PLT	Trombositopeni	6; %1,8	2; %3,3	0; %0	0,087
	Normal	289; %85	57; %93,4	1; %50	
	Trombositoz	45; %13,2	2; %3,3	1; %50	
Antibiyotik tedavisi	<1hafta	112; %32,9	21; %34,4	1; %50	0,112
	>1hafta	45; %13,2	1; %1,6	0; %09	
	Hayır	183; %53,8	39; %63,9	1; %50	
LAP yerleşimi	Bölgesel	229; %67,8	41; %67,2	1; %50	0,865
	Yaygın	109; %32,2	20; %32,8	1; %50	
Benign LAP		335; %98,5	60; %98,4	2; %100	0,980
Malign LAP		5; %1,5	1; %1,6	0; %0	
Enfeksiyöz nedenli LAP		133; %39,8	23; %38,3	0; %0	0,508
Enfeksiyon dışı nedenli LAP		201; %60,2	37; %61,7	2; %100	
Lenf bezi boyutu	<1,5cm	255; %76,8	46; %76,7	2; %100	0,773
	1,5-2cm	61; %18,4	10; %16,7	0; %0	
	2-3cm	10; %3	1; %1,7	0; %0	
	>3cm	6; %1,8	3; %5	0; %0	

Uygulanan ki kare testi sonucunda, enfeksiyon durumları ile cinsiyet, yaş, akut/kronik durum, bölgesel/yaygın durumu, LAP boyutu, LAP kıvamı (yumuşak/sert) hareketlilik anemi, MPV, ALT, AST, LDH, lenfosit, periferik yayma, PAAG normal/patolojik ve USG durumları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmamakta iken ($p>0,05$) enfeksiyon durumu ile PLT , ESR , nötrofil , NLO ve antibiyotik tedavi durumu arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede bir ilişki bulunmaktadır ($p<0,05$). Enfeksiyon olanlarda trombositoz olma oranı enfeksiyon olmayanlara göre daha yüksektir. Enfeksiyon olanlarda ESR yüksek olma oranı enfeksiyon olmayanlara göre daha yüksektir. Enfeksiyon olanlarda nötrofili olma oranı enfeksiyon olmayanlara göre daha yüksektir. Enfeksiyon olanlarda NLO değerinin yüksek olma oranı enfeksiyon olmayanlara göre daha yüksektir.

Tablo 29.Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı LAP grubunun demografik ve klinik özelliklerinin karşılaştırması

		Enfeksiyon dışı n; %	Enfeksiyo n; %	p
Yaş(ay) ort±ss (min-maks)		72,65±51,76 (6-210)	73,93±44,86 (3-198)	0,329
Cinsiyet	Erkek	96; %61,5	156; %65	0,484
	Kadın	60; %38,5	84; %35	
LAP süresi	Akut	120; %76,9	178; %74,2	0,535
	Kronik	36; %23,1	62; %25,8	
LAP yerleşimi	Bölgesel	98; %63,2	170; %71,1	0,100
	Yaygın	57; %36,8	69; %28,9	
LAP kıvamı	Yumuşak	154; %98,7	230; %97	0,278
	Sert	2; %1,3	7; %3	
LAP mobilitesi	Hareketli	153; %98,1	231; %97,5	0,693
	Hareketsiz	3; %1,9	6; %2,5	
Fizik muayenede	<1,5cm	125; %80,6	173; %74,6	0,062
	1,5-2cm	28; %18,1	42; %18,1	

lenf bezi boyutu	2-3cm	1; %0,6	9; %3,9	
	>3cm	1; %0,6	8; %3,4	
Antibiyotik tedavisi	<1hafta	43; %27,6	90; %37,5	0,038*
	>1hafta	14; %9	29; %12,1	
	Hayır	99; %63,5	121; %50,4	

Tablo 30.Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı LAP grubunun laboratuvar ve radyolojik sonuçlarının karşılaştırması

		Enfeksiyon dışı n; %	Enfeksiyon n; %	P
Hemoglobin	Normal	123; %78,8	176; %73,3	0,213
	Anemik	33; %1,9	64; %26,7	
PLT	Trombositopeni	2; %1,3	4; %1,7	0,009*
	Normal	145; %92,9	198; %82,5	
	Trombositoz	9; %5,8	38; %15,8	
MPV	<7,8	133; %85,3	201; %83,8	0,508
	Normal	23; %14,7	37; %15,4	
	>11	0; %0	2; %0,8	
ESR	Normal	149; %95,5	201; %83,8	0,000*
	Yüksek	7; %4,5	39; %16,3	
ALT	Normal	100; %95,2	127; %84,2	0,240
	Yüksek	5; %4,8	12; %8,6	
AST	Normal	84; %85,7	112; %84,2	0,753
	Yüksek	14; %14,3	21; %15,8	
LDH:	Normal	111; %90,2	161; %82,6	0,058
	Yüksek	12; %9,8	34; %17,4	
Nötrofil	Nötropeni	9; %5,8	10; %4,2	0,000*
	Normal	147; %94,2	207; %86,3	
	Nötrofili	0; %0	23; %9,6	
Lenfosit	Lenfopeni	16; %10,3	20; %8,3	0,778
	Normal	138; %88,5	216; %90	
	Lenfositoz	2; %1,3	4; %1,7	
NLO	Düşük	54; %34,6	57; %23,8	0,002*
	Normal	100; %64,1	163; %68,2	
	Yüksek	2; %1,3	19; %7,9	
Periferik kan yayması	Normal	6; %60	31; %44,3	0,351
	Patolojik	4; %40	39; %55,7	
PA akc.grafisi	Normal	10; %100	41; %91,1	0,328
	Patolojik	0; %0	4; %8,9	
USG’de lenf bezi boyutu	<1,5cm	9; %10,5	15; %13	0,298
	1,5-2cm	24; %27,9	30; %26,1	
	2-3cm	44; %51,2	48; %41,8	
	>3cm	9; %10,5	22; %19,1	

5. TARTIŞMA

Çocukluk çağı lenf bezi büyümesi veya lenfadenopati sık bir hastane başvuru şikayeti ve fizik muayene bulgusu olup genellikle benign nedenli olsa da malign hastalıkların da bulgusu, habercisi olabilir. Bu yüzden, olası bir malign hastalığın erken zamanda tanı ve tedavi alması, benign nedenler için ise gereksiz tetkikler ve tedavilerle ortaya çıkabilecek maddi ve psikolojik yükün ortadan kaldırılması için hastanın öyküsünü, fizik muayene ve laboratuvar bulgularını iyi yorumlamak, hangi hastada tetkik isteyeceğini, bu tetkikleri nasıl yorumlayacağını bilmek çok önemlidir.

Çalışmamızda 2019 yılının Ocak ayından Aralık ayına kadar BezmiAlem Vakıf Üniversitesi Hastanesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları polikliniklerine lenf bezinde büyüme şikayeti ile başvurmuş veya lenfadenopati bulgusu saptanarak lenfadenopati tanısı girilmiş 404 olgu değerlendirildi. 1 olguda brankiyal kleft kisti saptanması üzerine çalışmaya alınan 403 lenfadenopati olgusunun öykü, fizik muayene, laboratuvar ve radyolojik tetkik sonuçları değerlendirildi. Hastaların 256'sı(%63,5) erkek, 147'si (%36,5) kız olup yaşları 3 ay ile 17,5 yıl arasında değişmekteydi ve ortalaması $6,08 \pm 3,96$ yıldır. Enfeksiyöz LAP grubunun %65'si(156) erkek, %35(84) 'inin kız olduğu, yaş ortalamasının 6,16 yıl olduğu saptandı. Erkek kadın oranı E/K:1,74'di. Enfeksiyon dışı LAP grubunun ise %61,5 (96) erkek, %38,5 (60) kız olduğu saptandı. Enfeksiyon dışı LAP grubunun yaş ortalaması 6,05 yıldır. Gaziantep Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi kliniğinin 1700 olguyla yaptığı araştırmada LAP olgularının %59'u erkek, %41'i kız olarak bulunmuştur. Spesifik etiyoloji bulunamayan hastaların yüzdesi %70,88'dir. Öksüz ve arkadaşlarının 192 LAP olgusu üzerinde yaptığı araştırmada olguların %64,5'i erkek, %35,5'i kızdı. Ortalama yaş 7,45 yıl ve E/K oranı 1,68'di [258]. Literatüre baktığımızda da LAP olgularında erkek sayısı kızlara göre fazlaydı. Çalışmamızda erkek kız oranı , ortalama yaş dağılımı literatürle uyumluydu [259, 260]. Çalışmamızda enfeksiyöz ve enfeksiyon dışı grupları arasında erkek, kız ve yaş ortalaması değerlendirilmesinde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı.

Olgularımızın başvuru şikayetleri ve fizik muayenelerinde genel olarak saptanan en sık bulgunun %75,9 ile şişlik olduğu görülmüştür. Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı gruplarının her ikisi için de en sık şişlik görülmekte olup gruplar arasında anlamlı

fark bulunamamıştır. Öksüz ve arkadaşlarının 203 LAP'lı hasta ile, Gupta ve arkadaşlarının 200 servikal LAP'lı hastada yaptığı araştırmalarda da şişlik sırasıyla %78,64 ve %60 ile en sık görülen şikayet veya fizik muayene bulgusu olmuştur[258, 259]. Çalışmamızdaki şişliğin en sık fizik muayene bulgusu olarak görülmesi literatürle uyumluydu[261].

Çalışmamızda olguları lenfadenopatinin süresine göre değerlendirdiğimizde genel olarak olguların %75,4'ü (304) 4 haftanın altında olup akut, %24,6(99) olguda ise 4 haftanın üzerinde bir süreçle kronik LAP olarak değerlendirildi. Enfeksiyöz LAP grubunda bu oranlar sırasıyla %74,2(178) ve %25,8(62), enfeksiyon dışı LAP grubunda ise %76,9(120) ve %23,1(36) olup anlamlı bir fark olmadığı görüldü(p=0,535). Oğuz ve arkadaşlarının 457 periferik LAP olgusu ile yaptığı çalışmada 218(%47,7) olgu akut LAP olarak değerlendirilmiştir. Venturini ve arkadaşlarının 322 LAP olgusu ile yaptıkları çalışmada, <2 haftalık seyir akut, 2-6 hafta subakut, >6 haftalık seyir kronik LAP olarak değerlendirilmiş ve olguların 144(%44,1)'ünün akut, 180(%55,9) olgunun ise kronik LAP olduğu gösterilmiştir [262]. Gaziantep Çocuk Hastalıkları ve Çocuk Cerrahisi kliniğinin 1700 çocukla yaptığı araştırmada LAP olgularının %62(1054)'si <4 haftalık klinik seyir ile akut, %38(646)'i kronik LAP olarak değerlendirilmiştir. LAP 'nin süresi uzadıkça malignite ihtimalinin arttığı klasik bir literatür bilgisidir. Enfeksiyöz veya reaktif LAP'lar kısa sürelidir. Çalışmamızda akut LAP olgularının oranı %75,4 ile literatüre göre daha yüksek saptandı[37, 56]. Bu yüksek oranın çalışmamızdaki benign olguların fazlalığı ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Yaris ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %52'sinde bölgesel, %48'inde yaygın, Oğuz ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %42,2'sinde bölgesel, %57,8'inde yaygın, Kumral ve arkadaşlarının çalışmasında ise olguların %60,5'inde bölgesel, %39,5'inde yaygın lenfadenopati saptanmıştır. Literatürdeki çalışmalarda bölgesel LAP olan olgularda en sık yerleşim yerinin servikal bölge, yaygın LAP olgularında ise servikal ve submandibuler bölge olduğu görülmüştür[37, 55, 56]. Bizim çalışmamızda tüm olguların %68'i bölgesel %32'i yaygın LAP idi. Bu oran malign olgularda %50-%50 şeklinde olup literatürle uyumlu idi. Hem bölgesel LAP olgularında servikal, hem de yaygın LAP olgularında servikal ve submandibuler bölge birlikteliğinin en sık görülmesi de literatürle uyumluydu[37, 55, 56]. Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı LAP grupları arasında bölgesel ve yaygın olma

durumu açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir. Ancak malign olgularda yaygın LAP oranının daha yüksek olduğu görüldü.

Çorapçioğlu ve arkadaşlarının %47,7'si malign hastalık tanılı 155 olgu üzerinden yaptıkları bir çalışmada malign hastalıklı olguların %28,5'inde lenf nodu sert veya lastik kıvamında, benign olguların ise %5,2'inde sert ve lastik kıvamındaydı[263] . Oğuz ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %29,3'ünde sert ve fikse LAP saptanmış[37]. Köksal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LAPların %89'unun hareketli olduğu görülmüştür[264]. Çalışmamızda dosyada bu konu ile veri olan 400 LAP olgusunun 13'ünde yani %3,25'inde lenf nodu sert, 11'inde(%2,75) lenf nodu hareketsizdi. Lenf nodunun sert olma oranı benign olgularda %2,3 iken (9/394) malignite tanısı alan 6 olguda %66,7 (4/6) idi. Sert olarak tanımlanan lenf bezlerinde malign hastalık tanısı alma belirgin yüksekti. 400 olgu üzerinden hareketsiz olarak tanımlanan toplam 11(%2,75) olgunun 9'u benign, 2'si malign hastalık saptananlardaydı. Oranlandığı zaman benign olguların %2,3'ünde(9/394), malign olguların %33,7'sinde(2/6) bu hareketsiz LAPların kümелendiği görüldü. Hareketsizlik ve sertlik oranlarına bakıldığında literatürde de olduğu gibi malign grupta daha fazlaydı ancak malign hasta sayımızın yalnızca 6 olması çalışmamızın sınırlayıcı yönüydü. Ayrıca sert ve hareketsiz LAPların oran olarak yukarıda bahsedilen çalışmalara göre daha düşük olmasının olgularımızın büyük çoğunluğunun benign olması ile ilişkili olabileceğini düşünüyoruz[263, 264]. Ayrıca enfeksiyon kaynaklı ve enfeksiyon dışı iki grup arasında LAP kıvamı ve mobilitesi karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı (p: 0,278 , 0,693).

Sistemik semptom ve bulgulara bakıldığında hastalarımızın 44(%10,9)'ünde tanı anında ateş, 59(%14,6)'unda ağrılı LAP, 5(%1,2)'inde LAP bölgesinde kızarıklık, 60(%14,9)'unda halsizlik, 99(%24,6)'unda iştahsızlık vardı. Kan'ın çalışmasında olguların %21,6'sında ateş vardı [265]. Çorapçioğlu'nun yaptığı çalışmada olguların %11,6'sında ateş görülmüştü. Yavuz ve arkadaşlarının 172 olgu üzerinden yaptığı araştırmada kızarıklık ve ısı artışı %17, ağrı ve hassasiyet ise %16 olarak saptanmıştı[264]. Çalışmamızdaki oranlar literatürle uyumluydu.

Çalışmamızda fizik muayenede benign LAPların %76,8 'i <1,5cm, %18,3'ü 1,5-2 cm %2,6'sı 2-3cm, %2,3'ü >3cm çapında idi. USG'de ise durum sırasıyla %11,9, %26,9, %45,8 ve %15,4 olarak saptandı. Yani benign gruptakilerin de yarıdan fazlasının lenf bezi boyutunun 2 cm'den büyük olduğu görüldü. Malign grupta bu

oranlar USG’de toplam 4 olguda her bir grupta 1 olgu olmakla %25 oranda saptandı. Malign grubun fizik muayenesinde ise 6 hastadan 5(%83,3)’inin, lenf bezi boyutu <1,5cm idi, 1,5-2cm ve 2-3cm aralığında malign olgu görülmedi, 1 olgunun (%16,7) lenf bezi boyutu >3cm olarak değerlendirilmişti. Enfeksiyon ilişkili ve enfeksiyon dışı gruplarının USG ile ölçülen lenf bezi boyutları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunamadı. Oğuz ve arkadaşlarının çalışmasında olguların %21,9’unda lenf bezi çapı <1cm, %32,2’sinde 1-3cm, %46’sında ise >3cm olarak ölçülmüştü. Kumral ve arkadaşlarının çalışmasında benign grupta 1-3cm lenf bezi çapı %44,5 olarak saptandı. Albert ve arkadaşlarının çalışmasında <3cm çapında lenf bezi büyüklüğü olguları %78,9 idi[266]. Özyörük ve arkadaşlarının servikal LAP’larda yaptığı araştırmada lenf bezlerinin uzun aksının çapının 9(%9.6) hastada >3cm, diğer 85 (%90.4) hastada 1-3 cm arasında olduğu bulunmuştur[267]. Bazı literatür oranlarıyla çalışmamız oranları arasında uygunluk görölse de bazıları ile görülen uyumsuzluğun nedeninin referans alınan çap aralıklıkları ile ilişkili olabileceği düşünüldü. Olgun ve arkadaşlarının çalışmasında malign lenfadenopatisi olan hastaların %58,3’ü 3 cm’nin üzerinde lenf bezi çapına sahip olarak tespit edilmişti. Çalışmamızın bu bulgular açısından literatürle uyumlu olmamasının malign tanılı vakaların sayıca daha az olması ile ilgili olabileceği düşünüldü.

Kartal ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada benign LAP’ların %71,4’ünde geniş hilus, %23,8’de dar hilus seçilmiş, %4,8’de ise hilus seçilememiştir[268]. Vasallo ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada iyi huylu LAP’ların %58’inde geniş, %35’inde dar bir hilus görülmüş ve % 7’sinde hilus seçilememiştir[233]. Yağlı hilusları seçilemeyenlerin oranı literatürle uyumlu idi

Çalışmamızda USG yapılan 208 olgunun 14(%8,7)’ünde lenf bezlerinin yağlı hilusları seçilememiştir ve bu oran literatürle uyumluydu. 14 olgunun 5’i(%35,7) malign, 9’u(%64,3) benign LAP grubunda yer almaktaydı. Malignite tanısı alan 6 hastamızın birinde lenf bezi görüntülemesi USG yapılmadan doğrudan MR görüntüleme ile yapılmış, nazofarenks karsinomu tanısı konulmuştu. Yani US yapılan malign olgularımızın tamamında yağlı hilus seçilememiş, benign grubumuzda ise yağlı hilus seçilemeyen 9 olgu yer alıp bunlardan biri de Kikuchi Fujimota hastalığı tanısı almıştı. 3 olgu sonraki takiplerine gelmemiş, 2 olgu çocuk hematoloji onkoloji bölümü tarafından normal değerlendirilerek izlemiden çıkarılmış, 1 olgumuzda BT görüntülemeye nekrotik boyun absesi görülerek ameliyat önerilse

de hasta kendi isteğiyle başka hastaneye gitmiş ve takibi yapılamamıştı. 9 benign olgudan sonuncusunda ise kontrol USG’de yağlı hilus seçilememe durumu devam etse de tedavi sonrası lenf bezlerinde küçülme olması ve birkaç aylık takiplerinde genel durumunun iyi olması, herhangi bir şikayet ve bulgunun olmaması üzerine takipten çıkarılmıştı. Özetle çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak yağlı hilusun seçilememesi %100 malignite göstergesi olmamakla birlikte maligniteyi öngördüren, malign- benign ayırımında işimize yarayacak çok önemli bir radyolojik bulgu olarak karşımıza çıktı[234, 268].

Çalışma grubumuzdaki 403 olgunun 59(%11,64)’una PAAG, 13(%3,2)’üne BT/MRG çekilmişti. Yüksek ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada benign olgularda %92,9 normal , %7,1 patolojik sonuç görülmüştür[269]. Solmaz ve arkadaşlarının 273 olgudan oluşan çalışmasında da patolojik PAAG oranı %2,5 saptanmıştır[270]. Bizim çalışmamızda benign olguların %7,3’ünde patolojik radyolojik bulgular saptanmıştır. 403 olgumuzun 397’sinin benign olduğunu düşünersek patolojik radyolojik bulgu oranı literatürle uyumluydu. Enfeksiyon ve enfeksiyon dışı grupların PAAG normal/patolojik oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Çalışmamızda olguların %25,6 (103)’sında anemi, %0,5’inde lökopeni, %9,9’unda lökositoz, %2’sinde trombositopeni, %11,9’unda trombositoz, %4,7’sinde nötropeni, %6’sında nötrofili, %9’unda lenfopeni, %1,5’inde lenfositoz, %12,2’sinde ESR yüksekliği, %46,5’inde CRP yüksekliği(>5mg/l), %6,8’inde ALT yüksekliği %15,7’sinde AST yüksekliği, %15,1’inde LDH yüksekliği, 3 olguda (%0,9) ürik asit yüksekliği saptandı. Öksüz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benign grupta %28,5 oranda anemi saptanmış. Oğuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada benign grupta anemi %21,5, lökositoz %15, LDH yüksekliği %12,4, CRP yüksekliği (>6mg/l) %23,4, ESR yüksekliği %26,2 oranda bulunmuştur. Çalışmamızda 324 hastada bakılan LDH değerinin 49’u yüksek bulunmuştur. Bu 49 olgunun 46’sı benign LAP grubunda olup LDH yüksekliği oranı bu grupta %14,5 saptandı. Malign LAP grubundaki 6 hastanın 3’ünde (%50) LDH yüksekliği görülmüştür. Toplamda 2’si(%0,6) benign 1’i(%16,7) malign grubunda olmakla 3 olguda ürik asit yüksekliği görüldü. Malign hasta sayımız az olmakla birlikte ürik asit ve LDH yüksekliği oranı bu grupta yüksek olduğu görüldü. İstatistiksel analiz yapamamak da bu durum literatürle örtüşüyordu[37, 55, 271].

Türkiyede yapılan 2 farklı çalışmada benign grupta atipik lenfosit oranları sırasıyla %15, %27, sola kayma oranları %22, %27 olarak saptanmıştır. Malign gruplarda sola kayma %7,2, %0, blast ise %3,6, %32 idi. Çalışmada benign grupta atipik lenfosit oranı %27 sola kayma %27, malign grupta ise atipik hücre olmayıp blast oranı %32 idi. Çalışma grubumuzda periferik kan yayması yapılan hastalarda sola kayma %21,9, atipik lenfosit %15 oranındaydı. Malign hastalık tanısı alan 6 hastanın bulunduğu grupta tüm hastalara PY yapılmış, Akut lenfoblastik lenfoma ve Burkitt lenfoma tanılı olan 2 hastamızda PY'da blast hücresi görülmüş, 1 olguda toksik granulasyon saptanmıştı. Diğer 3 olgu normal periferik yayma olarak değerlendirilmişti. Malign grupta blast oranımız %33 olup Kumral ve arkadaşlarının oranı ile uyumluydu. Çalışmamızda toksik granulasyonun %23,5, Downey hücreleri %34,1, diğer atipik hücreler %2,4 oranında görülmüştür. Bu oranlar lenfadenopati ile başvuran olgularda periferik yaymanın tanısal süreçteki önemini göstermektedir.

Enfeksiyon ilişkili ve enfeksiyon dışı LAP gruplarını karşılaştırdığımızda trombositoz, ESR yüksekliği, nötrofili, NLO yüksekliği ve antibiyotik tedavisi alma durumunun enfeksiyon ilişkili LAP grubunda istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek olduğu saptandı($p<0,05$). Olgun ve arkadaşlarının çalışmasında benign olguların %47,9'u antibiyotik kullanmıştır[272]. Aydemir ve arkadaşlarının çalışmasında ise benign olguların %46,4'ü antibiyotik kullanmıştı[273]. Bizim çalışmamızda 180 olgu (%44,7) antibiyotik tedavisi almış olup sonuçlarımız literatürle uyumluydu.

NLO son yıllarda pek çok enfeksiyöz, inflamatuvar, kardiyovasküler ve malign hastalıkta kötü prognostik değeri olabileceği gösterilen bir hematolojik belirteçtir ve lenfadenopatilerin ayırıcı tanısında kullanıldığında malign LAP grubunda reaktif LAP grubuna göre fazla olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur. 70 hasta üzerinden bakteriyel, malign LAP gruplarını 4ay-4yaş, 4-10 yaş, 10-18 yaş gruplarına göre karşılaştırdığı araştırmada bakteriyel enfeksiyon ilişkili olan hastaların yalnızca 4-10 yaş grubundaki kısmında istatistiksel anlamlı NLO yüksekliği ve lökosit yüksekliği saptamıştır[274, 275]. Viral LAP'lı grupta ise NLO değeri istatistiksel olarak anlamlı olmamakla birlikte kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Malign grupta NLO değeri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düşük saptanmıştır. MPV değeri tüm gruplarda ve yaş aralıklarında istatistiksel olarak anlamsız görülmüştür. Aynı

zamanda NLO ve MPV değeri ile LAP boyutu karşılaştırıldığında istatistiksel anlamlı ilişki bulunamamıştır.

Bizim çalışmamızda 6 malign hastanın 5'inde normal, 1'inde düşük NLO değeri saptanmıştır. Çalışmamızda NLO ile malign, benign grup arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunamamıştır. Bunu malign hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Olguların çoğunun (397) benign olgu olduğu çalışmamızda NLO'nun düşük, normal ve yüksek değerlerinin ateş, lökosit, CRP, ESR, PLT ve akut/kronik LAP, bölgesel/yaygın LAP, benign/malign LAP ,enfeksiyon /enfeksiyon dışı, antibiyotik kullanımı, lenf bezi çapı ile ilişkisine bakıldığında lökosit, CRP, ESR, antibiyotik kullanımı , enfeksiyöz nedenli LAP olma arasında istatistiksel anlamlı ilişki görülmüştür. Spesifik tanı alan 3 bakteriyel, 32 viral etiyoloji belirlenmiş LAP olgusu olsa da 240 adet enfeksiyon ilişkili olduğu düşünülen LAP olgusunun 205'inin spesifik etiyolojisinin neden ayırt edilemediğini göz önünde bulundurursak enfeksiyon grubunda NLO değerinin istatistiksel anlamlı yüksek bulunması literatürle uyumludur. Olgularımızda literatürle uyumlu olarak yüksek NLO değerlerinin enfeksiyonun ağırlığını gösterebilecek CRP, WBC, antibiyotik kullanma durumu ve süresi ile pozitif ilişkisi olduğu gösterilmiştir ancak malign benign ayırımında kullanılabileceğine dair kanıta ulaşamamıştır. Malign olgularımızın sayısının çok az oluşu böyle bir analize olanak tanımamıştır. Yine de yüksek NLO değerlerinin akut faz yanıtları ile ve antibiyotik kullanımı ve süresi ile olan anlamlı ilişkisi bu parametrenin LAP'ların etiyolojisi ve prognozunu belirlemede bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Bu belirtecin değerlendirildiği daha geniş spesifik nedeni bilinen benign ve malign LAP serileri ile yapılan çalışmaların bu konuda daha yararlı bilgiler sağlayabileceğini düşünmekteyiz. Son yıllarda inflamatuvar, enfeksiyöz ve malign hastalıklarda biyobelirteç olarak pek çok çalışma yapılan ve bir başka hematolojik parametre olan MPV değerinin enfeksiyon/enfeksiyon dışı, akut/kronik, malign/benign olma, antibiyotik kullanılması ve süresi gibi klinik ve laboratuvar bulguları ile ilişkisine bakıldığında istatistiksel anlamlı ilişkisi görülmemiştir. Çalışmamızda NLO ve MPV değerleri ile LAP boyu karşılaştırmasında istatistiksel anlamlı fark görülmemiştir. MPV 'nin pozitif veya negatif akut faz reaktanı olarak gösterildiği, farklı çalışmalar mevcuttur. Bizim çalışmamızda %39 enfeksiyöz dışı, %75,4'nün akut LAP olgusu

olduğunu düşünerek ağır ve kronik inflamatuvar süreçte istatistiksel düşük veya yüksek anlamlı MPV değerinin olabileceğini düşünüyoruz[276-279].



6. SONUÇ

Bu çalışmada, 01.01.2019-31.12.2019 tarihler arasında lenfadenopati tanısı girilmiş 404 olgu retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Olgular enfeksiyon, enfeksiyon dışı, benign, malign olarak gruplandırılmıştır.

1.Bir olguda brankiyal kleft kisti saptanmıştı. Lenfadenopatinin ayırıcı tanısında baş boyun bölgesindeki konjenital malformasyonlar da yer almasının bir örneği olarak kabul edildi.

2.Olguları cinsiyete göre değerlendirdiğimizde genel popülasyonda erkeklerde LAP'ın daha fazla olduğu görüldü.

3.Olgular LAP'ın süresine göre değerlendirdiğinde %75,4'ünün akut LAP olduğu saptandı.

4.Olguların %98,5'inin benign LAP idi.

5. Hem genel hem de benign olgularda %67,5, %67,75 oranla bölgesel LAP olgularının yaygın LAP olgularından daha fazla olduğu saptandı.

6.Hem genel hem de bölgesel LAP'larda lokalizasyon olarak %46,65, %69 oranla tek başına servikal lokalizasyonun en sık tutulum bölgesi olduğu saptandı.

7.Yaygın LAP açısından servikal ve submandibuler birlikteliğinin %55,7 oranla en sık görüldüğü saptandı.

8. Enfeksiyon ilişkili LAP 'larda trombositoz olma oranı enfeksiyon dışı LAP'lara göre daha yüksekti.

9.Enfeksiyon ilişkili LAP'larda ESR'nin yüksek olma oranı enfeksiyon dışı LAP 'lara göre daha yüksek bulundu.

10.Enfeksiyon ilişkili LAP'larda nötrofili görülme oranı enfeksiyon LAP'lara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksekti.

11. Enfeksiyon ilişkili LAP'larda NLO değerinin yüksek olma oranı enfeksiyon dışı LAP'lara göre istatistiksel olarak daha yüksekti.

12. MPV değerleri ile akut/kronik, bölgesel /yaygın LAP, enfeksiyon/ enfeksiyon dışı LAP, malign/benign LAP grupları, ateş, CRP, ESR, PLT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı.

13. NLO yüksek olan LAP olgularında lökositoz olma oranı NLO durumu düşük ya da normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu.

14. NLO yüksek olan LAP olgularında CRP'nin yüksek olma oranı NLO durumu düşük ya da normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu

15. NLO yüksek olan LAP olgularında ESR'nin yüksek olma oranı NLO durumu düşük ya da normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulundu

16. NLO yüksek olan LAP olgularında antibiyotik kullanma ve 1 haftadan daha fazla kullanma oranı NLO durumu düşük ya da normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

17. NLO yüksek olan LAP olgularında enfeksiyonun spesifik nedenin saptanma oranı NLO durumu düşük ya da normal olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu.

7. KAYNAKLAR

1. Barrett, K.E., et al., *Ganong'un tıbbi fizyolojisi*. 2015: Nobel Tıp Kitabevleri.
2. Loukas, M., et al., *The lymphatic system: a historical perspective*. 2011. **24**(7): p. 807-816.
3. McAllaster, J.D. and M.S.J.A.d.d.r. Cohen, *Role of the lymphatics in cancer metastasis and chemotherapy applications*. 2011. **63**(10-11): p. 867-875.
4. van der Burg, M., et al., *Autoimmune lymphoproliferative syndrome (ALPS) in a child from consanguineous parents: a dominant or recessive disease?* 2000. **47**(3): p. 336-343.
5. Moore, K. and P.J.Y.M. TVN, Okar İ, Dalçık H . 6ncı Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi, *İnsan embriyolojisi, klinik yönleri ile*. 2002: p. 398-401.
6. Sadler, T.W., A.C. Başaklar, and K. Sönmez, *Langman's medikal embriyoloji*. 1996: Palme Yayıncılık.
7. Cueni, L.N. and M.J.J.o.i.d. Detmar, *New insights into the molecular control of the lymphatic vascular system and its role in disease*. 2006. **126**(10): p. 2167-2177.
8. Ulusoy, M., A. Musa, and İ.J.K.T.D. ZARARSIZ, *Lenfatik sistem ve klinik önemi*. 2014. **15**(3): p. 365-370.
9. Rovenská, E. and J.J.I.M.A.J. Rovensky, *Lymphatic vessels: structure and function*. 2011. **13**(12): p. 762-768.
10. Arinci, K. and A.J.V. Elhan, *Anatomi*. 1997. **1**(4): p. 138-40.
11. Buerke, B., et al., *Measurement accuracy and reproducibility of semiautomated metric and volumetric lymph node analysis in MDCT*. 2010. **195**(4): p. 979-985.
12. Shayan, R., M.G. Achen, and S.A.J.C. Stacker, *Lymphatic vessels in cancer metastasis: bridging the gaps*. 2006. **27**(9): p. 1729-1738.
13. Krishna Murthy, J. and V.S.J.I.J.B.M.R. Devi, *Morphological features of human thymus glands from foetal to old age*. 2012. **3**(2): p. 1502-1505.
14. RAI, K. and G.J.A.N.A.S. ROCKSON, *The Clinical Spectrum, of Lym, phatic Disease*. 2008. **11**(31): p. 155-184.
15. Kılıç, S.Ş. and H.J.G.P. Aydoğdu, *DiGeorge Sendromu*. 2004. **2**(2): p. 98-100.
16. Steiniger, B., et al., *The species-specific structure of microanatomical compartments in the human spleen: strongly sialoadhesin-positive macrophages occur in the perifollicular zone, but not in the marginal zone*. 1997. **92**(2): p. 307-316.
17. Clément, O. and A.J.E.r. Luciani, *Imaging the lymphatic system: possibilities and clinical applications*. 2004. **14**(8): p. 1498-1507.
18. Seeger, M., et al., *Terminal part of thoracic duct: high-resolution US imaging*. 2009. **252**(3): p. 897-904.
19. Kaur, D., et al., *An unusual course of the thoracic duct in relation to the vertebral vessels*. 2012. **53**(1): p. e1-2.
20. Abbas, A.K., A.H. Lichtman, and S. Pillai, *Cellular and molecular immunology E-book*. 2014: Elsevier Health Sciences.
21. Richter, E., T. Feyerabend, and E. Richter, *Normal lymph node topography*. 2004: Springer.
22. Ruddle, N.H. and E.M.J.T.J.o.I. Akirav, *Secondary lymphoid organs: responding to genetic and environmental cues in ontogeny and the immune response*. 2009. **183**(4): p. 2205-2212.

23. Picker, L.J. and E.C.J.A.r.o.i. Butcher, *Physiological and molecular mechanisms of lymphocyte homing*. 1992. **10**(1): p. 561-591.
24. Mueller, S.N. and R.N.J.N.R.I. Germain, *Stromal cell contributions to the homeostasis and functionality of the immune system*. 2009. **9**(9): p. 618-629.
25. Colvin, R.B., *Emphatically lymphatic*. 2004, Am Soc Nephrol.
26. Levy, J.A., M. Virolainen, and V.J.C. Defendi, *Human lymphoblastoid lines from lymph node and spleen*. 1968. **22**(3): p. 517-524.
27. Swartz, M.A.J.A.d.d.r., *The physiology of the lymphatic system*. 2001. **50**(1-2): p. 3-20.
28. Gökmen, F.J.İ.G.K., *Sistematik anatomi*. 2003. **97**(8).
29. McClain, K.L. and R.J.U. Fletcher, Waltham, MA., *Peripheral lymphadenopathy in children: Etiology*. 2019.
30. Willard-Mack, C.L.J.T.p., *Normal structure, function, and histology of lymph nodes*. 2006. **34**(5): p. 409-424.
31. Bharti, J.N., et al., *Study of adenotonsillectomy specimens: An institutional experience*. 2018. **30**(3): p. 181.
32. Hellings, P., M. Jorissen, and J.J.A.o.-r.-l.B. Ceuppens, *The Waldeyer's ring*. 2000. **54**(3): p. 237-241.
33. Som, P.M.J.R., *Lymph nodes of the neck*. 1987. **165**(3): p. 593-600.
34. Bezleri, O.N.Ç.Ç.L.J.P.K.G., Tibyan yayıncılık. İzmir, *Lenfadenopatiler ve Yaklaşım*. 2001: p. 71-93.
35. Aw, B.J.A.F.P., Smucker DR. *Lymphadenopathy and malignancy*. 2002. **66**: p. 2103-2110.
36. Twist, C.J. and M.P.J.P.C. Link, *Assessment of lymphadenopathy in children*. 2002. **49**(5): p. 1009-1025.
37. Oguz, A., et al., *Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children*. 2006. **23**(7): p. 549-561.
38. Friedmann, A.M.J.P.i.r., *Evaluation and management of lymphadenopathy in children*. 2008. **29**(2): p. 53.
39. Baytan, B., A.M. GÜNEŞ, and Ü.J.G.P. Günay, *Çocukluk çağında lenfadenomegaliler*. 2006. **4**(2): p. 49-51.
40. Threefoot, S.J.C.c.r., *Gross and microscopic anatomy of the lymphatic vessels and lymphaticovenous communications*. 1968. **52**(1): p. 1-20.
41. Kliegman, R.M., et al., *Nelson textbook of pediatrics e-book*. 2007: Elsevier Health Sciences.
42. Poplack, D.G., *Acute lymphoblastic leukemia*, in *New Directions in Cancer Treatment*. 1989, Springer. p. 546-551.
43. Restrepo, R., et al., *Head and neck lymph nodes in children: the spectrum from normal to abnormal*. 2009. **39**(8): p. 836-846.
44. Slap, G.B., J.S. Brooks, and J.S.J.J. Schwartz, *When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients*. 1984. **252**(10): p. 1321-1326.
45. Herzog, L.W.J.C.p., *Prevalence of lymphadenopathy of the head and neck in infants and children*. 1983. **22**(7): p. 485-487.
46. Knight, P.J., A.F. Mulne, and L.E.J.P. Vassy, *When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes?* 1982. **69**(4): p. 391-396.
47. Ferrer, R.J.A.f.p., *Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation*. 1998. **58**(6): p. 1313.
48. Heinrich, W. and E. Judd Jr. *A critical analysis of biopsy of lymph nodes*. in *Proceedings of the staff meetings. Mayo Clinic*. 1948.

49. Lake, A.M. and F.A.J.A.J.o.D.o.C. Oski, *Peripheral lymphadenopathy in childhood: ten-year experience with excisional biopsy*. 1978. **132**(4): p. 357-359.
50. Soldes, O.S., J.G. Yunger, and R.B.J.J.o.p.s. Hirschl, *Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy*. 1999. **34**(10): p. 1447-1452.
51. Bamji, M., et al., *Palpable lymph nodes in healthy newborns and infants*. 1986. **78**(4): p. 573-575.
52. Cotran, R., et al., *Robbinsons pathologic basis of disease*. 1999, Philadelphia: Elsevier Saunders.
53. Jackson, M.A. and P.J. Chesney, *Lymphatic system and generalized lymphadenopathy*, in *Principles and Practice of Pediatric Infectious Disease*. 2008, Elsevier. p. 135-143.
54. Tower, R., B.J.K.R. Camitta, Stanton B, Geme JWS, . Nelson Textbook of Pediatrics. 20th ed. Elsevier, and et al., *Lymphadenopathy*. 2016: p. 2414.
55. Yaris, N., et al., *Analysis of children with peripheral lymphadenopathy*. 2006. **45**(6): p. 544-549.
56. Kumral, A., et al., *Assessment of peripheral lymphadenopathies: experience at a pediatric hematology-oncology department in Turkey*. 2002. **19**(4): p. 211-218.
57. Moore, S., J. Schneider, and H.J.P.s.i. Schaaf, *Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children in the developing world: a study of 1,877 surgical specimens*. 2003. **19**(4): p. 240-244.
58. Peters, T.R. and K.M.J.P.i.r. Edwards, *Cervical lymphadenopathy and adenitis*. 2000. **21**(12): p. 399-405.
59. Bodenstein, L. and R. Altman. *Cervical lymphadenitis in infants and children*. in *Seminars in pediatric surgery*. 1994.
60. Koç, C., M.U. Akyol, and C. Özdem, *Boyun kitleleri*. 1995.
61. Kelly, C.S. and R.E.J.P.C.o.N.A. Kelly Jr, *Lymphadenopathy in children*. 1998. **45**(4): p. 875-888.
62. Cruz, A.T. and J.R.J.P.i.r. Starke, *Pediatric tuberculosis*. 2010. **31**(1): p. 13.
63. Thompson, M., et al., *Peripheral tuberculous lymphadenopathy: a review of 67 cases*. 1992. **79**(8): p. 763-764.
64. Karagöz, T., T. Şenol, and T.T.J.T.D. Bekçi, *Tüberküloz lenfadenit*. 2001. **2**(1): p. 74-79.
65. Brown, R.L. and R.G.J.P.C.o.N.A. Azizkhan, *Pediatric head and neck lesions*. 1998. **45**(4): p. 889-905.
66. Segal, G.H., S.L. Perkins, and C.R. Kjeldsberg. *Benign lymphadenopathies in children and adolescents*. in *Seminars in diagnostic pathology*. 1995.
67. Leung, A.K. and W.L.M.J.J.o.P.H.C. Robson, *Childhood cervical lymphadenopathy*. 2004. **18**(1): p. 3-7.
68. Chesney, P.J.P. and Practice of Pediatric Infectious Diseases, *Cervical lymphadenitis and neck infections*. 2003: p. 165-76.
69. Bass, J.W., et al., *Prospective randomized double blind placebo-controlled evaluation of azithromycin for treatment of cat-scratch disease*. 1998. **17**(6): p. 447-452.
70. Windsor, J.J., *Cat-scratch Disease: Epidemiology, Etiology, and Treabnent*. 2001.
71. Dennis, D.T., et al., *Tularemia as a biological weapon: medical and public health management*. 2001. **285**(21): p. 2763-2773.

72. Anwar, M.S., et al., *Staphylococcus aureus* and MRSA nasal carriage in general population. 2004. **14**(11): p. 661-664.
73. Gares, V., et al., *The role of the early social environment on Epstein Barr virus infection: a prospective observational design using the Millennium Cohort Study*. 2017. **145**(16): p. 3405-3412.
74. Rea, T.D., et al., *Prospective study of the natural history of infectious mononucleosis caused by Epstein-Barr virus*. 2001. **14**(4): p. 234-242.
75. Ebell, M.H.J.A.f.p., *Epstein-Barr virus infectious mononucleosis*. 2004. **70**(7): p. 1279-1287.
76. Evans, A.J.V.I.o.H.E. and E.A. Control, Plenum Publishing, New York, *Niederman J. Epstein-Barr virus*. 1989. **265**.
77. Breuer, C., et al., *Splenic infarction in a patient hereditary spherocytosis, protein C deficiency and acute infectious mononucleosis*. 2008. **167**(12): p. 1449-1452.
78. Sandström, G., et al., *Characterization and classification of strains of Francisella tularensis isolated in the central Asian focus of the Soviet Union and in Japan*. 1992. **30**(1): p. 172-175.
79. ARONSON, M.D., et al., *Heterophil antibody in adults with sore throat: frequency and clinical presentation*. 1982. **96**(4): p. 505-508.
80. Junker, A.K., et al., *Epstein-Barr virus shedding in breast milk*. 1991. **302**(4): p. 220-223.
81. Kusuhara, K., et al., *Breast milk is not a significant source for early Epstein-Barr virus or human herpesvirus 6 infection in infants: a seroepidemiologic study in 2 endemic areas of human T-cell lymphotropic virus type I in Japan*. 1997. **41**(4): p. 309-312.
82. Syrjälä, H., et al., *Airborne transmission of tularemia in farmers*. 1985. **17**(4): p. 371-375.
83. Taylor, J.P., et al., *Epidemiologic characteristics of human tularemia in the southwest-central states, 1981–1987*. 1991. **133**(10): p. 1032-1038.
84. Penn, R.L. and G.T.J.A.o.i.m. Kinasewitz, *Factors associated with a poor outcome in tularemia*. 1987. **147**(2): p. 265-268.
85. Klotz, S.A., R.L. Penn, and J.M.J.A.o.i.m. Provenza, *The unusual presentations of tularemia: bacteremia, pneumonia, and rhabdomyolysis*. 1987. **147**(2): p. 214-214.
86. Christenson, B.J.S.j.o.i.d., *An outbreak of tularemia in the northern part of central Sweden*. 1984. **16**(3): p. 285-290.
87. Burke, D.S.J.J.o.I.D., *Immunization against tularemia: analysis of the effectiveness of live Francisella tularensis vaccine in prevention of laboratory-acquired tularemia*. 1977. **135**(1): p. 55-60.
88. Rohrbach, B., E. Westerman, and G.J.S.m.j. Istre, *Epidemiology and clinical characteristics of tularemia in Oklahoma, 1979 to 1985*. 1991. **84**(9): p. 1091-1096.
89. Öztoprak, N., et al., *Oculoglandular and oropharyngeal tularemia: a case report and review of the literature*. 2009. **26**(4): p. 346.
90. Feldman, K.A., et al., *An outbreak of primary pneumonic tularemia on Martha's Vineyard*. 2001. **345**(22): p. 1601-1606.
91. Gurcan, S., et al., *Tularemia re-emerging in European part of Turkey after 60 years*. 2006. **59**(6): p. 391.
92. Evans, M.E., et al., *Tularemia: a 30-year experience with 88 cases*. 1985. **64**(4): p. 251-269.

93. Luotonen, J., et al., *Tularemia in otolaryngologic practice: an analysis of 127 cases*. 1986. **112**(1): p. 77-80.
94. Wherry, W.B. and B.J.T.J.o.i.d. Lamb, *Infection of man with Bacterium tularense*. 1914: p. 331-340.
95. Christova, I., et al., *Tularaemia outbreak in Bulgaria*. 2004. **36**(11-12): p. 785-789.
96. Helvacı, S., et al., *Tularemia in Bursa, Turkey: 205 cases in ten years*. 2000. **16**(3): p. 271-276.
97. Thomas, L.D. and W.J.I.D.C. Schaffner, *Tularemia pneumonia*. 2010. **24**(1): p. 43-55.
98. Scofield, R., E. Lopez, and S.J.T.J.o.t.O.S.M.A. McNabb, *Tularemia pneumonia in Oklahoma, 1982-1987*. 1992. **85**(4): p. 165-170.
99. Tärnvik, A. and M.C.J.A.o.t.N.Y.A.o.S. Chu, *New approaches to diagnosis and therapy of tularemia*. 2007. **1105**(1): p. 378-404.
100. Penn, R.L., *Francisella tularensis (tularemia)*, in *Mandell, Douglas, and Bennett's principles and practice of infectious diseases*. 2015, Elsevier. p. 2590-2602. e3.
101. Origgi, F., J. Frey, and P.J.E. Pilo, *Characterisation of a new group of Francisella tularensis subsp. holarctica in Switzerland with altered antimicrobial susceptibilities, 1996 to 2013*. 2014. **19**(29): p. 20858.
102. Johnsrud, J.J., C.R. Smith, and R.W. Bradsher. *Serendipitous treatment of tularemia in pregnancy*. in *Open forum infectious diseases*. 2019. Oxford University Press US.
103. Ayata, A.J.T.p.F.D., *Çocukluk çağında lenfadenopatiler SD Ü*. 2004. **11**: p. 26-9.
104. Mocarski Jr, E.J.F.v., *Cytomegaloviruses and their replication*. 2000.
105. Walker, A., et al., *Characterization of human cytomegalovirus strains by analysis of short tandem repeat polymorphisms*. 2001. **39**(6): p. 2219-2226.
106. Cherry, J., et al., *Feigin and Cherry's Textbook of Pediatric Infectious Diseases E-Book: 2-Volume Set*. 2013: Elsevier Health Sciences.
107. Kenneson, A. and M.J.J.R.i.m.v. Cannon, *Review and meta-analysis of the epidemiology of congenital cytomegalovirus (CMV) infection*. 2007. **17**(4): p. 253-276.
108. Waters, A., et al., *Incidence of congenital cytomegalovirus infection in Ireland: implications for screening and diagnosis*. 2014. **59**(3): p. 156-160.
109. Cannon, M.J., D.S. Schmid, and T.B.J.R.i.m.v. Hyde, *Review of cytomegalovirus seroprevalence and demographic characteristics associated with infection*. 2010. **20**(4): p. 202-213.
110. Istas, A.S., et al., *Surveillance for congenital cytomegalovirus disease: a report from the National Congenital Cytomegalovirus Disease Registry*. 1995. **20**(3): p. 665-670.
111. Snider, M., et al. *Congenital cytomegalovirus disease (C-CMV-D) Registry 1990-2007: Targets for treatment and prevention revealed*. in *Abstract Presentation at Pediatric Academic Societies Annual Meeting, Honolulu, Hawaii May*. 2008.
112. Jones, J.L., et al., *Toxoplasma gondii infection in the United States, 1999–2004, decline from the prior decade*. 2007. **77**(3): p. 405-410.
113. Pappas, G., N. Roussos, and M.E.J.I.j.f.p. Falagas, *Toxoplasmosis snapshots: global status of Toxoplasma gondii seroprevalence and implications for pregnancy and congenital toxoplasmosis*. 2009. **39**(12): p. 1385-1394.

114. Tenter, A.M., A.R. Heckerroth, and L.M.J.I.j.f.p. Weiss, *Toxoplasma gondii: from animals to humans*. 2000. **30**(12-13): p. 1217-1258.
115. Baril, L., et al., *Risk factors for Toxoplasma infection in pregnancy: a case-control study in France*. 1999. **31**(3): p. 305-309.
116. Rai, S.K., et al., *High Toxoplasma seroprevalence associated with meat eating habits of locals in Nepal*. 1999. **11**(2): p. 89-93.
117. Cook, A., et al., *Sources of toxoplasma infection in pregnant women: European multicentre case-control study* Commentary: *Congenital toxoplasmosis—further thought for food*. 2000. **321**(7254): p. 142-147.
118. Jones, J.L., et al., *Risk factors for Toxoplasma gondii infection in the United States*. 2009. **49**(6): p. 878-884.
119. England, J.H., et al. *Toxoplasmosis: the heart of the diagnosis*. in *Open forum infectious diseases*. 2019. Oxford University Press US.
120. Demar, M., et al., *Acute toxoplasmoses in immunocompetent patients hospitalized in an intensive care unit in French Guiana*. 2012. **18**(7): p. E221-E231.
121. Leal, F.E., et al., *Toxoplasma gondii pneumonia in immunocompetent subjects: case report and review*. 2007. **44**(6): p. e62-e66.
122. Montoya, J.G., et al., *Toxoplasmic myocarditis and polymyositis in patients with acute acquired toxoplasmosis diagnosed during life*. 1997. **24**(4): p. 676-683.
123. Chandenier, J., et al., *Congestive heart failure and myocarditis after seroconversion for toxoplasmosis in two immunocompetent patients*. 2000. **19**(5): p. 375-379.
124. Franco-Paredes, C., et al., *Cardiac manifestations of parasitic infections part 2: Parasitic myocardial disease*. 2007. **30**(5): p. 218-222.
125. Calore, E.E., et al., *Skeletal muscle pathology in 2 siblings infected with Toxoplasma gondii*. 2000. **27**(6): p. 1556-1559.
126. Angel, S.O., et al., *Screening for active toxoplasmosis in patients by DNA hybridization with the ABGTg7 probe in blood samples*. 1997. **35**(3): p. 591-595.
127. Gosche, J.R. and L. Vick. *Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children*. in *Seminars in pediatric surgery*. 2006. Elsevier.
128. Brown-Elliott, B.A., et al., *Clinical and laboratory features of the Nocardia spp. based on current molecular taxonomy*. 2006. **19**(2): p. 259-282.
129. Kalb, R.E., M.H. Kaplan, and M.E.J.J.o.t.A.A.o.D. Grossman, *Cutaneous nocardiosis: case reports and review*. 1985. **13**(1): p. 125-133.
130. Maraki, S., et al., *Primary lymphocutaneous nocardiosis in an immunocompetent patient*. 2004. **3**(1): p. 1-4.
131. Smego Jr, R.A. and H.A.J.R.o.i.d. Gallis, *The clinical spectrum of Nocardia brasiliensis infection in the United States*. 1984. **6**(2): p. 164-180.
132. Lampe, R.M., et al., *Cervicofacial nocardiosis in children*. 1981. **99**(4): p. 593.
133. Wallace Jr, R.J., et al., *Use of trimethoprim-sulfamethoxazole for treatment of infections due to Nocardia*. 1982. **4**(2): p. 315-325.
134. Peleg, A.Y., et al., *Risk factors, clinical characteristics, and outcome of Nocardia infection in organ transplant recipients: a matched case-control study*. 2007. **44**(10): p. 1307-1314.
135. Lerner, P.I.J.C.i.d., *Nocardiosis*. 1996: p. 891-903.
136. Jodlowski, T.Z., I. Melnychuk, and J.J.A.o.P. Conry, *Linezolid for the treatment of Nocardia spp. infections*. 2007. **41**(10): p. 1694-1699.

137. Prasad, H.K.C., et al., *HIV manifestations in otolaryngology*. 2006. **27**(3): p. 179-185.
138. Lanzkowsky, P., *Manual of pediatric hematology and oncology*. 2005: Elsevier.
139. Parker, B.R.J.R.C.o.N.A., *Leukemia and lymphoma in childhood*. 1997. **35**(6): p. 1495-1516.
140. Buhtoiarov, I.N.J.P.i.r., *Pediatric Lymphoma*. 2017. **38**(9): p. 410-423.
141. Gujar, S., D. Gandhi, and S.K.J.T.i.M.R.I. Mukherji, *Pediatric head and neck masses*. 2004. **15**(2): p. 95-101.
142. Melikoglu, M.A. and M.J.A.R.P. Melikoglu, *The clinical importance of lymphadenopathy in systemic lupus erythematosus*. 2008. **33**(4).
143. Naeim, F., P.N. Rao, and W.W. Grody, *Hematopathology: morphology, immunophenotype, cytogenetics, and molecular approaches*. 2009.
144. Freter, C.E. and J. Cossman. *Angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia: Benign lymphoproliferative disorders*. in *Seminars in oncology*. 1993.
145. Ganesan, T., et al., *Angio-immunoblastic lymphadenopathy: a clinical, immunological and molecular study*. 1987. **55**(4): p. 437-442.
146. Pangalis, G.A., E.M. Moran, and H.J.B. Rappaport, *Blood and bone marrow findings in angioimmunoblastic lymphadenopathy*. 1978. **51**(1): p. 71-83.
147. Offit, K., N.T. Macris, and J.A.J.T.A.j.o.m. Finkbeiner, *Monoclonal hypergammaglobulinemia without malignant transformation in angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia*. 1986. **80**(2): p. 292-294.
148. Feller, A., et al., *Clonal gene rearrangement patterns correlate with immunophenotype and clinical parameters in patients with angioimmunoblastic lymphadenopathy*. 1988. **133**(3): p. 549.
149. Frizzera, G., E. Moran, and H.J.T.L. Rappaport, *Angio-immunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia*. 1974. **303**(7866): p. 1070-1073.
150. Frizzera, G., E.M. Moran, and H.J.T.A.j.o.m. Rappaport, *Angio-immunoblastic lymphadenopathy: diagnosis and clinical course*. 1975. **59**(6): p. 803-818.
151. Stensvold, K., et al., *Immunoblastic lymphadenopathy with early onset in two boys: immunohistochemical study and indication of decreased proportion of circulating T-helper cells*. 1984. **56**(3): p. 417-430.
152. Lukes, R.J. and B.H.J.N.E.J.o.M. Tindle, *Immunoblastic lymphadenopathy: a hyperimmune entity resembling Hodgkin's disease*. 1975. **292**(1): p. 1-8.
153. Ironside, P. and F.J.P. Cornell, *Immunoblastic lymphadenopathy. A clinico-pathological study of 16 cases*. 1979. **11**(1): p. 27-37.
154. Siegert, W., et al., *Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy (AILD)-type T-cell lymphoma using prednisone with or without the COPBLAM/IMVP-16 regimen: a multicenter study*. 1992. **117**(5): p. 364-370.
155. Pangalis, G.A., et al., *Angioimmunoblastic lymphadenopathy long-term follow-up study*. 1983. **52**(2): p. 318-321.
156. Siegert, W., et al., *Recombinant human interferon-alpha in the treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy: results in 12 patients*. 1991. **5**(10): p. 892-895.
157. Imoto, S., M. Ito, and T.J.T.J.j.o.c.h. Nakagawa, *A remarkable effect of alpha-interferon in a case of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinaemia (AILD) refractory to steroids and combination chemotherapies*. 1991. **32**(6): p. 681-685.

158. Ong, S.T., et al., *Successful treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia with fludarabine*. 1996.
159. Sallah, A. and S.J.A.o.h. Bernard, *Treatment of angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia using 2-chlorodeoxyadenosine*. 1996. **73**(6): p. 295-296.
160. Schmitz, N., et al., *High-dose chemotherapy and autologous bone marrow transplantation in relapsing angioimmunoblastic lymphadenopathy with dysproteinemia (AILD)*. 1991. **8**(6): p. 503-506.
161. Klinman, D., A. Steinberg, and J.F.J.T.L. Mushinski, *Effect of cyclophosphamide therapy on oncogene expression in angioimmunoblastic lymphadenopathy*. 1986. **328**(8515): p. 1055-1058.
162. Straus, S.E., et al., *An inherited disorder of lymphocyte apoptosis: the autoimmune lymphoproliferative syndrome*. 1999. **130**(7): p. 591-601.
163. Deutsch, M., E. Tsopanou, and S.J.C.r. Dourakis, *The autoimmune lymphoproliferative syndrome (Canale-Smith) in adulthood*. 2004. **23**(1): p. 43-44.
164. Neven, B., et al., *A survey of 90 patients with autoimmune lymphoproliferative syndrome related to TNFRSF6 mutation*. 2011. **118**(18): p. 4798-4807.
165. Nguyen, D., et al., *Castleman's disease. Differences in follicular dendritic network in the hyaline vascular and plasma cell variants*. 1994. **24**(5): p. 437-443.
166. Sun, X., et al., *Epidermal growth factor receptor expression in follicular dendritic cells: a shared feature of follicular dendritic cell sarcoma and Castleman's disease*. 2003. **34**(9): p. 835-840.
167. Kim, Y.M., et al., *Hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease*. 2003. **18**(4): p. 592.
168. Chen, J.-S., et al., *Childhood hemophagocytic syndrome associated with Kikuchi's disease*. 2000. **85**(9): p. 998-1000.
169. Lin, Y.-W., et al., *Recurrent hemophagocytic lymphohistiocytosis accompanied by Kikuchi's disease*. 2007. **48**(12): p. 2447-2451.
170. Dorfman, R. and G. Berry. *Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis*. in *Seminars in diagnostic pathology*. 1988.
171. Kucukardali, Y., et al., *Kikuchi-Fujimoto disease: analysis of 244 cases*. 2007. **26**(1): p. 50-54.
172. Feder Jr, H.M., J. Liu, and W.N.J.T.J.o.p. Rezuze, *Kikuchi disease in Connecticut*. 2014. **164**(1): p. 196-200. e1.
173. Chung, S., et al., *Clinical characteristics of Kikuchi disease in children*. 2007. **14**(2): p. 129-135.
174. Tsang, W.Y. and J.K.J.A.j.o.c.p. Chan, *Fine-needle aspiration cytologic diagnosis of Kikuchi's lymphadenitis: a report of 27 cases*. 1994. **102**(4): p. 454-458.
175. Yoshioka, K., et al., *Treatment of histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) with prolonged fever by a single course of methylprednisolone pulse therapy without maintenance therapy: experience with 13 cases*. 2010. **49**(20): p. 2267-2270.
176. Jang, Y.J., et al., *Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid*. 2000. **114**(9): p. 709-711.
177. Yalcin, S., et al., *Management of Kikuchi-Fujimoto disease using glucocorticoid: a case report*. 2011. **2011**.

178. Kato, H., et al., *Coronary aneurysms in infants and young children with acute febrile mucocutaneous lymph node syndrome*. 1975. **86**(6): p. 892-898.
179. Newburger, J.W., et al., *Diagnosis, treatment, and long-term management of Kawasaki disease: a statement for health professionals from the Committee on Rheumatic Fever, Endocarditis and Kawasaki Disease, Council on Cardiovascular Disease in the Young, American Heart Association*. 2004. **110**(17): p. 2747-2771.
180. Shulman, S.T., J. De Inocencio, and R.J.P.C. Hirsch, *Kawasaki disease*. 1995. **42**(5): p. 1205-1222.
181. Hwang, J.-Y., et al., *Assessment of intravenous immunoglobulin non-responders in Kawasaki disease*. 2011. **96**(11): p. 1088-1090.
182. Marshall, G.S., et al., *Syndrome of periodic fever, pharyngitis, and aphthous stomatitis*. 1987. **110**(1): p. 43-46.
183. Thomas, K.T., et al., *Periodic fever syndrome in children*. 1999. **135**(1): p. 15-21.
184. Leung, Y.Y., L.L.Y. Hui, and V.B. Kraus. *Colchicine—update on mechanisms of action and therapeutic uses*. in *Seminars in arthritis and rheumatism*. 2015. Elsevier.
185. Aviel, Y.B., et al. *Colchicine as a therapeutic option in periodic fever, aphthous stomatitis, pharyngitis, cervical adenitis (PFAPA) syndrome*. in *Seminars in arthritis and Rheumatism*. 2016. Elsevier.
186. Zhao, M., et al., *Extranodal Rosai-Dorfman disease involving appendix and mesenteric nodes with a protracted course: report of a rare case lacking relationship to IgG4-related disease and review of the literature*. 2013. **6**(11): p. 2569.
187. Foucar, E., J. Rosai, and R. Dorfman. *Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity*. in *Seminars in diagnostic pathology*. 1990.
188. Paulli, M., et al., *Evidence for a polyclonal nature of the cell infiltrate in sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease)*. 1995. **91**(2): p. 415-418.
189. Shetty, A.K. and A.J.C.p. Gedalia, *Sarcoidosis: a pediatric perspective*. 1998. **37**(12): p. 707-717.
190. Vanier, M.T.J.H.o.c.n., *Niemann–pick diseases*. 2013. **113**: p. 1717-1721.
191. Nagral, A.J.J.o.c. and e. hepatology, *Gaucher disease*. 2014. **4**(1): p. 37-50.
192. Pokorny, W.J., et al., *Mediastinal masses in infants and children*. 1974. **68**(6): p. 869-875.
193. Pangalis, G.A., et al. *Clinical approach to lymphadenopathy: Benign lymphoproliferative disorders*. in *Seminars in oncology*. 1993.
194. Mitroi, M., et al., *Management of second branchial cleft anomalies*. 2008. **49**(1): p. 69-74.
195. Chandler, J.R. and B.J.O.C.o.N.A. Mitchell, *Branchial cleft cysts, sinuses, and fistulas*. 1981. **14**(1): p. 175-186.
196. Mounsey, R., V. Forte, and J.J.T.J.o.o. Friedberg, *First brachial cleft sinuses: an analysis of current management strategies and treatment outcomes*. 1993. **22**(6): p. 457-461.
197. Byrd, S., et al., *Computer-tomographic appearance of branchial cleft and thyroglossal duct cysts of the neck*. 1983. **52**(6): p. 301-312.
198. Allard, R.H.J.H. and n. surgery, *The thyroglossal cyst*. 1982. **5**(2): p. 134-146.

199. Som, P., et al., *Parenchymal cysts of the lower neck*. 1985. **157**(2): p. 399-406.
200. Srivanitchapoom, C., et al., *Ultrasonographic findings of thyroglossal duct papillary carcinoma: a case report*. 2017. **32**: p. 54-57.
201. de Santana Sarmiento, D.J., et al., *Double thyroglossal duct cyst involving the floor of the mouth and sublingual gland region*. 2013. **24**(2): p. e116-e119.
202. De Ponte, F.S., et al., *Sublingual epidermoid cyst*. 2002. **13**(2): p. 308-310.
203. Meyer, I.J.O.S., Oral Medicine, Oral Pathology, *Dermoid cysts (dermoids) of the floor of the mouth*. 1955. **8**(11): p. 1149-1164.
204. Jham, B.C., et al., *Epidermoid cyst of the floor of the mouth: a case report*. 2007. **73**(6).
205. Armon, N., et al., *Occurrence and characteristics of head cysts in children*. 2010. **10**.
206. Ozan, F., et al., *Epidermoid cyst of the buccal mucosa: a case report*. 2007. **8**(3): p. 90-96.
207. Gupta, N., et al., *Fine needle aspiration cytology in lesions of the nose, nasal cavity and paranasal sinuses*. 2011. **55**(2): p. 135-141.
208. Connolly, A., K.J.T.J.o.L. MacKenzie, and Otology, *Paediatric neck masses—a diagnostic dilemma*. 1997. **111**(6): p. 541-545.
209. Tomczak, K.K. and N.P.J.J.o.c.n. Rosman, *Torticollis*. 2013. **28**(3): p. 365-378.
210. Munoz, N., et al., *Infectious mononucleosis and Hodgkin's disease*. 1978. **22**(1): p. 10-13.
211. Evans, A. and G.J.T.L. Comstock, *Presence of elevated antibody titres to Epstein-Barr virus before Hodgkin's disease*. 1981. **317**(8231): p. 1183-1186.
212. Gupta, A.K., M. Nayar, and M.J.A.c. Chandra, *Reliability and limitations of fine needle aspiration cytology of lymphadenopathies. An analysis of 1,261 cases*. 1991. **35**(6): p. 777-783.
213. Pinkus, G.S.J.J.o.c.o., *Needle biopsy in malignant lymphoma*. 1996. **14**(9): p. 2415-2416.
214. Rimon, D., Y. Meir, and L.J.P.M.J. Cohen, *Retroperitoneal lymphadenopathy in familial Mediterranean fever*. 1989. **65**(768): p. 776-778.
215. Lee, J.S., et al., *Fine needle aspiration cytology of Langerhans cell histiocytosis confined to lymph nodes. A case report*. 1997. **41**(6): p. 1793-1796.
216. Knockaert, D., et al., *Fever of unknown origin due to inflammatory pseudotumour of lymph nodes*. 1998. **53**(6): p. 367-370.
217. Bonilla, J.A. and G.B.J.P.C.o.N.A. Healy, *Management of malignant head and neck tumors in children*. 1989. **36**(6): p. 1443-1450.
218. Sills, R.H., *Practical algorithms in pediatric hematology and oncology*. Vol. 2. 2003: Karger Medical and Scientific Publishers.
219. Akyüz, C., *Lenfadenopatili Çocuğa Yaklaşım*.
220. Çeçen, E., *Çocukluk çağı periferik lenfadenopatileri*. 2009.
221. Ataş, E., et al., *Lenfadenopatili çocukların değerlendirilmesi*. 2014. **49**(1): p. 30-35.
222. Bazemore, A. and D.R.J.A.f.p. Smucker, *Lymphadenopathy and malignancy*. 2002. **66**(11): p. 2103.
223. Ahuja, A. and M.J.C.r. Ying, *Sonography of neck lymph nodes. Part II: abnormal lymph nodes*. 2003. **58**(5): p. 359-366.
224. Lukić, S., G. Marjanović, and J.J.A.F.M.N. Živanović, *Palpable Lymphadenopathy in Primary Care*. 2011. **28**(1).

225. Leung, A.K., et al., *Rapid antigen detection testing in diagnosing group A β -hemolytic streptococcal pharyngitis*. 2006. **6**(5): p. 761-766.
226. Kubba, H.J.C.O., *A child with cervical lymphadenopathy*. 2006. **31**(5): p. 433-4.
227. Ying, M. and A.J.C.r. Ahuja, *Sonography of neck lymph nodes. Part I: normal lymph nodes*. 2003. **58**(5): p. 351-358.
228. Ahuja, A., et al., *A practical approach to ultrasound of cervical lymph nodes*. 1997. **111**(3): p. 245-256.
229. Ying, M., et al., *Sonographic appearance and distribution of normal cervical lymph nodes in a Chinese population*. 1996. **15**(6): p. 431-436.
230. Solbiati, L., V. Cioffi, and E.J.R.C.o.N.A. Ballarati, *Ultrasonography of the neck*. 1992. **30**(5): p. 941-954.
231. Tohnosu, N., S. Onoda, and K.J.J.o.C.U. Isono, *Ultrasonographic evaluation of cervical lymph node metastases in esophageal cancer with special reference to the relationship between the short to long axis ratio (S/L) and the cancer content*. 1989. **17**(2): p. 101-106.
232. Sakai, F., et al., *Ultrasonic evaluation of cervical metastatic lymphadenopathy*. 1988. **7**(6): p. 305-310.
233. Vassallo, P., et al., *Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US*. 1992. **183**(1): p. 215-220.
234. Vassallo, P., et al., *In-vitro high-resolution ultrasonography of benign and malignant lymph nodes. A sonographic-pathologic correlation*. 1993. **28**(8): p. 698-705.
235. Ahuja, A., M.J.B.j.o.o. Ying, and m. surgery, *Grey-scale sonography in assessment of cervical lymphadenopathy: review of sonographic appearances and features that may help a beginner*. 2000. **38**(5): p. 451-459.
236. Ying, M., A. Ahuja, and C.J.J.o.u.i.m. Metreweli, *Diagnostic accuracy of sonographic criteria for evaluation of cervical lymphadenopathy*. 1998. **17**(7): p. 437-445.
237. Ying, M., et al., *Personal Practice Ultrasonography of Neck Lymph Nodes in Children 在兒童頸部淋巴結診斷中應用超聲波檢查法*. 2009. **14**(1): p. 29-36.
238. Shozushima, M., et al., *Ultrasound diagnosis of lymph node metastasis in head and neck cancer*. 1990. **19**(4): p. 165-170.
239. IsII, J., et al., *OF SQUAMOUS CELL CARCINOMA IN ORAL CAVITY*. 1989. **36**: p. 63-67.
240. Papakonstantinou, O., et al., *High-resolution and color Doppler ultrasonography of cervical lymphadenopathy in children*. 2001. **42**(5): p. 470-476.
241. Ahuja, A., et al., *Power Doppler sonography to differentiate tuberculous cervical lymphadenopathy from nasopharyngeal carcinoma*. 2001. **22**(4): p. 735-740.
242. Ioachim, H.J.L.N.P.n.e.P.J.L.C., *Metastatic nasopharyngeal carcinoma*. 1994: p. 613-618.
243. Na, D.G., et al., *Differential diagnosis of cervical lymphadenopathy: usefulness of color Doppler sonography*. 1997. **168**(5): p. 1311-1316.
244. Nield, L.S. and D.J.C.p. Kamat, *Lymphadenopathy in children: when and how to evaluate*. 2004. **43**(1): p. 25-33.
245. Wang, J., et al., *Unexplained cervical lymphadenopathy in children: predictive factors for malignancy*. 2010. **45**(4): p. 784-788.

246. Niedzielska, G., et al., *Cervical lymphadenopathy in children—incidence and diagnostic management*. 2007. **71**(1): p. 51-56.
247. Rajasekaran, K. and P.J.P.C. Krakovitz, *Enlarged neck lymph nodes in children*. 2013. **60**(4): p. 923-936.
248. Anne, S., L.A. Teot, and D.L.J.I.j.o.p.o. Mandell, *Fine needle aspiration biopsy: role in diagnosis of pediatric head and neck masses*. 2008. **72**(10): p. 1547-1553.
249. Ling, R.E., A. Capsomidis, and S.R.J.A.o.d.i.c. Patel, *Urgent suspected cancer referrals for childhood lymphadenopathy*. 2015. **100**(11): p. 1098-1099.
250. Tunkel, D.E.J.A.o.O.H. and N. Surgery, *Surgery for cervicofacial nontuberculous mycobacterial adenitis in children: an update*. 1999. **125**(10): p. 1109-1113.
251. Steel, B.L., M.R. Schwartz, and I.J.A.c. Ramzy, *Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy in 1,103 patients. Role, limitations and analysis of diagnostic pitfalls*. 1995. **39**(1): p. 76-81.
252. Leung, A. and W.J.C.J.P. Robson, *Cervical lymphadenopathy in children*. 1991. **3**: p. 10-17.
253. Alison, M.J.E. and m.o.l.i.c.P. Rev, *Friedmann*. 2008. **29**: p. 53-60.
254. Brook, I.J.C.p., *Aerobic and anaerobic bacteriology of cervical adenitis in children*. 1980. **19**(10): p. 693-696.
255. Pickering, L., et al., *American Academy of Pediatrics Tuberculosis*. 2012. **744**.
256. Hazra, R., et al., *Lymphadenitis due to nontuberculous mycobacteria in children: presentation and response to therapy*. 1999. **28**(1): p. 123-129.
257. Aydın, İ., et al., *Farklı yaş gruplarında nötrofil/lenfosit oranı referans aralıkları*. 2015. **57**: p. 414-418.
258. ÖKSÜZ, R.Y.Ç., et al., *Çocukluk çağı periferik lenfadenopatili olguların retrospektif değerlendirilmesi*. 2008. **25**(3): p. 94-101.
259. Kumar, G.A., et al., *A clinico-etiological study of cervical lymphadenopathy in children with special reference to ultrasonography*. 2010. **1**(2).
260. Aykaç, K., et al., *Çocuklarda lenfadenopati nedenleri: Hacettepe Üniversitesi enfeksiyon hastalıkları deneyimi 2015-2016*. 2016. **59**: p. 155-60.
261. Reddy, M.P., N. Moorchung, and A.J.T.I.J.o.P. Chaudhary, *Clinico-pathological profile of pediatric lymphadenopathy*. 2002. **69**(12): p. 1047-1051.
262. Venturini, E., et al., *Clinical features and outcomes of lymphadenopathy in a tertiary children's hospital*. 2020. **56**(8): p. 1277-1282.
263. Çorapçioğlu, F. and S. Karataş, *ÇOCUKLUK ÇAĞINDA MALİYİNİTE KUŞKULU PERİFERAL LENFADENOPATİLİ HASTALARDA TANI VE İZLEM SÜRECİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ(uzmanlık tezi)*. 2009.
264. Köksal, Y., *Selçuk Üniversitesi, Çocukluk çağı lenfadenopatilerin değerlendirilmesi .(uzmanlık tezi)*. 2009.
265. Kain, T., *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk onkoloji polikliniğine periferik lenfadenopati ile başvuran hastaların retrospektif değerlendirilmesi.(Uzmanlık tezi)*. 2015.
266. Srouji, I.A., et al., *Diagnostic cervical lymphadenectomy in children: a case for multidisciplinary assessment and formal management guidelines*. 2004. **68**(5): p. 551-556.
267. ÖZYÖRÜK, D. and Ç.J.T.Ç.H.D. Ümmühan, *Servikal Lenfadenopatili Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi*. **12**(2): p. 94-97.

268. Kartal, Ö., E. Ataş, and O.J.A.a.d.p. Gürsel, *Differentiation of benign from malignant cervical lymphadenopathy by ultrasonography in children*. 2020. **118**(1): p. 11-17.
269. Yüksek, N. and S. Garip, *Çocukluk çağı lenfadenopatilerinde tanısız yaklaşım*. 2013.
270. Çelebi, S. and U. Yakut, *Uludağ üniversitesi tıp fakültesi Çocuk sağlığı ve hastalıkları anabilim dalına 01.01.2010-31.12.2015 tarihleri arasında başvuran ayaktan takip edilen veya yatırılarak izlenen lenfadenopatili olguların değerlendirilmesi.(uzmanlık tezi)*. 2017.
271. Seibel NL, C.J., Magrath IT. , *Principles and Practice of Pediatric Oncology*, 3rd ed. 1997: p. 589±614.
272. Olgun, N. and A. Kumral, *Çocukluk çağı periferik lenfadenopatileri.(uzmanlık tezi)*. 1999.
273. Dağdemir, A. and R.Ç. Öksüz, *Çocukluk çağı periferik lenfadenopatili olguların retrospektif değerlendirilmesi.(uzmanlık tezi)*. 2008.
274. AYDIN, D.G. and P.D.M. ALBAYRAK, *Lenfadenopatili hastalarda ayırıcı tanıda nötrofil lenfosit oranı ve ortalama trombosit hacminin rolü(uzmanlık tezi)*. 2017.
275. Forget, P., et al., *What is the normal value of the neutrophil-to-lymphocyte ratio?* 2017. **10**(1): p. 1-4.
276. Omran, A., et al., *Salivary C-reactive protein, mean platelet volume and neutrophil lymphocyte ratio as diagnostic markers for neonatal sepsis*. 2018. **94**(1): p. 82-87.
277. Cai, L., et al., *Relationship of mean platelet volume to MDD: a retrospective study*. 2017. **29**(1): p. 21.
278. Gunluoglu, G., et al., *Mean platelet volume as an inflammation marker in active pulmonary tuberculosis*. 2014. **9**(1): p. 1-5.
279. Lu, Q., et al., *Are Global Coagulation and Platelet Parameters Useful Markers for Predicting Late-Onset Neonatal Sepsis?* 2016. **62**(1-2): p. 73-79.