



T. C. SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

**SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN EĞİTİM VE ARAŞTIRMA
HASTANESİ**

**ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİĞİ**

**LENFADENOPATİ OLGULARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Ayça AYDIN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023



T. C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
SULTAN 2. ABDÜLHAMİD HAN EğİTİM VE ARAşTIRMA
HASTANESİ

ENFEKSİYON HASTALIKLARI VE KLİNİK MİKROBİYOLOJİ
KLİNİğİ

LENFADENOPATİ OLGULARININ
DEğERLENDİRİLMESİ

Dr. Ayça AYDIN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Levent GÖRENEK

TIPTA UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL/2023

TEŞEKKÜR

Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve birikiminden faydalandığım, tezimin her aşamasında tecrübesiyle beni yönlendiren, bölümümüzde huzurlu ve verimli çalışma ortamı sağlayan, tez danışmanım ve bölüm başkanımız Sayın Prof. Dr. Levent GÖRENEK'e sonsuz şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitim boyunca daima tecrübelerinden faydalandığım, desteğini yanımda hissettiğim, birçok konuda farklı bakış açısı kazanmamı sağlayan, sadece eğitimimde değil meslek dışı hayatımda da bana çok büyük katkıları olan, kıymetli hocam ve abim Doç. Dr. Ercan YENİLMEZ 'e ve uzmanlık eğitimime başladığım ilk günden itibaren eğitimime ve tecrübe kazanmama sonsuz katkısı olan Doç. Dr. Rıza Aytaç ÇETİNKAYA' ya teşekkürlerimi sunuyorum.

Uzmanlık eğitimimde klinik bilgi ve deneyimleri ile bizlere yol gösteren, kliniğimizde bir aile ortamı oluşmasında büyük katkıları olan, tanıdığım için kendimi şanslı hissettiğim uzman doktorlarımız sevgili Dr. Sinem AKKAYA IŞIK, Dr. Burak SARIKAYA ve Dr Derya ÖZYİĞİTOĞLU'na teşekkür ederim. Beş yıl boyunca birlikte güzel anılar biriktirdiğim, asistanlık hayatımı güzelleştiren, mesai arkadaşından çok dostum olarak gördüğüm Dr. Elif SOFUOĞLU, Dr. Birol BALÇIN, Dr. Deniz KAKALIÇOĞLU ve Dr. Duygu YAMAN başta olmak üzere tüm asistan arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Tüm hayatım, eğitim sürecim ve tıpta uzmanlık öğrenciliğim boyunca her zaman beni destekleyen, zor günlerimde hep yanımda olan canım anneme, babama ve kardeşlerime ve varlığından güç bulduğum, sevgisi ve ilgisiyle hayatıma anlam katan, desteğini daima hissettiğim, beni her anlamda cesaretlendiren kıymetli eşim Cem AYDIN' a sonsuz teşekkürlerimi sunuyorum.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
İÇİNDEKİLER	iv
KISALTMALAR	v
TABLolar	vii
ŞEKİLLER.....	viii
ÖZET.....	ix
ABSTRACT.....	xi
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	2
GEREÇ VE YÖNTEM	26
BULGULAR.....	29
TARTIŞMA	40
SONUÇ ve ÖNERİLER.....	46
KAYNAKLAR	48

KISALTMALAR

ARB	: Aside dirençli basil
BCG	: Bacille Calmette-Guérin
CMV	: Sitomegalovirus
CRP	: C-reaktif protein
EBV	: Epstein-Barr virus
ELISA	: Enzim immuno assay
EZN	: Ehrlich-Ziehl-Neelsen
HHV8	: Human herpesvirus 8
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HSV	: Herpes simpleks virus
IFA	: Indirekt floresan antikor
Ig	: Immunglobulin
IHC	: Immünohistokimya
İİAB	: İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi
JRA	: Juvenil romatoid artrit
LAP	: Lenfadenopati
LDH	: Laktat dehidrogenaz
MHC	: Majör histokompatibilite kompleksi
NAAT	: Nükleik asit amplifikasyonu testi
NHL	: Non-Hodgkin lenfoma
PCR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
PET	: Pozitron emisyon tomografisi
RPR	: Rapid Plasma Reagin

SARS-CoV-2 : Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2

SLE : Sistemik lupus eritematozus

TPHA : Treponema Hemaglutinasyon

USG : Ultrasonografi

VDRL : Venereal Disease Research Laboratory



TABLÖLAR

Tablo 1. Lenfadenopatinin Lokalizasyonuna Bağlı Olarak Sık Görülen Tanılar	20
Tablo 2. Olguların Demografik, Klinik, Laboratuvar Verileri Açısından Değerlendirilmesi.....	30
Tablo 3. Olguların LAP Özellikleri Açısından Değerlendirilmesi.....	31
Tablo 4. LAP Biyopsilerinin Tanılarının ve Histopatolojik Sonucunun Değerlendirilmesi.....	32
Tablo 5. Olguların Kesin Tanılar Açısından Değerlendirmesi.....	34
Tablo 6. Enfeksiyöz-Nonenfeksiyöz LAP Ayrımında Çok Değişkenli Etkenlerin Analizi	36
Tablo 7. Benign-Malign LAP Ayrımında Çok Değişkenli Etkenlerin Analizi	37
Tablo 8. Tüberküloz-Tüberküloz Dışı LAP Ayrımında Çok Değişkenli Etkenlerin Analizi	39

ŞEKİLLER

Şekil 1. Periferik Lenfadenopatili Hastaya Yaklaşım Algoritması	24
Şekil 2. LAP Olgularında Spesifik Tanı Oranları	33
Şekil 3. Kesin Tanı Alan LAP Nedenleri.....	33
Şekil 4. Enfeksiyona Bağlı LAP Olgularının Etkenlerine Göre Dağılımı	34

ÖZET

Amaç

Periferik lenfadenopati, sıklıkla kendini sınırlayan, benign lezyonlar olarak karşımıza çıksa da, tedavisi güç enfeksiyonların veya malignitenin klinik bir yansıması olabileceğinden; atlanmaması gereken önemli bir bulgudur. Çalışmamızda, hastanemize lenf bezlerinde şişlik şikâyeti ile başvuran hastalarda klinik, laboratuvar, görüntüleme ve patolojik değerlendirmeleri inceleyerek ortaya konulan tanıları değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem

Bu retrospektif tanımlayıcı çalışmada, Sultan 2.Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniklerine lenf bezi büyüklüğü şikayeti ile başvuran erişkin hastalarda konulan tanılar çerçevesinde lenfadenopati etiyolojisinde görülen hastalıkların oranlarının ortaya konması, konulan tanıların klinik, laboratuvar bulguları, radyolojik ve patolojik özellikleri açısından karşılaştırılması amaçlandı. 1 Ocak 2018 ve 1 Eylül 2022 tarihleri arasında, polikliniklerimize lenf bezinde büyüme şikayeti ile başvuran, daha önce bu nedenle tanı veya tedavi almamış 18 yaşından büyük toplamda 417 hasta, çalışmaya dahil edildi. İstatiksel analizler IBM SPSS Statistics 15.0 ve MS-Excel 2013 programları kullanılarak yapıldı. Kategorik değişkenler arası farklılık odss oranı ve ki-kare testi ile araştırıldı. İstatistiksel önemlilik %95 güven düzeyinde belirlendi ($p<0.05$).

Bulgular

Lenfadenopati belirlenen hastaların %57.8'inde herhangi bir etyolojik ajan saptanmamıştır. Geri kalan %42.2 hastaya kesin tanı konulmuştur. Tanı konulan hastalarda en sık görülen tanılar sırasıyla; enfeksiyona bağlı lenfadenopati (%78.6), malign lenfadenopati (%12.7) ve immünolojik hastalıklardan oluşan lenfadenopati (%8.7) olarak belirlenmiştir. Enfeksiyona bağlı lenfadenopatilerde en sık görülen tanı tüberküloz lenfadenopati (%25.7) iken, bunu kedi tırmığı hastalığı (%19.1), lokalize

enfeksiyonlar (%17.6), HIV enfeksiyonu (%11.8), EBV enfeksiyonu (%7.3) ve CMV hastalığı (%5.9) takip etmektedir.

Enfeksiyona bağılı lenfadenopati grubunda 45 yaşının altında olma, ampirik olarak antibiyotik kullanmış olma ve ultrasonda lenf nodu yağlı hilusunun belirgin olarak seçilebilme oranında artış mevcuttur. ($p<0.05$). Malign lenfadenopati grubunda, 45 yaşının üstünde olma, bilateral lenfadenopati, 40 mm'den büyük lenfadenopati, ultrasonda lenf nodu yağlı hilusunun kaybolması bulgularında anlamlı olarak artış mevcuttur ($p<0.05$).

Sonuç

Lenfadenopatiler klinik pratiğimizde mutlaka dikkatle değerlendirilmesi ve tanısının konulması gereken bulgulardır. Lenfadenopatilerin büyük çoğunluğu nonspesifik- reaktif olmakla ve takiplerde kaybolmakla beraber, enfeksiyöz, malignite ve immünolojik hastalıklara bağılı olarak gelişebilmektedir. Bu hastalıklarda erken tanı önemli olduğundan ayırıcı tanının kısa sürede yapılması önem arz etmektedir. Enfeksiyöz kaynaklı patolojilerde ülkemizde ilk sırada olan tüberküloz ve ikinci sırada olan kedi tırmığı hastalığı ayırıcı tanıda mutlaka irdelenmelidir. Lokalize enfeksiyonlara bağılı lenfadenopatiler, üçüncü olarak en sık görülen enfeksiyöz lenfadenopati nedeni olduğundan, hastalarda dikkatli bir fizik muayene ile etkenlerin giriş yeri araştırılmalıdır. Özellikle 45 yaş üzerinde olan bireylerde bilateral, 20-40 mm'den daha büyük, yağlı hilusu seçilemeyen LAP saptanması durumunda malignite yönünden histopatolojik inceleme yapılması unutulmamalıdır.

Anahtar Kelimeler: Lenfadenopati, Enfeksiyon, Malignite

ABSTRACT

Aim

Peripheral lymphadenopathy often appears as self-limiting, benign lesions, but it is an important finding that should not be missed, as it may also be a clinical reflection of malignancy. In this study, we aimed to evaluate the diagnoses made by examining the clinical, laboratory, imaging and pathological evaluations in patients who applied to our hospital with complaints of swelling in the lymph nodes.

Materials and Methods

In this retrospective descriptive study, it was aimed to reveal the rates of diseases observed in the etiology of lymphadenopathy in adult patients admitted to , Sultan 2.Abdülhamid Han Training and Research Hospital Infectious Diseases and Clinical Microbiology outpatient clinics with complaints of lymph node size,in addition to compare the clinical, laboratory findings, radiological and pathological characteristics of the diagnoses made. A total of 410 patients older than 18 years who applied to our outpatient clinics with lymph node enlargement complaints and had not previously received diagnosis or treatment for this reason, between 01 January 2018 and 01 September 2022 were included in the study. Statistical analyses were performed using IBM SPSS Statistics 15.0 and MS-Excel 2013 programs. The difference between categorical variables was investigated by the chi-square test and the odds ratio. Confidence level for statistical significance was preferred as 95 percent ($p < 0.05$).

Results

In the majority of cases with lymphadenopathy (57.8%), there was no spesific etiology detected. The remaining 42.2% of the patients were diagnosed definitively. The most common diagnoses in the diagnosed patients were determined as infection-related lymphadenopathy (78.6%), malignant lymphadenopathy (12.7%) and lymphadenopathy consisting of immunological diseases (8.7%), respectively. Tuberculous lymphadenopathy (25.7%) was the most common diagnosis in infection-related lymphadenopathies, followed by cat-scratch disease (19.1%), localized

infections (17.6%), HIV infection (11.8%), EBV infection (7.3%), and CMV disease (5.9%).

In the lymphadenopathy group associated with infection, there was an increase in the rate of being under the age of 45, empirical use of antibiotics, and detecting the fatty hilum of the lymph node on ultrasound ($p<0.05$). In the malignant lymphadenopathy group, there was a significant increase in the findings of being over 45 years old, bilateral lymphadenopathy, lymphadenopathy larger than 40 mm, and disappearance of the fatty hilum of the lymph node on ultrasound ($p<0.05$).

Conclusion

Lymphadenopathies are findings that must be carefully evaluated and diagnosed in our clinical practice. Although the majority of lymphadenopathies are nonspecific-reactive and disappear in follow-ups, they can develop due to infectious, malignancy and immunological diseases. Since early diagnosis is important in these diseases, it is crucial to make the differential diagnosis in a short time. Tuberculosis, which is in the first place in our country in pathologies of infectious origin, and cat-scratch disease, which is in the second place, should definitely be examined in the differential diagnosis of LAP. Localized infections is in third place; In patients, the entry site of the agents should be investigated with a careful physical examination. In terms of localized infections; the entry site of the agents should be investigated with a careful physical examination. It should not be disregarded that histopathological examination should be performed in terms of malignancy, especially in individuals over 45 years of age, in the presence of bilateral LAP greater than 20-40 mm, with an undetectable fatty hilum.

Key Words: Lymphadenopathy, Infection, Malignancy

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Lenfadenopati (LAP), lenf düğümlerinin boyut, sayı ve kıvam açısından anormal hale geldiği durumları tanımlar (1). Periferik lenfadenopati, sıklıkla kendi kendini sınırlayan, enfeksiyöz bir hastalığa bağlı olarak karşımıza çıksa da, altta yatan bir malignite, kronik veya otoimmün hastalıklara bağlı olarak da oluşabilen, atlanmaması gereken bir bulgudur (2). Klinik pratikte lenfadenopatiye yaklaşımda, hekimler için en kritik ve zorlayıcı olabilen durum, sıklıkla görülen ve kendini sınırlayan hastalıklar ile malignite ayırıcı tanısının yapılmasıdır (3).

Lenfadenopatinin nedeninin belirlenmesinde anamnez, fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme ve patolojik veriler gibi pek çok yöntem kullanılabilsede, hastalıklara bağlı olarak tanı için öncelikli olan yöntemler farklılık gösterebilmektedir. Çoğu durumda, üst solunum yolu enfeksiyonu, abse, selülit gibi lokalize lenfadenopatinin nedeni dikkatli bir öykü ve fizik muayene ile belirlenebilir olup ileri inceleme gerektirmez (4). Anamnez ve fizik muayene ile kesin tanı konulamayan diğer durumlarda ise biyokimyasal, serolojik ve immünolojik yöntemler ile doğrulama testi yapılmalıdır. Bu yöntemlerle kesin tanı konulamayan hastalarda, lenfadenopati tanısı için altın standart değerlendirme olarak kabul edilen histopatolojik değerlendirme yapılması önerilmektedir (5).

Lenfadenopatinin etiyolojisinin net bir şekilde anlaşılması, hangi vakaların hızlı ve agresif tetkik gerektirdiği ve hangilerinin sadece gözlemlenmesi gerektiği konusunda klinik karar vermede önemlidir (6). Çalışmamızda, hastanemize lenf bezlerinde şişlik şikâyeti ile başvuran hastalarda klinik, laboratuvar, görüntüleme ve patolojik değerlendirmeleri inceleyerek ortaya konulan tanıları değerlendirmek amaçlanmıştır. Bunun yanında erişkin hasta grubunda görülen en sık LAP nedenlerini belirleyerek, klinisyenlere LAP ile başvuran hastalarda öncelikli olarak değerlendirilmesi gereken tanılar konusunda yol göstermek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.TANIMLAR

Lenfadenopati (LAP), lenf düğümlerinin boyut, sayı ve kıvamı açısından anormal hale gelmesi olarak tanımlanır. Normal lenf nodları, genellikle 1cm'den küçüktür ve palpe edilemez. Lenf düğümlerinin çapı tipik olarak 1 cm'den fazla değildir, ancak istisnalar arasında 1.5 cm'ye ulaşabilen inguinal lenf düğümleri ve tipik olarak 0.5 cm olan oksipital ve epitrokleare düğümler yer alır (5). Ayrıca, supraklaviküler lenfadenopati, aksi kanıtlanana kadar herhangi bir yaş grubunda patolojik olarak kabul edilmelidir (7). LAP, inflamatuvar veya neoplastik hücrelerin lenf bezinde enfeksiyon, otoimmün süreçler, ilaçlar, maligniteler ve idiyopatik süreçler nedeniyle çoğalması veya invazyonu sonucu oluşur. (8)

Lenfadenomegali: Lenf bezinin, kendisini oluşturan hücrelerin proliferasyonu veya yabancı hücrelerin infiltrasyonu sonucu büyümesidir.

Akut lenfadenopati: Dört haftadan kısa süreli olan lenfadenopati durumlarını tanımlar (9).

Kronik lenfadenopati: Lenfadenopatinin 4 haftadan uzun sürdüğü durumları tanımlar (9).

Lokalize lenfadenopati: Bitişik anatomik bölgelerdeki tek veya birbirine komşu birden fazla lenf nodunun büyümesi olarak tanımlanır (7).

Generalize lenfadenopati: Komşu olmayan ikiden fazla lenf nodunun büyümesi olarak tanımlanır (7).

Lenfadenit: Özellikle inflamatuvar hücrelerin infiltrasyonu ile inflamatuvar süreçlerin neden olduğu, sıklıkla ısı artışı, ağrı ve eritemin eşlik ettiği lenfadenopatileri tanımlar. (10)

Reaktif lenfadenit: Sistemik veya lenf noduna komşu yapılardaki bir enfeksiyona tepki olarak lenf nodundaki yapısal hücrelerin proliferasyonudur. (10)

2.2.LENF NODU FONKSİYONU

Lenf düğümü, dolaşımdaki lenf sıvısını filtreleyen ve bağışıklık sisteminin bir parçası olarak bağışıklık reaksiyonlarına katılan lenfoid dokudan oluşan oldukça organize bir yapıdır. Kanda bulunan monositleri, bağ dokusunda bulunan makrofajları, timus, dalak, kemik iliği, kemik, iç organların mukoza ile ilişkili lenfoid dokusunu, lenfatik damarları ve interstisyel sıvıda bulunan lenfatik sıvıyı içerir (5).

Lenf sıvısı, lenf noduna bir veya daha fazla afferent damar yoluyla girer ve bir efferent lenfatik damar yoluyla birleşip drene olan bir dizi kanaldan süzülür. Lenf düğümleri, içinde antijenlerin bağışıklık sistemine sunulduğu lobüller içeren bir retiküler hücre ağı gibi düşünülebilir (6). Makrofajlar, lenfatik kanallar boyunca dizilir ve yabancı madde veya antijenleri fagosite eder. Fagosite edildiğinde, yabancı proteinler majör histokompatibilite komplekslerine (MHC) bağlanır ve makrofaj yüzeyinde antijen sunumu gerçekleşir. Dendritik hücrelerin yüzeyindeki MHC sınıf II moleküllerine bağlı antijenler, diğer hücre yüzeyi reseptörleri ve salgılanan hücresel sinyaller olan interlökinler ile yardımcı T lenfositlerini aktive ederler. Bu lenfositler, sırayla naiv B lenfositlerini ve hafıza T lenfositlerini aktive ederler. Bunun yanı sıra, dendritik hücreler doğrudan hafıza B-lenfositlerini aktive edilebilir. Bir kez aktive edildiğinde, B ve T lenfositleri hızlıca çoğalarak yabancı proteini tanıma ve bağlama yeteneğine sahip bir lenfosit havuzu oluştururlar. Ayrıca, aktive edilmiş makrofajlar ve T lenfositleri, lökosit kemotaksisini indükleyen ve vasküler geçirgenliği artıran hücresel sinyaller olan sitokinleri açığa çıkarır. Böylelikle, hem intravasküler hem de interstisyel sıvılar antijenik olarak denetlenir ve olası bir tehdide karşı hızlı bir bağışıklık yanıtı oluşur.

2.3.LENF NODU ANATOMİSİ

Lenfadenopatiler patolojik olarak, hücresel hiperplazi, lökosit infiltrasyonu ve doku ödemi sonucu oluşur. Lokal olarak salınan sitokinler yoluyla oluşan vazodilatasyon ve kapiller sızıntı nedeniyle yüzeyel eritem ve ödem oluşur. Ödem sonucunda lenf nodu kapsülün şişmesinden ise lokal hassasiyet oluşur (11).

Lenf düğümleri, lenf dolu sinüslerle çevrili ve bir kapsülle çevrelenmiş çok sayıda lenfoid lobülünden oluşur. Lenf düğümünün temel anatomik ve fonksiyonel birimi lenfoid lobül olarak tanımlanır.

Histolojik olarak lenf düğümü, üç ana fonksiyonel bölge içerir. Bunlar, ağırlıklı olarak B hücreli lenfoid foliküllerden oluşan kortikal alan, T-hücresi açısından zengin parakortikal alan, ağırlıklı olarak plazma hücreleri ve medüller kordlara sahip medulladır (12). Bu bölümler belirli lobüler yapılar içerir, dolayısıyla bu kısımlardaki değişiklikler lobüllerdeki değişiklikleri yansıtır (13).

Kapsül: Yoğun bağ dokusu stroması ve kollajen liflerden oluşan ve lenf nodunun merkezine doğru trabeküller şeklinde uzanan bir yapıdır.

Marjinal sinüs: Subkapsüler sinüs olarak da bilinen marjinal sinüs, lenfatik sıvının taşınmasını sağlayan, kapsül ile korteks arasındaki boşluk olarak tanımlanır. Afferent damarları alır, trabeküler sinüslerle devam eder ve lenf düğümünün medullasında medullar sinüs ile birleşir.

Korteks: Subkapsüler sinüsün altındaki tabakadır. Esas olarak foliküller halinde düzenlenmiş B hücrelerinden oluşur. Bunlar, antijenik yapıyla karşılaşp karşılaşmamalarına göre primer ve sekonder folikül olarak adlandırılır.

- a) **Primer Folikül:** Antijenle karşılaşmamış B hücrelerinden oluşan, koyu renkli, homojen görünümlü lenf nodülleridir.
- b) **Sekonder Folikül:** Olgunlaşmamış B hücreleri, bir antijenle karşılaştığında sekonder folikülü oluşturur. Merkezi, histolojik olarak açık renkli boyanan germinal merkez, periferik kısmı ise koyu renkli boyanan ‘mantle’ adı verilen tabakayı oluşturur. Sekonder folikül oluşumunu takiben, dinlenme halindeki B hücresi ve dendritik hücreler, germinal merkezi çevreler.

Parakorteks: İç kısımda bulunan, T-hücresi tabakası olarak da adlandırılan parakorteks tabakası, dendritik hücrelerle etkileşime giren çoğunlukla T hücreleri ve postkapiller venüllerden oluşur. Histolojik olarak yüksek endotelli venülleri içeren medullaya yakın kısımdır.

Medulla: Plazma hücrelerini ve T hücrelerini içeren lenfatik doku kordonları olan medüller kordonlardan ve medüller kordonları ayıran damar benzeri boşluklar olan medüller sinüslerden (sinüzoidler) oluşur. Medüller sinüsler hareketsiz makrofajlar olan histiyositleri ve retiküler hücreleri içerir (13). Plazma hücresi oluşumu, farklılaşması ve antikör üretiminde merkez görevi görür (14).

2.4.PERİFERİK LENF NODLARI VE ÖZELLİKLERİ

2.4.1. Baş ve Boyun Lenfatikleri

Baş ve boyun lenfatikleri, 300'den fazla sayıda lenf nodu ve bunların ara kanallarından oluşan ayrıntılı olarak düzenlenmiş yoğun bir lenfatik ağıdır (15). Yüzeyel ve derin olmak üzere iki ana grupta incelenir.

2.4.1.1. Yüzeyel Boyun Lenfatikleri

a) Oksipital lenf nodları: Trapezius kaslarının yan sınırında bulunur ve oksiputu örten cildin lenfatik drenajını sağlar.

b) Mastoid lenf nodları: Temporal kemiğin mastoid bölümünde, sternokleidomastoid kasın başlangıç noktasında bulunur. Arka boynu, dış kulağın üst kısmını ve kulak kanalını timpanik membrana kadar drene eder.

c) Preaurikular lenf nodları: Kulak tragusunun önünde bulunur. Bunlar göz kapakları, burnun dış yüzeyi, yanağın lateral kısmını derene eder.

d) Submental lenf nodları: Mylohyoid kası örten lenf nodlarıdır. Dil ucu, ön ağız tabanı, alt dudak ve çeneyi drene eder. Submandibuler veya boyun derin lateral lenf düğümlerine drene ettiği bölgedeki lenf sıvısını boşaltır.

e) Submandibular lenf nodları: Submandibular üçgende, mylohyoid ve hyoglossus kaslarının üzerinde bulunur. Mandibulanın alt kenarı ve digastrik kasın ön ve arka karınları tarafından sınırlanır. Submental ve fasiyal düğümleri, yanakları, üst dudak ve alt dudakın lenfatiklerini drene eder.

f) Fasiyal lenf nodları: Maksiller, supramandibular ve buccinator lenf nodlarından oluşur. Yanağın içindeki mukus zarlarını, burun mukozasını, göz kapaklarını ve konjonktivayı drene eder.

g) Yüzeysel servikal lenf nodları:

a) Anterior yüzeysel servikal: Ön juguler ven boyunca yerleşir, ön boyunun yüzeysel kısımlarını drene eder.

b) Posterior yüzeysel servikal: Eksternal juguler ven boyunca yerleşir, boyunun arka kısmının yüzeysel dokularını drene eder.

2.4.1.2. Derin Boyun Lenfatikleri

a) Derin parotid lenf nodları: Burun boşluğunu ve nazofarenksi drene eder.

b) Derin servikal lenf nodları: İnternal juguler ven boyunca bulunur. Anatomik konumlarına göre prelaringeal, pretrakeal, retrofaringeal, infrahyoid, jugulodigastrik, jugulo-omohyoid ve supraklaviküler düğümler olarak adlandırılır. Yüzeyel lenf nodlarının yanı sıra baş ve boyunun tüm lenf nodlarını drene ederler (13).

2.4.2. Supraklaviküler Lenf Nodları

Sağ supraklaviküler lenf nodları memeyi, akciğeri ve üst özofagusu drene ederken, sol supraklaviküler lenf nodları daha kapsamlı bir drenaj bölgesine sahiptir. Sol supraklaviküler lenf nodları, böbrek, pankreas, testis, serviks ve anatomik olarak birçok uzak bölgeyi drene eder (16). Sağ supraklaviküler lenf düğümleri sağ lenfatik kanala boşalırken, sol supraklaviküler lenf düğümleri torasik kanala drene olur (17).

Virchow lenf nodu, adını Alman patolog Rudolf Virchow'dan alır, sol supraklaviküler lenf düğümlerinin en proksimalinde bulunur. Esas olarak mide kanserinden kaynaklanan metastatik malignitenin bir belirtisi olarak değerlendirilir. Virchow düğümü, lenfatik işlevi nedeniyle, yalnızca gastrointestinal maligniteler için değil, aynı zamanda pulmoner adenokarsinom, prostat kanseri, lenfoma ve yumurtalık kanseri için potansiyel bir gösterge olabilir (18).

2.4.3. Aksiller Lenf Nodları

Üst göğüs duvarı ile kol arasında yer alan koltuk altı yağ yastığında bulunur. Anterior (pektoral) lenf düğümleri, posterior (subskapular) lenf düğümleri, lateral (humeral) lenf düğümleri ve apikal (terminal) lenf düğümleri olmak üzere beş anatomik bölgeye ayrılır. Genel olarak toraks duvarını, göğsü, kolu ve göbek deliğinin üst kısmındaki karın ön duvarını drene ederler (19).

2.4.4. İnguinal Lenf Nodları

İnguinal lenf nodları, inguinal ligament, adductor longus kası ve sartorius kası ile sınırlı olan femoral üçgen içinde bulunur. Yüzeysel ve derin inguinal lenf düğümleri olarak ikiye ayrılır. Yüzeysel inguinal lenf düğümleri anal kanalı, göbek altındaki deriyi, alt ekstremitayı, skrotum ve vulvayı drene eder. Derin inguinal lenf düğümleri ise yüzeysel lenf düğümlerinin yanı sıra glans penis veya klitorisi drene eder. Yüzeysel ve derin inguinal lenf düğümlerinin her ikisi de dış iliak lenf düğümlerine boşalır (20).

2.5.LENFADENOPATİ ETİYOLOJİSİ

Lenfadenopati etiyolojisini belirlemede hastanın yaşı, cinsiyeti, mesleği, eşlik eden hastalıkları gibi anamnez bilgilerinin yanı sıra lenfadenopatinin süresi, lokalizasyonu, büyüklüğü, lokalize veya generalize olması gibi bulgular büyük önem taşımaktadır. Lenfadenopati etiyolojisinin saptanması, anamnez, fizik muayene, laboratuvar, görüntüleme ve gereğinde patolojik örneklemelere dayanan geniş çaplı bir araştırma yapılmasını gerektirir. Buna rağmen yapılan çalışmalarda, lenfadenopatilerin yaklaşık yarısına spesifik bir tanı konulamadığı görülmüştür. Tanı konulan lenfadenopatiler başlıca enfeksiyon, maligniteler, otoimmün süreçler, ilaçlar, ve idiyopatik süreçlerden kaynaklanmaktadır.

2.5.1. Nonspesifik Reaktif Hiperplazi

Yapılan çalışmalarda lenf nodu şişliklerinin en sık nedeninin nonspesifik reaktif hiperplaziye bağlı olduğu belirlenmiştir (21; 22; 23; 24). Ultrason veya biyopsi ile reaktif hiperplazi tanısı konulabilir. Ultrasonografik olarak diffüz tutulum olması nedeniyle lenf nodu şekli genellikle korunur, santral vaskülarite gözlenir ve ekojen

hilus yapısı korunur (25). Biyopside olgun lenfosit, foliküler hücreler, immunoblastlar, retiküler hücreler, makrofajlar ve kapiller yapılar mevcuttur. Lenfoid elemanların tüm yapısal elemanlarının farklı maturasyon aşamalarında bulunması, reaktif hiperplazi tanısını destekler (26).

2.5.2. Enfeksiyonlar

Akut veya kronik süreçlere bağlı olabilen, çeşitli virüs, bakteri, mantar veya parazit gibi patojenlere bağlı olarak oluşabilen, genellikle kendi kendini sınırlayan benign lezyonlardır.

2.5.2.1. Akut nonspesifik lenfadenit: Genellikle viral veya bakteriyel enfeksiyonlara bağlı olarak görülür. Lenf nodları büyümüş ve hassastır. Laboratuvar bulgularında akut afaz reaktanlarında artış görülür. Histopatolojik olarak folliküler hiperplazi ve polimorf nüveli lökosit infiltrasyonu görülür.

2.5.2.2. Bakteriyel Enfeksiyonlar: Piyojenik Enfeksiyonlar (*Staphylococcus spp.* ve *Streptococcus spp.*'e bağlı), tüberküloz lenfadeniti, tularemi, kedi tırmığı hastalığı, kızıl hastalığı, difteri, bruselloz, anthrax, leptospirozis, sfiliz, listeryozis, tifo, şankroid, veba, lenfogranüloma venorum gibi enfeksiyonlar, bakteriyel lenfadenite neden olur. Histolojik olarak genellikle sinüs ve medüller kordlarda ağırlıklı olarak nötrofilik infiltrat bulunur. Foliküler hiperplazi de görülebilir (27).

2.5.2.2.1. Tüberküloz Lenfadeniti:

Tüberküloz lenfadeniti akciğer dışı tüberkülozun en sık görülen formudur. Servikal tüberküloz lenfadenit, en sık tutulan bölgedir ve skrofula olarak tanımlanır. En sık izole kronik hassas olmayan lenfadenopati olarak kendini gösterir. Fizik muayenede sert, etraftaki dokuya fikse bir kitle şeklinde palpe edilir. Ülser, fistül ve abse gibi komplikasyonlar eşlik edebilir. Tüberküloz lenfadenit tanısı, aside dirençli basil (ARB) yayması, lenf nodu materyalinin kültürü, nükleik asit amplifikasyonu testleri (NAAT) ile birlikte dokunun histopatolojik incelemesi ile konulur. Histopatolojik değerlendirme için materyal, ince iğne aspirasyonu, tru-cut veya eksizyonel lenf nodu biyopsisi ile elde edilebilir. Tüberkülozun endemik olduğu ülkelerde, patolojik değerlendirmede nekrotizan granümatöz lenfadenit bulgusu

genellikle tüberküloz lenfadeniti ile ilişkilendirilmiştir. Mikobakteri kültürü, tüberküloz tanısında altın standarttır, NAAT pozitif olsa bile ilaç duyarlılık testi açısından mutlaka yapılmalıdır (28). Tüberküloz lenfadenitinde antitüberküloz ilaçlarla birlikte cerrahi tedavi, kalıcı sinüs drenajı olan veya medikal tedaviye yanıtızsız seçilmiş hastalarda faydalı olabilir (29).

2.5.2.2.2.Tularemi:

Tularemi, *Francisella tularensis*'in etken olduğu zoonotik bir enfeksiyondur. Ülseroglandüler, okuloglandüler, glandüler, orofaringeal, tifoidal ve pnömonik tularemi gibi formları bulunur. En sık bulgusu lokalize, hassas, süpüratif olabilen lenfadenopatidir. Bunun yanında, ateş, kas ağrısı, halsizlik, baş ağrısı, boğaz ağrısı, bulantı, kusma, diyare gibi bulgular tularemi formları ile değişmekle birlikte görülebilir. Mikroorganizmalar, gram boyamada nadiren görünür, kültür için özel güvenlik önlemleri gerektiğinden klinik pratikte sıklıkla uygulanmaz. Tanı için mikroaglutinasyon testleri veya enzim immuno assay (ELISA veya EIA) gibi serolojik yöntemler kullanılır. Tedavide aminoglikozidler, tetrasiklinler veya kinolonlar tercih edilebilir.

2.5.2.2.3.Kedi Tırmığı Hastalığı:

Kedi tırmığı hastalığı, *Bartonella henselae* tarafından oluşturulan, tipik olarak kendi kendini sınırlayan, lokalize lenfadenopati ile karakterize bulaşıcı bir hastalıktır. Genellikle aksiller epitrokleal, inguinal, lenf nodları tutulur, ancak inokülasyon bölgesine göre servikal lenfadenopati de görülebilir. Kronik, hassas lenfadenopati görülür. Hastaların yaklaşık %30'unda ateş, yorgunluk ve baş ağrısı gibi hafif sistemik semptomlar da mevcuttur. Genellikle enfekte bir kedinin ısırması veya tırmalaması olan, inokülasyon bölgesinde bir deri papülü, vezikül veya püstül bulunabilir (30). Atipik (komplike) hastalık, immün yetmezliği olmayan hastaların %5 ile %14'ünde gelişir ve hemen her organ sistemini tutabilen yaygın enfeksiyona yol açabilir. İmmün yetmezlikli hastalarda ise persistan bakteriyemi, endokardit veya baziller anjiomatöz görülebilir. Etken mikroorganizma *B. henselae*'nin kültürü zordur, PCR testleri ise geniş kullanım alanı bulamamaktadır. Teşhis çoğunlukla kedilere maruz kalma öyküsü ve *B. henselae*'ye karşı yüksek titrelerde (1/256'dan büyük) immünoglobulin G (Ig G)

antikoru olan bir serolojik test ile konulur. Çoğu kedi tırmığı hastalığı vakası kendi kendini sınırlar ve antibiyotik tedavisi gerektirmese de azitromisinin iyileşmeyi hızlandırdığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (31).

2.5.2.2.4. Brucellosis:

Bruselloz, dünya çapında en yaygın zoonotik enfeksiyonlardan biridir. İnsanlara sindirim sistemi, cilt ve kan vücut sıvıları ve aerosoller ile mukozal ve solunum yolu teması ile bulaşır. Brusellozun geniş ve spesifik olmayan ateş, terleme, yorgunluk ve osteoartrit gibi klinik belirtileri mevcuttur, ancak farklı organ sistemlerinde daha ciddi durumlar görülebilir. Erişkin yaş grubunda daha nadir olmakla birlikte, yapılan bir metaanalizde brusellozda lenf nodu tutulum oranının %19 olduğu saptanmıştır (32). Bruselloz tanısında altın standart bakteri kültürü olmakla birlikte, klinik pratikte tanı genellikle serolojik testler ile konulur. Bu testlerde serum aglütinasyonu ile ölçülen antikor titresinin en az 1/160 olması veya 2-4 hafta sonraki ölçümlerde titrede dört kat artış olması akut enfeksiyonu gösterir. Tedavide tetrasiklin grubu antibiyotiklerin monoterapisi veya rifampisin ile kombinasyonu uygulanır.

2.5.2.2.5. Sfiliz:

Sfiliz, *Treponema pallidum* isimli patojenin etken olduğu, genellikle enfekte bir partnerle cinsel temas yoluyla veya enfekte bir hamile kadın tarafından fetüsüne bulaşan bir enfeksiyondur. Tedavi edilmeyen sifiliz dört aşamada ilerleyebilir: primer sfiliz (şankr adı verilen ağrısız, temiz tabanlı sertleşmiş ülser, bölgesel lenfadenopati), sekonder sfiliz (yaygın deri döküntüleri, genelleşmiş lenfadenopati), latent sfiliz (ikincil aşama belirtilerinin yeniden oluşmasında azalma, semptom yokluğu) ve tersiyer sfiliz (kardiyovasküler sifiliz ve geç nörolojik semptomlar) (33). *T. pallidum* in vitro olarak yetiştirilemediğinden, sifilizin laboratuvara dayalı teşhisi genellikle karanlık alan mikroskopuyla klinik örneklerde spiroketin görüntülenmesine bağlıdır. Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR) gibi nükleik asit amplifikasyon testleri, ticari bir test bulunmadığından sifiliz teşhisinde rutin olarak kullanılmamaktadır. Serolojik testler treponemal olmayan ve treponemal testler olarak ikiye ayrılır. Bu testler, farklı kinetiklere sahip, belirgin şekilde farklı iki tür antikor reaktivitesini ölçer. *T. pallidum*,

penisiline son derece duyarlıdır. Diğer tedavi seçenekleri doksisiklin, seftriakson veya azitromisindir.

2.5.2.3. Viral Enfeksiyonlar: Üst solunum yolu enfeksiyonu yapan virüsler (*Rhinovirus, Influenza, Parainfluenza, Respiratory Syncytial Virus, Coronavirus, Adenovirus*), enfeksiyöz mononükleoz, Sitomegalovirüs (CMV) mononükleozu, kızamıkçık, kızamık, suçiçeği, orofarengeal ve genital herpes enfeksiyonu, HIV (Human Immunodeficiency Virus) enfeksiyonu başlıca görülen viral lenfadenitlerdir. Histopatolojik olarak genellikle lenf noduna makrofajların infiltrasyonu ve lenfoid hiperplazi görülür. Bağışıklığı baskılanmış kişilerde ise nekroz görülebilir (34).

2.5.2.3.1. Enfeksiyöz mononükleoz

Enfeksiyöz mononükleoz, Epstein-Barr virüsünün (EBV) neden olduğu, ateş, tonsiller farenjit ve lenfadenopati ile karakterize bir hastalıktır. EBV hemen hemen her organ sistemini etkileyebilir ve hepatomegali, splenomegali, pnömoni, plevral efüzyonlar, miyokardit, pankreatit, hepatit, taşsız kolesistit, miyozit gibi çeşitli hastalık belirtileriyle ilişkilendirilmiştir. EBV mononükleozun tanısı klinik bulguların yanında atipik lenfositlerin, heterofil antikorların gösterilmesi veya EBV'ye özgü serolojik testlerle konulur. Vakaların çoğunluğu spontan iyileşir, sıklıkla semptomatik tedavi uygulanır. CMV, HIV, hepatit B, toksoplazma, streptokok enfeksiyonları da mononükleozis tipi sendroma yol açan diğer patojenlerdir.

2.5.2.3.2. CMV Hastalığı

CMV, genellikle EBV ile ilişkili enfeksiyöz mononükleoza göre daha klinik belirtilerle seyreden bir sendroma neden olur. Lenfadenopati genellikle daha az belirgindir, farenjit eşlik etmez veya hafif seyirlidir. Karakteristik olarak uzun süreli ateş ve hepatit görülür. Tanıda altın standart, histopatolojide CMV inklüzyonlarının gösterilmesi veya CMV'ye özgü pozitif immünohistokimyasal testler olmakla birlikte klinik pratikte, immunkompetan hastalarda CMV'ye karşı immünglobulin M (IgM) antikorlarının tesbiti yol göstericidir. Mikroskopik olarak, foliküler hiperplazi, monositoid hücre proliferasyonu ve parakortikal hiperplazi görülür.

İmmünohistokimyasal (IHC) boyama, monositoid hücre bölgelerindeki CMV pozitif hücreleri gösterebilir (35). Hastalık kendi kendini sınırlar ve hastaların büyük çoğunluğu sekelsiz iyileşir.

2.5.2.3.3. HIV Enfeksiyonu

Primer HIV enfeksiyonu asemptomatik olabilir veya ciddi semptomatik bir hastalıkla sonuçlanabilir. Yaygın semptomlar ateş, farenjit, halsizlik, uyuşukluk, makülopapüler döküntü, mukoza zarı ülserasyonu, lenfadenopati ve baş ağrısıdır (36). HIV lenfadenopatisinin, genellikle enflamatuvar veya reaktif olarak kategorize edilen çeşitli nedenleri vardır. HIV enfeksiyonu olan bir hastada lenfadenopati ayırıcı tanısı, klinisyenler için tanısal bir zorluktur çünkü genişlemiş lenf düğümleri ile birlikte eşlik eden sayısız hastalık mevcuttur (37). Lenfadenopati son derece sık görülür ve yaygın olarak generalize olmaktan çok lokalizedir (38). Olası nedenler arasında, akut HIV enfeksiyonu aşamasında genişlemiş lenf düğümleri, fırsatçı enfeksiyonlar, inflamatuvar durumlar ve neoplastik süreçlerle kendini gösteren HIV enfeksiyonu yer alır. Lokalize lenf düğümlerinin çoğu baş ve boyun bölgesinde ve daha az sıklıkla inguinal bölgede görülür (39). Kalıcı generalize lenfadenopati, HIV enfeksiyonu dışında eşzamanlı hastalık yokluğunda, bitişik olmayan iki veya daha fazla lenf nodu grubunu içeren ve 3 aydan uzun süren, 1 cm'den büyük palpabl lenfadenopati olarak tanımlanır. Lenfoid hiperplazi, HIV enfeksiyonu olan hastalarda jeneralize lenfadenopatinin en yaygın nedenidir ve lenf nodu aspiratlarının yaklaşık %50'sinde bulunur (40). Lenfadenopatinin olası nedenlerini belirlemek için hastaların anamnezleri, klinik özellikleri, CD4 lenfosit sayılarını ve lenfadenopatinin radyolojik özelliklerini dikkate almak önemlidir.

2.5.2.3.4. Genital Herpes Enfeksiyonu

Primer genital Herpes simpleks virüs (HSV) enfeksiyonunun klinik belirtileri oldukça değişkendir. İlk belirtiler genellikle eritematöz zemin üzerinde ağırlı genital ülserler, dizüri, ateş, hassas lokal inguinal lenfadenopati olabilir. Genital herpes lezyonları, veziküler olabilen çoklu, yüzeysel, hassas sıklıkla tekrarlayabilen ülserlerdir. Tanı klinik olarak, viral kültür, polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), direkt floresan antikör ve tipe özgü serolojik testler ile konulur.

2.5.2.4. Protozoal Enfeksiyonlar: Kala azar, Afrika tripanosomiyazisi, Chagas Hastalığı, toksoplazmoz

2.5.2.5. Helmint Enfeksiyonları: Filariasis, loiasis, onkoserkiyaz

2.5.2.6. Mantar Enfeksiyonları: Histoplazmoz, kriptokokkozis, koksidioidomikoz, parakoksidioidomikoz (41).

2.5.3. Maligniteler

Neoplastik lenfadenopati, primer veya sekonder olabilir. Hodgkin ve Non-Hodgkin lenfomalar (NHL) ve lösemiler primer olarak lenf nodu tümörleridir. Lenf düğümlerini tutan en yaygın neoplaziler, sarkomlar, karsinomlar ve melanomlar gibi metastatik tümörlerdir. Tedavide ileri cerrahi, kemoterapi ve radyoterapi gerekliliğine karar vermek için lenf nodu biyopsisi ile tanı konulmalıdır. Aynı zamanda ileri immunohistokimyasal yöntemler ile tümörün tiplendirilmelidir.

2.5.3.1. Lenfomalar

Lenfomalar, lenf düğümüne ait lenfositler ve ilişkili dokulardan kaynaklanan primer lenfoid neoplaziler olarak tanımlanır. Hodgkin ve Non-Hodgkin Lenfoma olmak üzere iki ana tipi vardır.

2.5.3.1.1. Hodgkin Lenfoma

Neoplastikten ziyade inflamatuvar zeminde dağılan, Hodgkin (büyük mononükleer hücreler) ve Reed-Sternberg (multinükleer tümör hücreleri) hücreleri ve tümör hücrelerini genellikle rozet şeklinde çevreleyen T lenfositler ile karakterizedir (14). Hodgkin lenfoma, başlangıçta sıklıkla servikal lenf düğümlerinin büyümesine neden olur ve bu hastalığın tek bulgusu olabilir. Lenf düğümleri genellikle ağrısız, sınırları belirgin, nonsüpüratiftir ve inflamatuvar düğümlere kıyasla boyutları çok daha büyüktür.

2.5.3.1.2. Non Hodgkin Lenfoma

Nodal ve ektranodal dokulardan kaynaklanan, lenfoid hücrelerden ortaya çıkan neoplazilerdir. Genellikle gastrointestinal sistem ve bronşlar gibi mukoza ilişkili

lenfoid dokuda ortaya çıkmakla birlikte, tiroid veya deriden kaynaklanan kronik enflamasyon bölgelerinden de kaynaklanabilir. Tek bir hücre tipi tarafından lenf düğümünün kısmi veya yaygın infiltrasyonu sonucu kaybı vardır (14). Tümörün davranışını çoğunlukla, neoplastik hücrelerin büyüklüğü ve proliferasyon oranı belirler.

2.5.4. Otoimmün Hastalıklar

Still hastalığı, sistemik lupus eritematozus, dermatomiyozit, Sjögren sendromu, romatoid artrit.

2.5.4.1. Still Hastalığı

Still hastalığı, çocuklarda daha sık olmakla birlikte, erişkinlerde de nadiren görülebilen sistemik inflamatuvar bir hastalıktır (42). Klinik olarak ani ateş, artrit, geçici döküntü, boğaz ağrısı, lenf düğümlerinin büyümesi ve splenomegali ile ve laboratuvar bulgusu olarak nötrofilik lökositoz, yüksek ferritin seviyeleri ve yüksek karaciğer enzimleri ile karakterizedir. Bu özelliklerin hiçbiri spesifik değildir ve birkaç sınıflandırma kriteri önerilmiş olmasına rağmen, still hastalığı bir dışlama tanısı olmaya devam etmektedir. Ayırıcı tanı son derece güç olsa da, tanı çoğunlukla periferik yayma boyama, kemik iliği biyopsileri ve nadiren lenf nodu biyopsisi ile konulabilir (43). Tedavi kararı, yaşamı tehdit edebilen bir "sitokin fırtınası" olan makrofaj aktivasyon sendromunun mevcut olup olmadığına ve ciddiyetine bağlıdır.

2.5.4.2. Sistemik Lupus Eritematozus

Sistemik lupus eritematozus (SLE), birkaç farklı organı etkileyebilen nükleer ve sitoplazmik antijenlere karşı otoantikorların üretilmesi ile karakterize kronik bir otoimmün hastalıktır. SLE, immün sisteminin anormal aktivitesi ile karakterize olup, değişken klinik semptomlara yol açar. Ateş gibi sistemik semptomlarla ilişkili olabilen lokalize veya generalize lenfadenopati, SLE hastalarında sıklıkla bulunur. Histolojik olarak, lenf düğümü lezyonu, hematoksilen cisimcikleri veya reaktif foliküler hiperplazi ile değişen derecelerde koagülatif nekroz ile karakterize edilir (44). Tedavi, hastalık aktivitesine ve şiddetine bağlıdır. Genel tedavi hususları güneşten korunma, diyet ve beslenme, sigarayı bırakma, egzersiz ve uygun bağışıklamayı içerirken,

organa özgü tedaviler arasında steroid ve nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar, immünsüpresif ajanlar ve biyolojik ajanlar yer alır (45).

2.5.5. Atipik Lenfoproliferatif Hastalıklar

Anjiofoliküler lenf nodu hiperplazisi (Castleman Hastalığı), Lenfomatoid granülomatozis, Wegener granülomatozu

2.5.5.1. Anjiofoliküler Lenf Nodu Hiperplazisi (Castleman Hastalığı)

Castleman hastalığı heterojen malign olmayan lenfoproliferatif bir hastalıktır. Castleman hastalığı tanımı, çeşitli patogenezlere sahip ve farklı tedaviler gerektiren heterojen bir hastalık grubunu kapsar. Unisentrik ve multisentrik olmak üzere iki gruptan oluşur. Unisentrik tip en yaygın olanıdır, bu vakaların yaklaşık %75'i hiyalin-vasküler varyanttır ve cerrahi eksizyon sıklıkla küratiftir. Buna karşılık, idiyopatik, *Human herpesvirus 8* (HHV8) ile veya POEMS sendromu ile ilişkili olarak ortaya çıkan vakaları içeren multisentrik tip, klasik olarak sistemik semptomlar ve daha kötü prognozla ilişkilidir. Multisentrik tip Castleman hastalığı için fikir birliğine varılmış güncel bir tedavi yaklaşımı yoktur (46).

2.5.5.2. Lenfomatoid granülomatozis

Lenfomatoid granülomatozis, çok nadir görülen bir EBV kaynaklı lenfoproliferatif hastalıktır. Atipik lenfoid hücreler doğrudan etkilenen dokularda birikir ve klinik olarak infiltratif lezyonlar şeklinde bulunur. Genellikle akciğeri tutan ve karakteristik olarak bilateral pulmoner nodüller oluşturan ilerleyici bir hastalık olmasının yanı sıra, deri, merkezi sinir sistemi ve böbrekler de etkilenebilir. Lenfomatoid granülomatoz, uygun tanı ve tedavi olmaz ise ilerleyici pulmoner yetmezliğe, merkezi sinir sistemi hastalığına veya EBV-pozitif lenfomaya yol açabilir (47).

2.5.5.3. Wegener granülomatozisi

Wegener granülomatozisi, üst ve alt solunum yollarının granümatöz vasküliti ve glomerülonefrit ile karakterize etiyolojisi bilinmeyen bir sendromdur. Hemen hemen her organ sistemi etkilenebilir ve birçok hasta hastalığın olağandışı

özellikleriyle kendini gösterir (48). Wegener granülo-matozisili hastalarda lenfadenopati nadir olmakla beraber görülebilecek atipik semptomlardardır (49).

2.5.6. Diğer Sebepler

Sarkoidoz, Kawasaki Hastalığı, Kikuchi-Fujimoto Hastalığı (Histiositik Nekrotizan Lenfadenit), Kimura hastalığı (Eozinofilik hiperplastik lenfogranüloma), Rosai-Dorfman hastalığı (Masif lenfadenopatili sinüs histiositozu), ilaç kullanımı, aşı ile ilişkili lenfadenopatiler

2.5.6.1. Sarkoidoz

Sarkoidoz, akciğer başta olmak üzere çeşitli organlarda kazeifiye olmayan granülomların varlığı ile karakterize, etiyolojisi bilinmeyen multisistemik granülo-matöz bir hastalıktır. Çoğunlukla hiler, paratrakeal mediastinal lenf nodu tutulumunun yanı sıra hastaların %20'sinden fazlasında periferik lenfadenopati görülür (50). Tanı klinik, görüntüleme yöntemlerinin yanında kazeifiye olmayan granülomların histopatolojik olarak saptanmasıyla konulur.

2.5.6.2. Kikuchi-Fujimoto hastalığı

Kikuchi-Fujimoto hastalığı, subakut nekrotizan lenfadenopati ile karakterize ve sıklıkla ateş ile ilişkili olan, etiyolojisi tam olarak aydınlatılamamış, nadir bir hastalıktır. Ağırlıklı olarak posterior servikal bölgede olmak üzere bir veya daha fazla lenf düğümünün lenfadeniti, ateş ve vakaların %50'ye varan oranında lökopeni ile karakterizedir. Bunun yanında deri lezyonları ve aseptik menenjit gibi ektranodal belirtiler meydana gelebilir. Teşhis genellikle etkilenen düğümlerin eksizyonel biyopsisinden alınan örneklerin analizi ile doğrulanır. Histolojik olarak, parakortikal lenf nodu genişlemesi ile yamasal tarzda, iyi sınırlı nekroz alanları, nekrotik bölge çevresinde atipik mononükleer hücreler (hilal şeklindeki histiyositler, plazmasitoid monositler, küçük lenfositler, immüno-blastlar) ile nötrofil ve eozinofil yokluğu ile karakterizedir. Klinik olarak genellikle iyi huyludur ve antienflamatuvar ilaçların kullanımıyla birkaç ay içinde kendiliğinden regrese olur (51).

2.5.6.3. Kimura Hastalığı

Kimura hastalığı, baş ve boyun bölgelerinin lenf düğümlerini ve cilt altı dokusunu tutan, etiyolojisi bilinmeyen, benign, nadir, kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Yükselmiş serum Immunglobulin E (IgE) seviyeleri ve periferik kanda eozinofili görülür. Kimura hastalığının tedavisi, cerrahi rezeksiyon ve bölgesel veya sistemik steroid tedavisini içerir. Lokal olarak tekrarlayabilmesine rağmen, hastalık mükemmel bir prognoza sahiptir (52).

2.5.6.4. Rosai-Dorfman Hastalığı

Rosai-Dorfman hastalığı nadir görülen, idiyopatik, benign, lenf nodunda sinüzoidal histiyosit infiltrasyonla karakterize ve genellikle boyun bölgesinde baskın olmakla birlikte generalize lenfadenopatiye de yol açabilen bir miyeloproliferatif histiyosit hastalığıdır. Tipik olarak, B semptomlarıyla ilişkili, bilateral ağrısız, masif servikal lenfadenopati görülür. Ailesel veya kendini sınırlayan benign formu olan sporadik form olarak görülebilir. Hastaların küçük bir alt grubu NRAS, KRAS, MAP2K1 ve nadiren BRAF gen mutasyonu ile karakterizedir ve bunlar mortal seyirli olabilir (53).

2.5.6.5. İlaç Kullanımı

Allopürinol, kaptopril, atenolol, karbamazepin, kinidin, imatinib, lamotrijin, pirimetamin, penisilinler, sefalosporinler, sülfonamidler gibi ilaçların uzun süreli kullanımı, lenfadenopati ile ilişkilendirilmiştir. Bazı ilaçlar ateş, eklem ağrıları, döküntü ve generalize lenfadenopati ile karakterize olan serum hastalığı yoluyla lenfadenopatiye yol açarken fenitoin serum hastalığı reaksiyonu olmadan da generalize lenfadenopatiye neden olabilir (54).

2.5.6.6. Aşı ile ilişkili Lenfadenopatiler

Lenfadenit ile en çok ilişkilendirilen aşı Bacille Calmette-Guérin (BCG) aşısıdır. BCG, *Mycobacterium bovis* suşunun zayıflatılmasıyla üretilen iki ayını doldurmuş bebeklere yapılan canlı bir aşıdır. En sık görülen komplikasyonlar servikal ve aksiller lenfadenopatilerle birlikte lokalize abselerdir. Çeşitli çalışmalarda bildirilen BCG lenfadeniti insidansı %0,1 ile %9,9 arasında değişmektedir (55). Son yıllarda ise

Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) aşılmasının takiben aşı kaynaklı aksiller lenfadenit vakaları gittikçe artan sıklıkta bildirilmektedir (56; 57; 58).

2.6. LENFADENOPATİLİ HASTAYA YAKLAŞIM

2.6.1.Öykü

Lenf bezi şişkinliği şikayeti ile başvuran hastalarda hastanın yaşı, mesleği, alışkanlıkları, eşlik eden hastalıkları, aile öyküsü, hayvan teması ve seyahat durumu sorgulanması büyük önem taşımaktadır. Lenfadenopati ile ilgili sorgulamada ise hastanın şikayetinin süresi, lokalizasyonu, duyarlılık olup olmaması, tedavi yanıtı gibi bilgiler tanıya yaklaşım açısından büyük önem taşımaktadır.

Yaş, lenfadenopatinin benign veya malign olup olmama olasılığını tahmin etmede en önemli faktörlerden biridir. Lenfadenopati etiyolojisinde çocukluk çağı ve genç erişkin yaşta enfeksiyöz nedenler öncelikli iken, yaş ilerledikçe malignite sıklığı artmaktadır., Lenf nodu biyopsisi yapılan 628 hasta ile yapılan bir çalışmada, 30 yaşından genç hastaların %79'unda iyi huylu veya kendi kendini sınırlayan nedenler bulunurken, 31 ila 50 yaş arasındaki hastalarda %59 ve 50 yaşından büyüklerde bu oran %39 olarak bulunmuştur (59).

Alkol, sigara ve radyasyon gibi çevresel maruziyetler, baş ve boyun kanserleri, metastatik karsinomlar ve cilt maligniteleri için şüphe uyandırabilir. Silikon veya berilyuma mesleki maruziyet de lenfadenopatiye yol açabilir. Avcılarda tularemi, balıkçı veya mezbaha işçilerinde ise erizipeloid sık rastlanan mesleki hastalıklardır. Hastanın kullandığı ilaçlar da lenfadenopatiye yol açabileceğinden (Allopurinol, atenolol, kaptopril, karbamazepin gibi) ayrıntılı olarak sorgulanmalıdır (54). Şüpheli cinsel öykü ve yönelim, HIV, HSV'ye bağlı enfeksiyonlar ve sfiliz gibi cinsel yolla bulaşan hastalıklara yaklaşım açısından önemlidir. Aile öyküsü ise tüberküloz gibi aile içi bulaş riski yüksek olan veya genetik geçişli hastalıklar ile maligniteleri saptamak açısından tanıda yol göstericidir.

Seyahatle veya hayvan teması ile ilgili maruziyetler sorgulanmalıdır. Tüberküloz, tularemi, bruselloz, tripanozomiyaz, riketsiyoz, leishmaniasis ve şarbon

dahil olmak üzere birçok tropikal veya bazı ülkelerde endemik olan hastalıklar, persistan lenfadenopati ile ilişkili olabilir (60). Öyküde kedi teması varsa kedi tırmığı hastalığı ve toksoplazmoz, kene ısırığı varsa Lyme hastalığı veya tularemi düşünülmelidir.

2.6.2. Fizik Muayene

Fizik muayenede hastanın vitalleri ve sistem muayeneleri ayrıntılı olarak yapılmalıdır. Spesifik olarak hastanın lenf nodu muayesinde, sadece lokal değil, tüm periferik lenf nodları incelenmelidir. Lenfadenopatinin lokalizasyonu, büyüklüğü, hassasiyet, sertlik, ısı artışı, renk değişimi, tek veya multipl oluşu, tek taraflı veya bilateral oluşu, lokalize veya generalize oluşu gibi parametreler incelenmelidir. Tanıya gidişte lenf nodu lokalizasyonu yol gösterici olabilir (14) (Tablo 1). Lenf nodunun palpasyon ile ele gelmesi, her zaman patolojik bir duruma işaret etmez. Lenfadenopatiler klasik olarak 1 cm'den büyük olan lenf nodları olarak tanımlanır, ancak bu durum lokalizasyona göre değişkenlik gösterir. Servikal bölgede 10 mm'den, aksiller bölgede 5 mm'den, inguinal bölgede ise 15 mm'den büyük lenf nodları patolojik olarak kabul edilir. Herhangi bir boyutta ele gelen supraklaviküler, iliak veya popliteal düğümler ve 5 mm'den büyük epitrokleal düğümler anormal olarak kabul edilir (61). Malignite için kesin bir boyut mevcut olmamakla birlikte, yapılan çalışmalarda 20 mm den büyük boyutlarda malignite için riskin arttığı belirlenmiştir (62). Bunun yanında zamanla persiste eden veya boyutunda artma görülen lenfadenopatiler, malignite düşündürülen faktörlerdendir.

Viral enfeksiyonlara bağlı olarak oluşan lenfadenopatiler tipik olarak bilateral, hareketli ve yumuşak kıvamlıdır. Ağrılı veya hassas lenfadenopati genellikle bir enfeksiyondan kaynaklanan nodal enflamasyonu işaret eder. Nadir durumlarda, ağrılı veya hassas lenfadenopati, neoplastik düğümün nekrotik merkezine kanama veya hızlı tümör genişlemesinin neden olduğu lenf nodu kapsülü üzerindeki baskıdan kaynaklanabilir. Sert ve ağrısız lenf nodları, malign veya granülomatöz hastalık için artan öneme sahiptir ve ileri araştırmayı gerektirir. Lenf nodlarının birleşip, konglomere olduğu durumlar benign (tüberküloz, sarkoidoz gibi) olduğu kadar malign (lenfoma, metastatik karsinomlar gibi) süreçleri de işaret edebileceğinden ayırıcı tanı için ileri testler gereklidir.

Tablo 1. Lenfadenopatinin lokalizasyonuna bağlı olarak sık görülen tanılar (14).

Oksipital	Kafa derisi enfeksiyonları, nadiren lenfoma ve metastatik tümörler
Posterior aurikuler	Rubella
Anterior aurikuler	Konjonktiva ve göz kapağı enfeksiyonları
Posterior servikal	Toksoplazmoz
Anterior servikal	Oral kavite ve farenks enfeksiyonları
Servikal (süpüratif)	Tüberküloz
Supraklavikuler (fikse ve sert)	İntratorasik ve intraabdominal karsinomlar, nadiren enfeksiyonlar
Aksiller	Üst ekstremitte enfeksiyonları, kedi tırmığı hastalığı, bruselloz, sporotrikozis, NHL
Epitrokleal	
Unilateral	Elin yüzeyel enfeksiyonları
Bilateral	Sarkoidoz, tularemi
İnguinal	
Unilateral	Lenfoganüloma venorum, sfiliz
Bilateral	Gonokokal, herpetik mikoplazmaya bağlı enfeksiyonlar, üretrit
Sistemik enfeksiyonların bölgesel tutulumları	İnfeksiyöz mononükleoz, viral hepatit, CMV hastalığı, rubella, influenza
Generalize lenfadenopati	Enfeksiyöz etkenler (tüberküloz, tifo, sfiliz, bruselloz, toksoplazmoz, fungal enfeksiyonlar), otoimmün hastalıklar (SLE*, JRA**, serum hastalığı, dermatomyozit), maligniteler (lenfoma, akut lösemiler, nöroblastom), hipertiroidizm, ilaç kullanımı

*SLE: Sistemik lupus eritematozus, **JRA: Juvenil romatoid artrit

2.6.3. Laboratuvar Bulguları

Tanıya gidişte öncelikli olarak istenecek tetkikler arasında hemogram, periferik yayma, akut faz reaktanları (C-reaktif protein (CRP), sedimentasyon) ve bazı biyokimyasal testler (Laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, serum kalsiyumu, karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri) yer alır. Serolojik yöntemler ve biyopsi materyalinin kültürü, tanıyı doğrulamak için enfeksiyona bağlı lenfadenopatilerde başvurulması gereken yöntemlerdir. Kesin tanı koymada ELİSA ve İndirekt floresan antikor (IFA) yöntemleri, öykü ve fizik muayene sonucunda şüphelenilen patojene yönelik olarak yapılabilen oldukça güvenilir ve spesifik testlerdir. Biyopsi endikasyonu bulunuyorsa, alınan örnekler mikrobiyolojik olarak da, Gram, Ehrlich-Ziehl-Neelsen (EZN), Giemza ve metenamin gümüş boyaları ile boyanarak incelenmelidirler (63).

2.6.4. Görüntüleme Yöntemleri

Lenfadenopati tanısı ve ayırıcı tanısında, çeşitli görüntüleme yöntemleri kullanılabilir.

Akciğer grafisi, tüberküloz, sarkoidoz veya malignite ayırıcı tanısında yol göstericidir.

Ultrasonografi, hızlı, kolay ve maliyet etkin bir yöntem olarak karşımıza çıkar. Ultrasonografi ile lenf nodunun büyüklüğü, şekli, ekojenitesi, hilus ve korteks özellikleri belirlenebilir. Ultrasonografinin metastatik ve reaktif nodları ayırt etmede %95 duyarlılığı ve %83 özgüllüğü vardır (64). Normal ve reaktif düğümler, genellikle iyi sınırlıdır, ekojenik hilusu belirgindir ve hiler vaskülarite gösterirler. Benign lenf nodlarında genellikle uzun aksın kısa aksa oranı 2 nin üzerinde iken, malign lenf nodlarında tam tersi durum söz konusudur (65). Malign lenf nodları, genellikle hipoekoik, yuvarlaktır ve ekojenik hilus içermez. Eksantrik kortikal hipertrofi veya düzensiz-belirsiz sınır, fokal tümör infiltrasyonunu gösterir. tüberküloz nodları hipoekoik, yuvarlak ve ekojenik hilussuz olma eğilimindedir ve intranodal kistik nekroz, nodal matlaşma ve bitişik yumuşak doku ödemi gösterme eğilimindedir.

Renkli Doppler sonografi, standart ultrasonografinin yetersiz olduğu durumlarda kullanılır (66). Enflamasyon, reaktif lenf düğümlerinde santral kan akış hızını artırır, vazodilatasyona neden olur. Malign lenf nodları ise genellikle periferik kanlanma gösterir. Tüberküloz LAP’da intranodal kistik nekroz insidansının yüksek olmasından dolayı genellikle hiler vaskülarite yer değiştirmiştir (67).

Bilgisayarlı tomografi, torakal veya abdominal lenf nodu değerlendirilmesinde, başta lenfomalar olmak üzere çeşitli malignitelerin evrelendirmesinde fayda sağlar.

18F-Florodeoksi glukoz pozitron emisyon tomografisi–bilgisayarlı tomografi (18F-FDG-PET), normal boyuttaki malign lenf düğümlerini bile saptayabilir (68). Bununla birlikte, enfeksiyon veya inflamasyon da yanlış pozitifliğe yol açan yüksek FDG alımına neden olabilir (69). Entegre PET ve BT’nin (PET/CT), aynı zamanda hastalık durumuna ilişkin yapısal ve işlevsel bilgi sağladığı için tek başına BT veya PET’ten daha iyi performans gösterdiği bulunmuştur (70).

2.6.5. Lenf Nodu Biyopsisi

Kapsamlı bir anamnez ve fizik muayene ile birlikte laboratuvar testleri ve radyolojik değerlendirme, lenfadenopati teşhis sürecinin önemli bileşenleridir. Bununla birlikte, kesin tanı genellikle yeterli bir biyopsi örneğinin alınmasını gerektirir.

Lenf bezi biyopsi endikasyonları:

- Klinik değerlendirme ile yüksek malignite şüphesi bulunması,
- Antibiyotik tedavisine rağmen 4-6 hafta süre ile persiste eden LAP,
- İki haftalık bir süre içinde LAP boyutunun artması,
- Enfeksiyon bulgusu bulunmayan 2 cm ‘den büyük LAP,
- Supraklavikuler veya posterior aurikuler LAP,
- Kilo kaybı, hepatosplenomegali, ateş, gece terlemesi, artralji gibi malignite düşündüren sistemik semptom veya bulgular (71; 72; 73; 74).

Biyopsi kararı verildikten sonra, biyopsi için bölgelere göre farklılık gösterebilmekle beraber en büyük, en şüpheli ve en erişilebilir lenf nodu seçilmelidir. İnguinal lenf nodları tanı koyduruculukta en düşük orana sahipken, supraklavikuler lenf nodları en yüksek oranda tanı koyduruculuğa sahiptir (75).

2.6.5.1. İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi

İnce İğne Aspirasyon Biyopsisi (İİAB), hastaları değerlendirmek ve açıklanamayan lenfadenopatinin ayırıcı tanısına yardımcı olmak için hızlı, doğru, minimal invaziv ve güvenli bir tekniktir. Lenf nodlarının sitolojik ve histopatolojik değerlendirmesine olanak sağlar. İİAB ile yanlış pozitif tanılar nadir olmakla birlikte, lenf nodlarının erken veya kısmi tutulumuna ve örnekleme hatalarına bağlı olarak yalancı negatif sonuçlar ortaya çıkabilir (76). İİAB, minimal invaziv olmasına ve lenfadenopati için faydalı bir test olmasına rağmen, tanısal yetenekleri sınırlıdır (77).

2.6.5.2. Tru-Cut Biyopsi

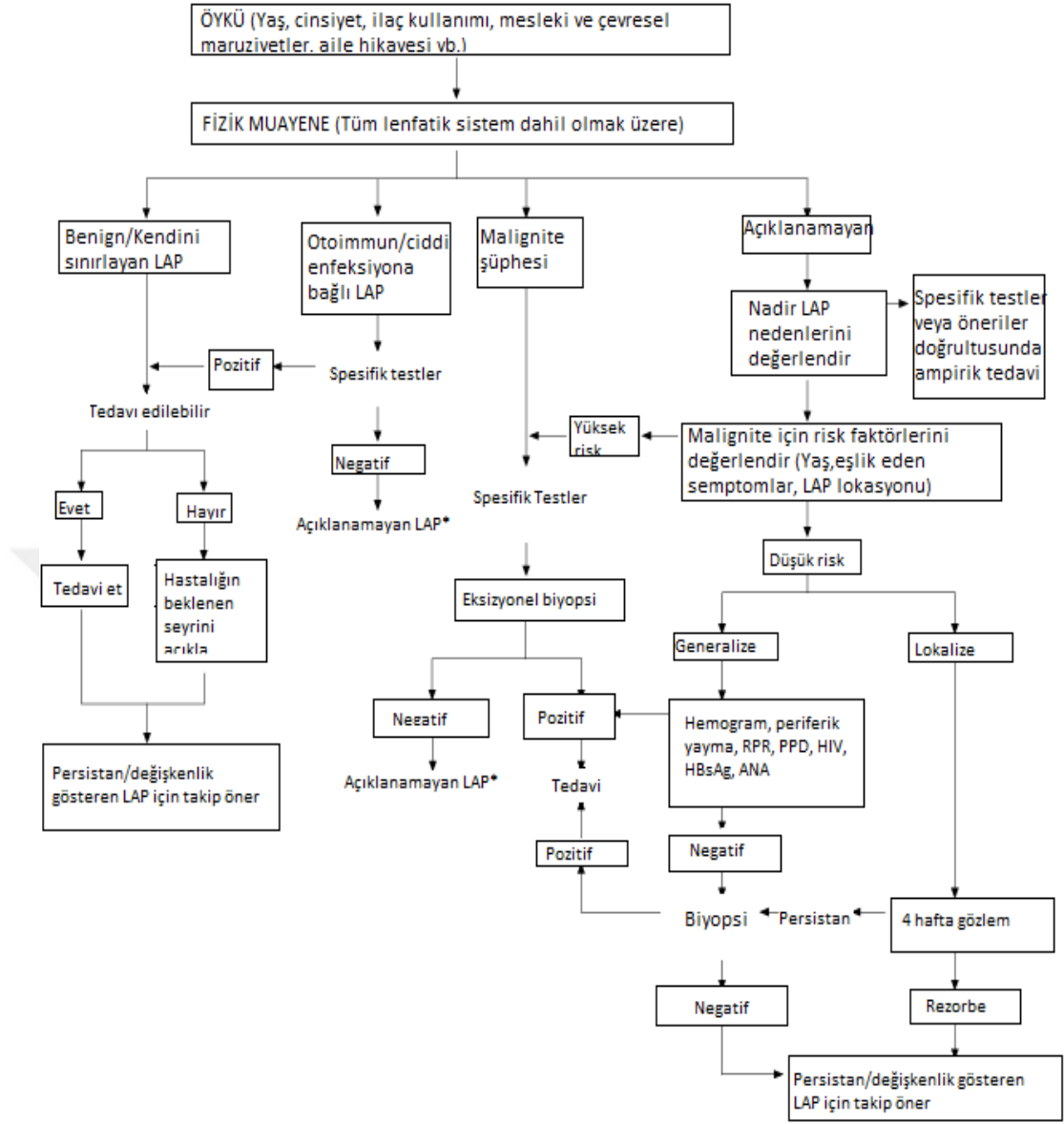
Tru-Cut Biyopsi sistemi, geri çekilebilir bir dış kanül ile donatılmış otomatik yaylı bir iğne ve iç stile kullanılarak yapılan, son yıllarda kullanım sıklığı artan bir sistemdir. Güvenlidir, etkilidir ve lenfadenopati için yüksek tanısal verime sahiptir. Sensitivitesi ve spesifitesi, İİAB 'ye göre önemli ölçüde daha yüksektir (78).

2.6.5.3. Eksizyonel Biyopsi

Eksizyonel biyopsi, lenfadenopatinin doğru teşhisi için kritik öneme sahip olmakla birlikte, lenf nodu ayırıcı tanısında da altın standart tanı yöntemidir. Bu yöntemle lenf nodu yapısı korunmuş olur, böylelikle özellikle lenfoma gibi malignitelerin iyi huylu reaktif hiperplaziden ayırıcı tanısını yapmak mümkün olur.

2.6.6. Lenfadenopatide Takip ve Tedavi

Klinik bulgular, laboratuvar incelemeleri ve görüntüleme yöntemleri, lenfadenopati ayırıcı tanısı için bazı önemli ipuçları verebilir, ancak bunlara rağmen, bazı hastalarda lenfadenopatinin kesin tanısını koymak oldukça zor olabilir.



Şekil 1. Periferik lenfadenopatili hastaya yaklaşım algoritması (60).

Açıklanamayan lenfadenopati durumlarında, hastanın kullanmış olduğu ilaçlar ve malignite için risk faktörleri ayrıntılı olarak gözden geçirilmelidir. Hasta malignite için düşük riskli kabul edilirse, o zaman bölgesel lenfadenopati güvenle gözlemlenebilir. Açıklanamayan lenfadenopati için uygun gözlem süresi konusunda fikir birliği yoktur, ancak genel kanı, bir aydan uzun süreli açıklanamayan, inguinal olmayan lenfadenopatiler için biyopsi yapılması gerektiği yönündedir (54; 62; 75).

Açıklanamayan periferik lenfadenopatinin ayırıcı tanısı oldukça geniş bir hastalık grubunu içerir. Ciddi ve tedavi edilebilir hastalıklara maliyet etkin ve verimli bir şekilde tanı koyulması için bir klinik algoritma oluşturulmalıdır. İncelemeler çok adımlı bir yaklaşımı izlemeli ve etkilenen lenf düğümlerinin drenaj alanındaki bariz hastalıklara ve sendromik hastalıkların tanınmasına odaklanmalıdır. Generalize lenfadenopati durumunda veya genel durumu stabil olmayan hastalarda, ciddi hastalıkların (lenfoma, lösemi) veya önemli klinik veya epidemiyolojik sonuçları olan hastalıkların (HIV, tüberküloz) teşhisi geciktirilmemelidir (79). Generalize lenfadenopati ile prezente olan ciddi tanıların sayısı göz önüne alındığında, takipten önce tanısı zor konulan otoimmün ve enfeksiyöz etyolojileri geniş laboratuvar tetkikleri ile değerlendirmek esastır (30).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmamız, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulu'nun 30.09.2022 tarihli toplantısında değerlendirilmiş ve 2022/22-22/16 karar sayısı ile etik açıdan uygun bulunmuştur (EK 1,2). Sağlık Bilimleri Üniversitesi Hamidiye Tıp Fakültesi Uygulama Hastanesi olan Sultan 2. Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalında 1 Ocak 2018 ve 1 Eylül 2022 tarihleri arasında tek merkezli olarak yürütülmüştür.

Bu retrospektif tanımlayıcı olarak yapılan çalışmaya, lenfadenopati (LAP) şikayeti ile Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji polikliniklerine ayaktan başvuran, daha önce bu nedenle tanı veya tedavi almamış 18 yaşından büyük toplamda 417 hastanın verileri hastane otomasyon sistemi üzerinden ICD-10 tanı kodları kullanılarak geriye dönük olarak incelendi. İncelenen hastalardan 7'si klinik takipten çıktığı için çalışma dışında bırakıldı. Hastaların anamnez, tanı, fizik muayene bulguları, biyokimyasal ve mikrobiyolojik tetkikleri, görüntüleme ve varsa patolojik değerlendirme raporları hastane medikal bilgi takip sistemi üzerinden incelendi. Çalışmaya dahil edilen olguların yaş, cinsiyet, LAP lokalizasyonu, süresi, boyutu, eşlik eden semptomları, laboratuvar tetkiklerinden hemogram (hemoglobin, lökosit ve trombosit değerleri), CRP, sedimentasyon değerleri ile ayırıcı tanıda yol gösterebilecek olan serolojik tetkikleri, PCR ve ELISA testleri, ultrasonografi ve yapılmış ise biyopsi verileri (kültür, PCR ve patoloji verileri) değerlendirildi.

Hastaların yaş açısından 45 yıldan büyük veya küçük olma durumları incelendi. Hastanın başvuru biriminin direk enfeksiyon polikliniği, birinci basamaktan sevk, ikinci basamaktan sevk, diğer branşlardan konsültasyon ile olma durumu sorgulandı. Eşlik eden bulgulardan ateş, hepatomegali ve splenomegali varlığı değerlendirildi. Lenfadenopatinin özelliklerinden boyutu (≤ 20 mm, > 20 mm; ≤ 40 mm, > 40 mm olmak üzere iki farklı grup), süresi (≤ 1 ay, > 1 ay; ≤ 2 ay, > 2 ay; ≤ 1 yıl, > 1 yıl olmak üzere üç farklı grup), lokalize veya generalize olma durumu, unilateral veya bilateral olma

durumu, tek veya multipl olma durumu, lokalizasyonları (servikal, supraklavikular, aksiller, inguinal) değerlendirildi.

Hastaların laboratuvar parametrelerinden hemogram (lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri), CRP (normalin üst sınırına kadar, 5 kata kadar artmış, 10 kata kadar artmış), sedimentasyon (normal, normalin üst sınırı-100 mm/saat arası artmış, 100 mm/saat üzeri artmış) değerleri incelendi. Ayırıcı tanıya yönelik olarak, hepatit B, hepatit C, HIV, EBV, CMV, toksoplazma, borrelia serolojisi, brusella aglütinasyon testi (Rose Bengal), brusella tüp aglütinasyonu, VDRL (Venereal Disease Research Laboratory) - RPR (Rapid Plasma Reagin), TPHA (Treponema Hemaglütinasyon) testleri incelendi.

Ultrasonografi (USG) verilerine göre boyut (≤ 20 mm, >20 mm ve ≤ 40 mm, >40 mm olmak üzere iki farklı grup), reaktivite özelliği, nekroz, kalsifikasyon durumu, ince veya kalın korteksli olma durumu ve yağlı hilus seçilme paternine göre değerlendirildi. Lenf nodu biyopsisi yapılan vakalar, biyopsi tipi, ikinci bir biyopsi yapılma durumu, patoloji sonucu (benign, reaktif, süpüratif, nekrotizan, granülomatöz, kazeifiye, malign, diagnostik olmayan) değerlendirildi.

Hastalar, elde edilen verilere göre tanı konulanlar; spesifik lenfadenopati (LAP) ve herhangi bir tanı almayıp kendiliğinden gerileyen lenfadenopatiler; Nonspesifik-Reaktif Lenfadenopati olarak iki ana grup altında incelendi. Spesifik LAP tanı konulan hastalar enfeksiyöz ve enfeksiyöz olmayan grup olarak ikiye ayrıldı. Enfeksiyon grubunda tüberküloz, toksoplazmoz, tularemi, HIV, kedi tırmığı hastalığı, EBV enfeksiyonu, CMV hastalığı, sfiliz, bruselloz ve diğer enfeksiyöz patolojiler yer alırken, enfeksiyon olmayan grupta maligniteler (lenfoma, lösemi, metastaz ve diğer karsinomlar) ve immünolojik LAP'lara bağlı sık rastlanmayan patolojik tanılar (sarkoidoz, aşırıya bağlı lenfadenitler, tiroidit gibi) yer almaktaydı. Nonspesifik-reaktif LAP grubunda görüntüleme yöntemleri ile veya patolojik olarak ile reaktif veya benign lenfadenopati saptananlar, spontan gerileyen, herhangi bir tanı konulamayan lenfadenopatiler yer almaktaydı.

İstatiksel analizler IBM SPSS Statistics 15.0 ve MS-Excel 2013 programları kullanılarak yapıldı. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için oran, sürekli

değişkenler için ortalama±standart sapma ve ortanca (çeyrekler arası açıklık) ile ifade edildi. Kategorik değişkenler arası farklılık odss oranı ve ki-kare testi ile araştırıldı. İstatistiksel önemlilik %95 güven düzeyinde belirlendi ($p<0.05$).



4. BULGULAR

Çalışmamızda; 1 Ocak 2018 ve 1 Eylül 2022 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Sultan 2.Abdülhamid Han Eğitim ve Araştırma Hastanesi Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Anabilim dalı polikliniğine LAP şikâyeti ile başvuran 417 hasta, retrospektif olarak incelendi. Hastalardan 7'si klinik takipten çıktığı için çalışma dışında bırakıldı.

4.1. GENEL ÖZELLİKLER

Çalışmaya dahil edilen 410 hastanın %53.7'si erkek, %46.3'ü kadındı. Olguların yaş ortalaması 38.53 ± 15.13 (min.18-maks 90) olarak saptandı. Olguların 155 tanesinde (%37.9) hastanemize başvurmadan önce ampirik olarak antibiyotik kullanımı varken, 254 olguda (%62.1) antibiyotik kullanımı bulunmamaktaydı (n=409). Çalışmaya dâhil edilen olgularımızdan sadece 50'sinde (%12.2) yüksek ateş şikayeti bulunmaktaydı. Hastaların büyük çoğunluğu (%63.42) LAP nedeniyle diğer branşlardan polikliniğimize yönlendirilirken, hastaların %36.58'si doğrudan polikliniğimize başvurdu.

4.2. LABORATUVAR SONUÇLARI DEĞERLENDİRİLMESİ

Hastaların laboratuvar parametrelerinden hemogramda lökosit, hemoglobin ve trombosit değerleri incelendi. Hemoglobin ortalaması 13.39 ± 1.82 g/dL (n=410) olarak saptandı. Anemi saptanan 54 (%13.2) hasta mevcuttu. Total lökosit sayısı ortalaması $7.35 \pm 2.78 \times 10^3/\text{mm}^3$ (n=410) olarak saptandı. Hastaların 15'inde (%3.7) lokopeni, 23'ünde (%5.6) lökositoz belirlendi. Trombosit sayısı ortalaması $260.96 \pm 93.79 \times 10^3/\text{mm}^3$ (n=410) olarak saptandı.

Çalışmamızda CRP ortalaması 10.70 ± 27.93 mg/L (n=410) olarak saptandı. CRP değeri normal sınırın üstünde olan 117 olgu (%29), normalin beş katından fazla olan 49 olgu (%12.1), normalin 10 katından fazla olan ise 20 olgu (%5) bulunmaktaydı. Sedimentasyon ortalaması 18.9 ± 22.4 mm/saat (n=410) olarak saptandı. Sedimentasyon değeri normal sınırın üstünde olan 124 olgu (%30), normalin

iki katından fazla olan 51 olgu (%12.5), 100 mm/s'nin üstünde olan ise fazla olan ise 5 olgu (%1.2) bulunmaktaydı (Tablo 2).

Tablo 2. Olguların demografik, klinik, laboratuvar verileri açısından değerlendirilmesi

*NÜS: Normalin üst sınırı, CRP değeri için 5 mg/L, sedimentasyon için 20 mm/saat olarak kabul edilmiştir.

		n	%
Yıl (n:410)	<45	272	66.34
	45-64	114	27.80
	≥ 65	24	5.85
Cinsiyet (n:410)	Erkek	220	53.65
	Kadın	190	46.34
Ampirik antibiyotik kullanım öyküsü (n:409)		155	37.89
Ateş >38°C (n: 410)		50	12.19
Başvuru yolu (n: 410)	Direk poliklinik başvurusu	150	36.58
	Diğer branşlardan konsültasyon	235	57.31
	Birinci basamaktan sevk	11	2.68
	İkinci basamaktan sevk	14	3.41
Hepatomegali (n: 410)		28	6.8
Splenomegali (n: 410)		20	4.9
Lökopeni (n: 410)		15	3.7
Lökositoz (n: 410)		23	5.6
Anemi (n: 410)		54	13.2
Trombositopeni (n: 410)		14	3.4
CRP (n:404)	>NÜS*	117	29
	≥ x5 NÜS*	49	12.1
	≥ x10 NÜS*	20	5
Sedimentasyon (n: 409)	>NÜS*	124	30
	≥ x2 NÜS*	51	12.5
	≥100 mm/h	5	1.2

4.3. GÖRÜNTÜLEME SONUÇLARI DEĞERLENDİRİLMESİ

Olgularımız polikliniğe başvurdukları sırada ortalama 5.73±10.01 aydır LAP şikâyetleri vardı. LAP mevcudiyeti 1 ayın altında olan 176 olgu (%49.57), 1-3 ay arasında olan 72 olgu (%20.28), 3-12 ay arasında olan 68 olgu (%19.15), 12 aydan uzun olan 39 (%10.98) olgu bulunmaktaydı. LAP ortalama boyutu 23.13±11.3 mm olarak saptandı (n=402). LAP boyutu 20 mm'nin altında olan 190 olgu (%47.26), 21-40 mm arasında olan 188 olgu (%46.76), 40 mm'nin üzerinde olan 24 olgu (%5.97) bulunmaktaydı.

Lenfadenopatilerin 277'si (%67.7) lokalize, 132'si (%32.3) ise generalizeydi. Tek taraflı LAP'ı olan 171 (%41.8), iki taraflı LAP'ı olan 238 (%58.2) olgu bulunmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen olgular içinde tek LAP 'ı olan 123 (%30) olgu, multipl LAP'ı olan 287 (%70) olgu bulunmaktaydı.

Tablo 3. Olguların LAP özellikleri açısından değerlendirilmesi

		n	%
LAP süresi (n:355)	Akut <1 ay	176	49.57
	Subakut 1-3 ay	72	20.28
	Kronik 3-12 ay	68	19.15
	>12 ay	39	10.98
LAP boyutu (n:402)	≤20 mm	190	47.26
	21-40 mm	188	46.76
	>40mm	24	5.97
Lokalizasyon (n:409)	Lokalize	277	67.70
	Generalize	132	32.30
LAP (n:409)	Unilateral	171	41.80
	Bilateral	238	58.20
Sayı (n: 410)	Tek	123	30
	Multipl	287	70
LAP Bölgesi	Servikal	196	47.8
	Aksiller	122	29.8
	İnguinal	147	35.9
	Supraklavikuler	15	3.7
Yağlı hilus özelliği (n:393)	Yağlı hilus seçilmiyor	57	14.5
	Yağlı hilus seçiliyor	332	84.5
	Yağlı hilus kısmen seçiliyor	4	1
Korteks kalınlığı (n:39)	İnce korteks	4	10.3
	Kalın korteks	35	89.7
Reaktivite (n:310)	Reaktif	304	98.1
	Reaktif değil	6	1.9
USG özelliği (n:410)	Nekrotize LAP	9	64.3
	Kalsifiye LAP	5	35.7
Lenf nodu biyopsisi yapılmış (n: 410)		132	32.2
Biyopsi tipi (n:132)	İnce iğne aspirasyon biyopsisi	54	40.9
	Tru-cut biyopsi	35	26.5
	Eksizyonel biyopsi	43	32.6
Tekrarlanan biyopsi (n:132)		17	13
Tekrarlanan biyopsi tipi (n:17)	Tru-cut biyopsi	3	17.6
	Eksizyonel biyopsi	14	82.4

USG ile yapılan değerlendirmede toplamda 304 olgu reaktif, 9 olgu nekrotize, 5 olgu ise kalsifiye LAP olarak değerlendirildi. Yağlı hilus açısından yapılan değerlendirmede yağlı hilusu seçilen 332 olgu(%84.5), seçilmeyen 57 olgu (%14.5), kısmen seçilen ise 4 olgu (%1) mevcuttu (n=393). Splenomegali saptanan 20 olgu (%4.9), hepatomegali saptanan 28 olgu (%6.8) bulunmaktaydı (n=410) (Tablo 2,3).

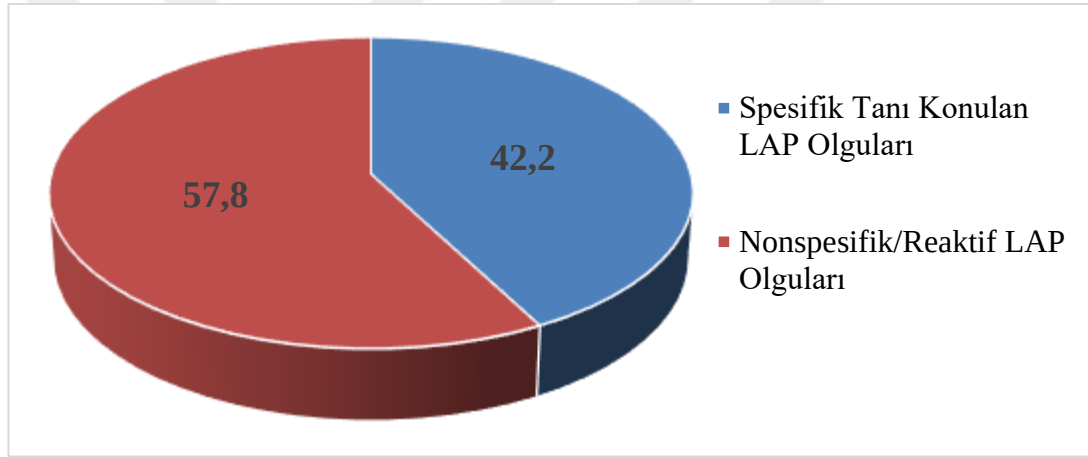
4.4. PATOLOJİ SONUÇLARI DEğERLENDİRİLMESİ

410 olgunun 132'sine (%32.2) biyopsi yapıldı. Yapılan ilk biyopsilerin 54'ü (%40.9) İİAB, 43'ü (%32.6) eksizyonel biyopsi, 35'i (%26.5) tru-cut biyopsiydi. İlk biyopsisi yetersiz materyal olarak sonuçlanan 17 (%13) olguya ikinci biyopsi uygulandı. İkinci biyopsilerin 14'ü (%82.4) eksizyonel, 3'ü (%17.6) ise tru-cut biyopsiydi. Biyopsi sonucu benign/reaktif olan 46(%34.84), nekrotizan granülo­matöz olan 38(%28.78), malign olan 22 (%16.66), granülo­matöz olan 14 (%10.6), kazeifiye granülo­matöz olan 6 (%4.54), akut iltihap-süpürasyon olan 3 (%2.27), nekrotize olan 3 (%2.27), olgu bulunmaktaydı. Konulan tanı­lar çerçevesinde biyopsi sonucu nekrotizan granülo­matöz olan 28 olgu tüberküloz LAP, 8 olgu kedi tırmığı hastalığı, 1 olgu tularemi, 1 olgu sarkoidoz tanısı aldı. Patoloji sonucu granülo­matöz olarak sonuçlanan 7 olgu nonspesifik LAP, 3 olgu sarkoidoz, 1 olgu kedi tırmığı hastalığı, 1 olgu tüberküloz LAP, 1 olgu tularemi, 1 olgu ise granülo­matöz mastit tanısı aldı. Patoloji sonucu nekrotize olarak sonuçlanan 1 olgu tüberküloz LAP, 1 olgu nonspesifik LAP, 1 olgu ise Kikuchi-Fujimoto Hastalığı tanısı aldı. Patoloji sonucu kazeifiye granülo­matöz olarak sonuçlanan 6 olgu tüberküloz LAP olarak sonuçlandı. Biyopsi yapılan hastaların 105 (%79.5) tanesine tanı konulabilmişken, 27 (%20.5) tanesine spesifik bir tanı konulamadı.

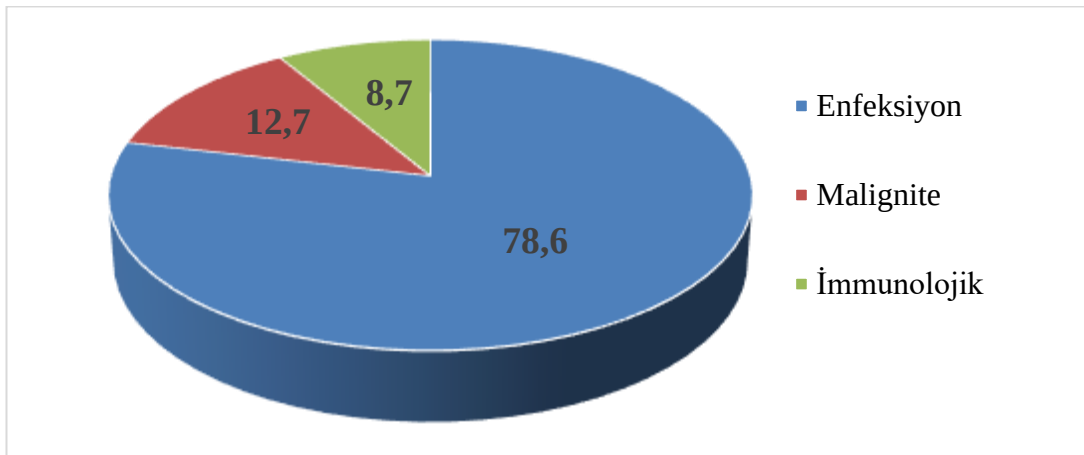
Tablo 4. LAP biyopsilerinin tanı ve histopatolojik sonucunun değerlendirilmesi

	Enfeksiyon	Malignite	Diğer	Reaktif/nonspesifik	Toplam
Benign/Reaktif	27	0	0	19	46
Nekrotizan Granülo­matöz	37	0	1	0	38
Malign/atipik	0	22	0	0	22
Granülo­matöz	3	0	4	7	14
Kazeifiye Granülo­matöz	6	0	0	0	6
Nekrotize	1	0	1	1	3
Akut İltihap-Süpürasyon	3	0	0	0	3
Toplam	77	22	6	27	132

Toplamda 173 (%42.2) olguya tanı konulurken, 237 (%57.8) olguya spesifik bir tanı konulamadı (Şekil 2). Tanı konulan olguların %78.6'sı (n=136) enfeksiyon, %12.7'si (n=22) malignite, %8.7'si (n=15) ise diğer nadir görülen immünolojik hastalıklardan oluşmaktaydı (Şekil 3). Enfeksiyon grubunun %25.7'si (n=35) tüberküloz, %19.1'i (n=26) kedi tırmığı, %17.6'sı (n=24) lokalize enfeksiyonlar, %11.8'i (n=16) HIV enfeksiyonu, %7.3'ü (n=10) EBV enfeksiyonu, %5.9'u (n=8) CMV hastalığı, %3.7'si (n=5) tularemi, %2.9'u (n=4) toksoplazmoz, %2.9'u (n=4) sfiliz, %1.5'i (n=2) bruselloz, %0.7'si sırasıyla borreliyo (n=1) ve lenfokutanöz sporotrikoz (n=1) enfeksiyonundan oluşmaktaydı. Kedi tırmığı hastalığına bağlı LAP saptanan hastaların büyük çoğunluğunda (%75) toksoplazma seronegatif bulunmuştur. (Tablo 5).



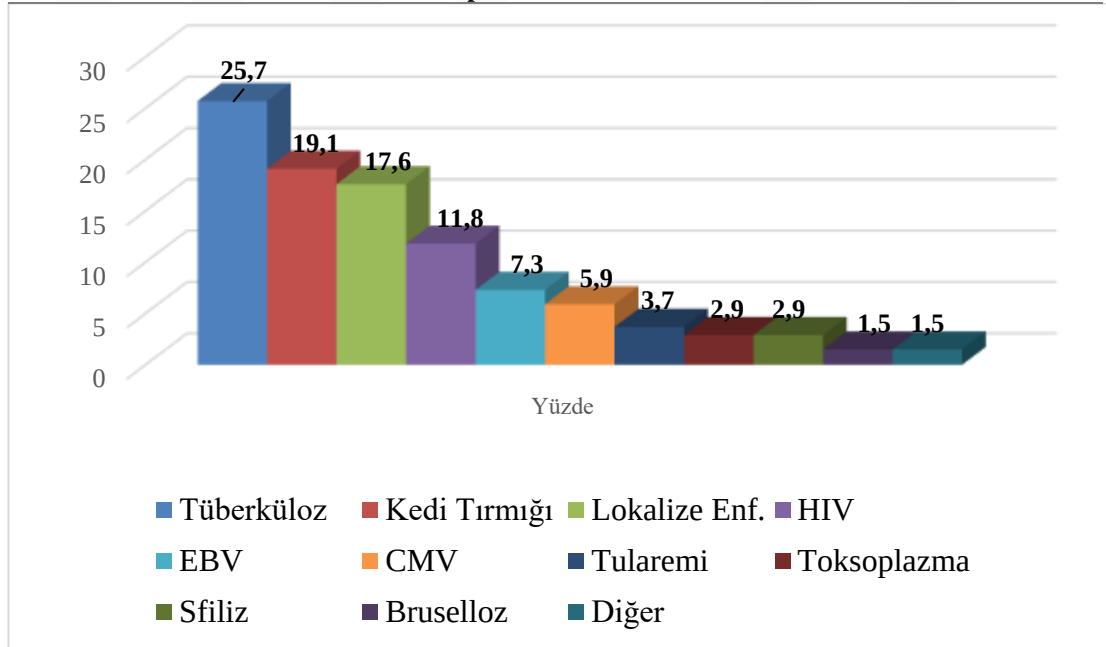
Şekil 2. LAP Olgularında Spesifik Tanı Oranları



Şekil 3. Kesin Tanı Alan LAP Nedenleri

Tablo 5. Olguların kesin tanıları açısından değerlendirilmesi

	n	%	
Spesifik tanı konulan (n: 410)	173	42.2	
Tanı konulan (n:173)	Enfeksiyon	136	
	Malignite	22	
	Diğer tanıları	15	
Enfeksiyon (n:136)	Tüberküloz	35	
	Kedi Tırmığı Hastalığı	26	
	Lokalize Enfeksiyonlar	24	
	HIV Enfeksiyonu	16	
	EBV Enfeksiyonu	10	
	CMV Hastalığı	8	
	Tularemi	5	
	Toksoplazmoz	4	
	Sfiliz	4	
	Bruselloz	2	
	Borreliyo	1	
	Sporotrikoz	1	
	Malignite (n:22)	Lenfoma	16
		Diğer malign hastalıklar	6
		İmmünolojik (n:15)	Aşıya bağlı lenfadenit
Sarkoidoz	4		
Tiroidit	3		
Kikuchi Fujimoto Hastalığı	1		
Granülomatöz mastit	1		
Dermatopatik lenfadenit	1		



Şekil 4. Enfeksiyona Bağlı LAP Olgularının Etkenlerine Göre Dağılımı

4.5. KESİN TANIYA GÖRE BULGULARIN ANALİZİ

Hastalar kesin tanıya göre enfeksiyöz/nonenfeksiyöz, malign/benign ve tüberküloz/tüberküloz olmayan LAP olarak üç ana gruba ayrıldı. Enfeksiyon grubuna tüberküloz, kedi tırmığı hastalığı, lokalize enfeksiyonlar, HIV enfeksiyonu, EBV enfeksiyonu, CMV hastalığı, tularemi, toksoplazmoz, sfiliz, bruselloz, borreliyo ve lenfokutanöz sporotrikoz olguları dahil edildi. Enfeksiyona bağlı olmayan LAP'lara, enfeksiyon dışı kesin tanı almış olan olgular (malignite ve diğer kesin tanıları gibi) dahil edildi. Malign grupta lenfoma, lösemi, metastatik karsinom veya sarkomlar yer alırken, benign grupta ise bu grup haricinde malignitenin kesin olarak dışlandığı çalışmaya dahil edilen tüm olgular yer almaktaydı. Tüberküloz/tüberküloz olmayan grupta ise ve tüberküloz ve tüberkülozun dışlandığı çalışmaya dahil edilen tüm olgular yer almaktaydı.

Enfeksiyöz-Nonenfeksiyöz LAP ayırımında, olguların demografik, klinik, laboratuvar, görüntüleme ve patolojik verileri üzerinden karşılaştırması Tablo 6'da ayrıntılı olarak belirtilmiştir. Kırk beş yaşının altındaki olgularda LAP etyolojisinin enfeksiyon dışı nedenlere bağlı olma oranı, 45 yaşının üstündeki olgularda ise LAP etyolojisinin enfeksiyona bağlı olma oranı anlamlı olarak azalmıştır (OR: 0.164, %95GA: 0.07-0.36). Ampirik olarak antibiyotik kullanma oranı, enfeksiyona bağlı LAP grubunda, diğer gruba kıyasla 3.53 kat artmıştır (p:0.007, %95GA: 1.45-8.6). Cinsiyet, ateş varlığı, LAP süresi, sayısı, lokalizasyonu ve boyutunun enfeksiyöz-nonenfeksiyöz LAP ayırımında anlamlı olmadığı saptanmıştır. CRP'de beş kat ve on kat üstü artış olma oranı, enfeksiyona bağlı LAP grubunda, diğer gruba kıyasla anlamlı olarak azalmıştır (OR: 0.24, %95GA: 0.1-0.55, OR: 0.16, %95GA: 0.05-0.5). Sedimentasyonun normal sınırdan yüksek olma oranı da enfeksiyona bağlı LAP grubunda, diğer gruba kıyasla anlamlı olarak düşüktür (OR: 0.36, %95GA: 0.17-0.76).

Ultrasonda yağlı hilusun ayırt edilebilme oranı, enfeksiyona bağlı LAP grubunda, diğer gruba kıyasla 37.8 kat daha fazladır (p: <0.001, %95GA: 13.37-106.91). Ultrasonda korteks kalınlığı, reaktivite özelliği, kalsifikasyon ve nekroz bulunmasının ise, enfeksiyöz-nonenfeksiyöz LAP ayırımında anlamlı olmadığı saptanmıştır.

Tablo 6.Enfeksiyöz-Nonenfeksiyöz LAP ayırımında çok değişkenli etkenlerin analizi

		Nonenfeksiyöz LAP	Enfeksiyöz LAP	p	OR	(%95 GA*)	
						En düşük	En yüksek
Yaş (n:173)	< 45 yıl	11 (%29.70)	98 (%72.10)	<0.001	0.16	0.07	0.36
	≥ 45 yıl	26 (70.30%)	38 (%27.90)				
Cinsiyet (n:173)	Erkek	21 (%56.8)	84 (%61.8)	0.716	0.81	0.38	1.69
	Kadın	16 (%43.2)	52 (%38.2)				
Ateş >38°C (n:173)		6 (%16.2)	25 (%18.4)	0.950	1.16	0.43	3.08
Antibiyotik kullanımı (n:172)		7 (%18.9)	61 (%45.2)	0.007	3.53	1.45	8.6
Lokalizasyon (n:173)	Lokelize	25 (%67.6)	94 (%69.1)	1.00	0.93	0.42	2.02
	Generalize	12 (%32.4)	42 (%30.9)				
LAP (n:173)	Unilateral	11 (%29.7)	66 (%48.5)	0.064	0.44	0.2	0.98
	Bilateral	26 (%70.3)	70 (%51.5)				
Sayı (n:173)	Tek	12 (%32.4)	41 (%38.1)	0.947	1.11	0.51	2.42
	Multipl	25 (%67.6)	95 (%69.9)				
Bölge (n:173)	Servikal	22 (%59.50)	64 (%47.10)	0.249	0.6	0.29	1.26
	Aksiller	8 (%21.6)	44 (%32.4)	0.289	1.73	0.73	4.1
	Inguinal	10 (%27)	42 (%30.9)	0.802	1.2	0.53	2.71
	Supraklavikuler	5 (%13.5)	6 (%4.4)	0.059	0.29	0.08	1.02
Süre (n:153)	≤ 1 ay	17 (%56.7)	63 (%51.2)	0.740	1.24	0.55	2.78
	> 1 ay	13 (%48.9)	60 (%48.8)				
	≤2 ay	22 (%73.3)	86 (%69.9)	0.885	1.18	0.48	2.89
	>2 ay	8 (%26.7)	37 (%30.1)				
	≤1 yıl	28 (%93.3)	115 (%93.5)	1.00	0.97	0.19	4.84
	>1yıl	2 (%6.7)	8 (%6.5)				
Boyut (n:173)	≤20 mm	15 (%40.5)	52 (%38.2)	0.948	1.1	0.52	2.31
	>20mm	22 (%59.5)	84 (%61.8)				
	≤40 mm	30 (%81.1)	124 (%91.2)	0.133	0.41	0.15	1.14
	>40mm	7 (%18.9)	12 (%8.8)				
Hepatomegali (n:173)		6 (%16.2)	9 (%6.6)	0.094	0.36	0.12	1.1
Splenomegali (n:173)		5 (%13.5)	8 (%5.9)	0.155	0.4	0.123	1.3
Lökopeni (n:173)		4 (%10.8)	7 (%5.1)	0.252	0.44	0.12	1.62
Lökositoz (n:173)		2 (%5.4)	8 (%5.9)	1.000	1.09	0.22	5.38
Anemi (n:173)		9 (%24.3)	14 (%10.3)	0.052	0.35	0.14	0.90
Trombositopeni (n:173)		5 (%13.5)	7 (%5.1)	0.135	0.34	0.103	1.16
CRP (n:171)	≥ NÜS	19 (%52.8)	57 (%42.2)	0.345	0.65	0.31	1.36
	≥ 5xNÜS	14 (%38.9)	18 (%13.3)	0.001	0.24	0.1	0.55
	≥ 10xNÜS	8 (%22.2)	6 (%4.4)	0.002	0.16	0.05	0.5
Sedimentasyon (n:172)	≥ NÜS	19 (%52.8)	39 (%28.7)	0.012	0.36	0.17	0.76
	≥ 2xNÜS	10 (%27.8)	18 (%13.2)	0.065	0.39	0.16	0.95
	≥ 100 mm/h	0	4 (%2.9)	0.581	N/A	N/A	N/A
Yağlı Hilus (n:156)	Seçilmiyor	26 (%70.3)	7 (%5.9)	<0.001	37.81	13.37	106.91
	Seçiliyor	11 (%29.7)	109 (%91.6)				
	Kısmen Seçiliyor	0	2 (%1.7)				
Korteks Kalınlığı (n:34)	İnce Korteks	0	4 (%16.7)	0.296	N/A	N/A	N/A
	KalınKorteks	10 (%100)	20 (%83.3)				
Reaktivite (n:101)	Reaktif Değil	2 (%15.4)	2 (%2.3)	0.079	7.81	0.99	61.22
	Reaktif	11 (%84.6)	86 (%97.7)				
USG özelliği (n:410)	Nekroz	1 (%33.3)	7 (%70)	0.510	0.21	0.01	3.370
	Kalsifikasyon	2 (%66,7)	3 (%30)				

*GA: Güven aralığı *NÜS: Normalin üst sınırı, CRP değeri için 5 mg/L, sedimentasyon için 20 mm/saat olarak kabul edilmiştir.

Kırk beş yaşının altındaki olgularda, benign LAP saptanma oranı, malign LAP'a göre 5.81 kat daha fazladır (p: <0.001, %95GA:2.22-15.22). Unilateral LAP saptanma oranı, benign LAP grubunda diğer gruba kıyasla 3.41 kat daha fazladır (p:0.037, %95GA:1.13-10.28). 20 mm'den küçük LAP saptanma oranı benign LAP grubunda malign gruba kıyasla 3.22 kat (p:0.031, %95GA: 1.16-8.92), 40 mm'den küçük LAP saptanma oranı ise benign LAP grubunda malign gruba kıyasla 9.96 kat daha fazladır (p: <0.001, %95GA:3.59-27.64). USG'de yağlı hilusun ayırt edilebilir olma oranı, benign LAP grubunda anlamlı olarak artmıştır (p: <0.001). Hepatomegali saptanma oranı malign LAP grubunda, benign gruba kıyasla 4,66 kat daha fazladır (p:0.012, %95GA: 1.58-13.77). Lökopeni, anemi ve trombositopeni saptanma oranı malign LAP grubunda benign LAP grubuna kıyasla sırasıyla 7.61 kat (p:0.006, %95GA: 2.2-26.27), 4.24 kat (p:0.004, %95GA: 1.69-10.67) ve 12.38 kat (p: <0.001, %95GA: 3.74-40.97) daha fazladır. CRP'nin normal değerinden (OR:3.53, %95GA:1.44-8.62), 5 katından (OR:6.43, %95GA: 2.55-16.2) ve 10 katından (OR:7.66, %95GA:2.47-23.71) daha yüksek saptanma oranı, malign LAP grubunda, benign LAP grubuna kıyasla belirgin yüksektir. Sedimentasyonun normal sınırından (p: 0.003, %95GA:1.63-10.05) ve 2 katından yüksek olma (p: 0.035, %95GA: 1.12-8.25) oranı, malign LAP grubunda, benign LAP grubuna kıyasla sırasıyla 4.05 ve 3.04 kat daha fazladır. Benign ve malign LAP karşılaştırmasında, olguların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik yönden karşılaştırılması Tablo 7'de belirtilmiştir.

Bilateral LAP saptanma oranı, tüberküloz LAP grubunda diğer gruba kıyasla anlamlı olarak azalmıştır (OR: 0.34, %95GA: 0.16-0.7). İnguinal LAP saptanma oranı, tüberküloz grubunda, diğer gruba kıyasla anlamlı bir düzeyde azalmıştır (OR:0.34, %95GA: 0.13 -0.84). CRP'nin normalden yüksek olma olasılığı, tüberküloz LAP grubunda diğer gruba kıyasla 2.23 kat daha fazladır (p: 0.036, %95GA: 1.1-4.51). Sedimentasyonun normal sınırdan yüksek ve 100 mm/saat'in üzerinde olma oranı, tüberküloz LAP grubunda diğer gruba kıyasla sırasıyla 2.67 kat (p: 0.008, %95GA: 1.32-5.39) ve 17.43 kat (p: 0.005, %95GA: 2.81-108.19) daha fazladır. Tüberküloz - Tüberküloz dışı LAP ayırımında, olguların demografik, klinik, laboratuvar ve radyolojik yönden karşılaştırılması Tablo 8'de belirtilmiştir.

Tablo 7. Benign-Malign LAP ayırımında çok değişkenli etkenlerin analizi

		Benign LAP	Malign LAP	p	OR	(%95 GA)	
						En düşük	En yüksek
Yaş (n:410)	< 45 yıl	266 (%68.6)	6 (%27.3)	<0.001	5.81	2.22	15.22
	≥ 45 yıl	122 (%31.4)	16 (%72.7)				
Cinsiyet (n:410)	Erkek	206 (%53.1)	14 (%63.6)	0.456	0.64	0.26	1.57
	Kadın	182 (%46.9)	8 (%36.4)				
Ateş >38°C (n:410)		45 (%11.6)	5 (22.7)	0.168	2.24	0.78	6.37
Antibiyotik kullanımı (n:409)		151 (%39)	4 (%18.2)	0.083	0.34	0.11	1.04
Lokalizasyon (n:409)	Lokelize	264 (%68.2)	13 (%59.1)	0.512	1.48	0.61	3.57
	Generalize	123 (%31.8)	9 (%40.9)				
LAP (n:409)	Unilateral	167 (%43.2)	4 (%18.2)	0.037	3.41	1.13	10.28
	Bilateral	220 (%56.8)	18 (81.8)				
Sayı (n:410)	Tek	117 (%30.2)	6 (%27.3)	0.962	1.15	0.44	3.01
	Multipl	271 (%69.8)	16 (%72.7)				
Bölge (n:410)	Servikal	182 (%46.9)	14 (%63.6)	0.191	1.98	0.81	4.82
	Aksiller	116 (%29.9)	6 (%27.3)	0.982	0.87	0.33	2.3
	Inguinal	139 (%35.8)	8 (%36.4)	1.000	1.02	0.41	2.50
	Supraklavikuler	14 (%3.6)	1 (%4.5)	0.569	1.27	0.16	10.14
Süre (n:355)	≤ 1 ay	167 (%49.6)	9 (%50)	1.000	0.98	0.38	2.53
	> 1 ay	170 (%50.4)	9 (%50)				
	≤2 ay	213 (%63.2)	12 (%66.7)				
	>2 ay	124 (%36.8)	6 (%33.3)	0.976	0.86	0.31	2.36
	≤1 yıl	300 (%89)	16 (%88.9)				
	>1yıl	37 (%11)	2 (%11.1)				
Boyut (n:402)	≤20 mm	185 (%48.7)	5 (%22.7)	0.031	3.22	1.16	8.92
	>20mm	195 (%51.3)	17 (%77.3)				
	≤40 mm	363 (%95.5)	15 (68.2)				
	>40mm	17 (%4.5)	7 (%31.8)				
Hepatomegali (n:410)		23 (%5.9)	5 (%22.7)	0.012	4.66	1.58	13.77
Splenomegali (n:410)		17 (%4.4)	3 (%13.6)	0.084	3.44	0.92	12.78
Lökopeni (n:410)		11 (%2.8)	4 (%18.2)	0.006	7.61	2.20	26.27
Lökositoz (n:410)		22 (%5.7)	1 (%4.5)	1.000	0.79	0.10	6.16
Anemi (n:410)		46 (%11.9)	8 (%36.4)	0.004	4.24	1.69	10.67
Trombositopen(n:410)		9 (%2.3)	5 (%22.7)	<0.001	12.38	3.74	40.97
CRP (n:404)	≥ NÜS	105 (%27.4)	12 (%57.1)	0.007	3.53	1.44	8.62
	≥ 5xNÜS	40 (%10.4)	9 (%42.9)	<0.001	6.43	2.55	10.20
	≥ 10xNÜS	15 (%3.9)	5 (%23.8)	0.002	7.66	2.47	23.71
Sedimentasyon (n:409)	≥ NÜS	111 (%28.6)	13 (%61.9)	0.003	4.05	1.63	10.05
	≥ 2xNÜS	45 (%11.6)	6 (28.6)	0.035	3.04	1.12	8.25
	≥ 100 mm/h	5 (%1.3)	0	1.000	N/A	N/A	N/A
Yağlı Hilus (n:393)	Seçilmiyor	35 (%9.4)	22 (%100)	<0.001	N/A	N/A	N/A
	Seçiliyor	332 (%89.4)	0				
	Kısmen Seçiliyor	4 (%1.1)	0				
Korteks Kalınlığı (n:39)	İnce Korteks	4 (%12.5)	0	1.000	1.25	1.05	1.47
	KalınKorteks	28 (%87.5)	7 (%100)				
Reaktivite (n:310)	Reaktif Değil	5 (%1.6)	1 (%33.3)	0.057	0.033	0.003	0.42
	Reaktif	302 (%98.4)	2 (%66.7)				
USG özelliği (n:410)	Nekroz	8 (%66.7)	1 (%50)	1.000	2.00	0.09	41
	Kalsifikasyon	4 (%33.3)	1 (%50)				

*GA: Güven aralığı *NÜS: Normalin üst sınırı, CRP değeri için 5 mg/L, sedimentasyon için 20 mm/saat olarak kabul edilmiştir.

Tablo 8.Tüberküloz-Tüberküloz dışı LAP ayırımında çok değişkenli etkenlerin analizi

		Tüberküloz dışı LAP	Tüberküloz LAP	p	OR	(95 GA)	
						En düşük	En yüksek
Yaş (n:410)	< 45 yıl	254 (%67.7)	18 (%51.4)	0.078	1.98	0.98	3.98
	≥ 45 yıl	121 (%32.3)	17 (%48.6)				
Cinsiyet(n:410)	Erkek	204 (54.4)	16 (%45.7)	0.419	1.41	0.7	2.84
	Kadın	171 (%45.6)	19 (%54.3)				
Ateş >38°C (n:410)		43 (%11.5)	7 (%0.2)	0.296	1.93	0.79	4.68
Antibiyotik kullanımı (n:409)		145 (%38.8)	10 (%28.6)	0.314	0.63	0.295	1.35
Lokalizasyon (n:409)	Lokelize	252 (%67.4)	25 (%71.4)	0.763	0.82	0.38	1.77
	Generalize	122 (32.6)	10 (%28.6)				
LAP (n:409)	Unilateral	148 (%39.6)	23 (%65.7)	0.005	0.34	0.16	0.7
	Bilateral	226 (%60.4)	12 (%34.3)				
Sayı (n:410)	Tek	110 (%29.3)	13 (%37.1)	0.440	0.7	0.34	1.44
	Multipl	265 (%70.7)	22 (%62.9)				
Bölge (n:410)	Servikal	175 (%46.7)	21 (%60)	0.182	1.714	0.84	3.473
	Aksiller	114 (%30.4)	8 (%22.9)	0.459	0.67	0.29	1.53
	Inguinal	141 (%37.6)	6 (%17.1)	0.026	0.34	0.139	0.84
	Supraklavikuler	12 (%3.2)	3 (%8.6)	0.127	2.83	0.76	10.57
Süre (n:355)	≤ 1 ay	164 (%50.6)	12 (%38.7)	0.281	1.62	0.76	3.45
	> 1 ay	160 (%49.4)	19 (%61.3)				
	≤2 ay	208 (%64.2)	18 (%58.1)	0.638	1.28	0.61	2.72
	>2 ay	116 (%35.8)	13 (%41.9)				
	≤1 yıl	289 (%89.2)	27 (%87.1)	0.762	1.223	0.4	3.7
	>1yıl	35 (%10.8)	4 (%12.9)				
Boyut (n:402)	≤20 mm	179 (%48.8)	11 (%31.4)	0.074	2.07	0.98	4.36
	>20mm	188 (%51.2)	24 (%68.6)				
	≤40 mm	347 (%94.6)	31 (%88.6)	0.145	2.23	0.72	6.96
	>40mm	20 (%5.4)	4 (%11.4)				
Hepatomegali (n:410)		28 (%7.5)	0	0.153	N/A	N/A	N/A
Splenomegali (n:410)		20 (%5.3)	0	0.399	N/A	N/A	N/A
Lökopeni (n:410)		14 (%3.7)	1 (%2.9)	1.000	0.75	0.09	5.94
Lökositoz (n:410)		23 (%6.1)	0	0.243	N/A	N/A	N/A
Anemi (n:410)		49 (%13.1)	5 (%14.3)	0.795	1.1	0.41	2.99
Trombositopeni (n:410)		12 (%3.2)	2 (%5.7)	0.339	1.83	0.39	8.54
CRP (n:404)	≥ NÜS	101 (%27.4)	16 (%45.7)	0.036	2.23	1.10	4.51
	≥ 5xNÜS	42 (%11.4)	7 (%20)	0.170	1.94	0.80	4.73
	≥ 10xNÜS	16 (%4.3)	4 (%11.4)	0.084	2.84	0.89	9.04
Sedimentasyon (n:409)	≥ NÜS	106 (%28.3)	18 (%51.4)	0.008	2.67	1.32	5.39
	≥ 2xNÜS	43 (%11.5)	8 (%22.9)	0.062	2.28	0.97	5.33
	≥ 100 mm/h	2 (%0.5)	3 (%8.6)	0.005	17.43	2.81	108.19
Yağlı Hilus (n:393)	Seçilmiyor	56 (%15.1)	1 (%4.3)	0.224	3.92	0.51	29.69
	Seçiliyor	311 (%84)	21 (%91.3)				
	Kısmen Seçiliyor	3 (%0.8)	1 (%4.3)				
Korteks Kalınlığı (n:39)	İnce Korteks	2 (%6.7)	2 (%22.2)	0.223	0.25	0.03	2.09
	KalınKorteks	28 (%98.3)	7 (%77.8)				
Reaktivite (n:310)	Reaktif Değil	5 (%1.7)	1 (%9.1)	0.196	0.17	0.01	1.59
	Reaktif	294 (%98.3)	10 (%90.9)				
USG özelliği (n:410)	Nekroz	3 (%60)	6 (%66.7)	1.000	0.75	0.07	7.21
	Kalsifikasyon	2 (%40)	3 (%33.3)				

*GA: Güven aralığı *NÜS: Normalin üst sınırı, CRP değeri için 5 mg/L, sedimentasyon için 20 mm/saat olarak kabul edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Lenfadenopati, klinik pratikte sıklıkla karşımıza çıkan, çoğunlukla kendi kendini sınırlamasına rağmen kesin tanıya gidişte klinisyenler açısından zaman zaman zorlayıcı olabilen bir bulgudur. Lenfadenopati tanısı için hastadan ayrıntılı bir öykü alınması ve etkili bir fizik muayene yapılması esastır. Günümüzde gelişmiş laboratuvar, görüntüleme ve histopatolojik yöntemlere karşın, lenfadenopati etyolojisi çoğu zaman açıklanamamaktadır.

Çalışmamızda, olguların %42.2'sine spesifik bir tanı konulduğu sonucuna ulaşılırken, olguların çoğunluğu nonspesifik reaktif hiperplazi olarak sonuçlanmıştır. Nonspesifik reaktif LAP tanısı konulan hasta grubunu; görüntüleme veya patolojik değerlendirme sonucunda reaktif lenfoid hiperplazi tanısı konulan veya klinik takip ile regrese olan lenfadenopatiye sahip hasta grubu oluşturmaktaydı. Türkiye'de 1401 vakayı kapsayan çok merkezli bir çalışmada, bizim çalışmamıza benzer olarak vakaların çoğunluğu olan 870 (%62) olgunun LAP etiyolojisinin nonspesifik olduğu belirtilmiştir (80). Bir çalışmada 452 servikal lenf nodu biyopsisi incelenmiş ve en sık histopatolojik tanı %52.2 oranı ile reaktif hastalık olarak bulunmuştur (81). İngiltere'de yapılan bir çalışmada lenf nodu biyopsisi yapılan 342 hastanın %45'inin spesifik olmayan LAP'a bağlı olduğu tesbit edilmiştir (24). İngilterede 550 hasta ile yapılan başka bir çalışmada da benign reaktif LAP oranı %30.54 ile birinci sırada iken malign LAP ise %17.27 bulunmuştur (22). Avustralya'da 320 hastanın verilerini içeren başka bir çalışmada ise en yaygın tanı reaktif lenfadenopati (%57) olarak saptanmıştır (82). Almanya'da 251 hasta ile yapılan başka bir çalışmada ise bu oran yine %35.5 ile en sık neden olan reaktif hiperplazi lehine bulunmuştur (21).

Lenfadenopati özelliklerine göre değerlendirmede çalışmamızda en sık gözlenen LAP lokasyonu literatür ile uyumlu olarak, %47.8 oranı ile servikal bölgededir. Naseem ve ark.'nın yaptığı çalışmada, en sık görülen lenfadenopatinin tüberküloz LAP %53 ve en sık tutulan lenf nodu grubunun servikal lenf nodları olduğunu ortaya koymuştur. 720 lenf nodunu incelendiği bir çalışmada en yaygın olarak etkilenen lenf nodu grubu servikal 283 (%39.3) olarak bulunmuştur (83).

İngiltere’de 342 lenf nodu biyopsisini içeren bir çalışmada en sık tutulan lenf nodu sırasıyla %63 servikal, %22 inguinal ve %17 aksiller olarak saptanmıştır (24). Çalışmamızda lokalize LAP görülme oranı %67.7 olarak saptanmıştır. Ferrer ve ark. çalışmasında da, birinci basamak tarafından takip edilen LAP vakalarının %75’inin lokalize LAP olduğu ve tüm vakaların yarısından fazlasının baş ve boyun bölgesinde bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır (4).

Lenfadenopati, enfeksiyon, malignite, ve otoimmün hastalıklar dahil olmak üzere birçok hastalıktan kaynaklanabilir. Çalışmamızda spesifik tanı konulan LAP olgularının çoğunluğunu enfeksiyöz patolojiler oluşturmaktaydı. Enfeksiyon kaynaklı lenfadenopatilere, çeşitli bakteriyel, viral, fungal ve parazitik etkenler yol açabilir. Enfeksiyon kaynaklı LAP’lerin etyolojisi, coğrafi bölgelere göre çeşitlilik göstermekle birlikte ülkemizde en sık tüberküloz LAP görülmektedir. Çalışmamızda da enfeksiyon kaynaklı LAP grubunu % 25.7 ile en yüksek oranda tüberküloz LAP grubu oluşturmaktadır. Güney Afrika veya Hindistan gibi endemik bölgeler yüksek düzeyde tüberküloz, parazitik enfeksiyonlar ve HIV nedeniyle artan lenfadenopati oranlarına sahiptir (4). Mohan ve ark.’nın 1724 lenf nodu biyopsisini incelediği çalışmada hastaların yaklaşık üçte birinde (n = 614; %35.6) spesifik olmayan lenfadenitin yanı sıra ikinci ve üçüncü sıklıkla tüberküloz lenfadeniti (n=540; %31.3) ve malignite (n=447; %25.9) izlenmiştir (84). Bunun yanı sıra tüberküloz lenfadenitli hastaların 34 ‘ünün (%8) HIV-seropozitif olması dikkat çekmektedir. Hindistan’da İİAB uygulanan 1261 vaka ile yapılan başka bir çalışmada ise en sık görülen tanının tüberküloz LAP olduğu ortaya konulmuştur (85). Pakistan’dan 1785 hasta üzerinde yapılan geniş ölçekli bir çalışmada, İİAB’de en sık görülen patoloji %53 (n = 946) oranı ile tüberküloz lenfadenit olduğu, bunu lenfomanın izlediği belirtilmiştir (86). Güney Afrika’da yapılan bir çalışma en sık görülen lenf nodu patolojilerinin maligniteler, nonspesifik reaktif lenfoid hiperplazive HIV reaktif nodlar olduğunu ortaya koymuştur (87). Türkiye’de 1401 hastayla yapılan çok merkezli bir çalışmada ekstrapulmoner tüberkülozun, en sık enfeksiyona bağlı görülen LAP sebebi olduğu tesbit edilmiştir (80). Çalışmamızda enfeksiyon kaynaklı ikinci en sık LAP sebebi kedi tırmığı hastalığı olarak saptandı (%19.1). Almanya’da yürütülen, enfeksiyöz LAP düşünülen hastalardan alınan 1762 lenf nodu biyopsisini RT PCR ile inceleyen bir çalışmada, 522 (%30) örnek pozitif bulunmuş, en yaygın çoğaltılan bakterilerin *Bartonella henselae*

(%84), *Francisella tularensis* (%9) ve *Mycobacterium* türleri (%6) olduğu saptanmıştır (88). Çalışmamızda kedi tırmığı hastalığı tanısı, anamnez ve serolojik yöntemlerle konulmuş olup, biyopsi yapılan LAP'ların az sayıda olması ve bu örneklerle rutin olarak kültür ve PCR tetkiki uygulanmamış olması çalışmamızın kısıtlılığı olarak değerlendirilebilir. Enfeksiyöz LAP tanısında moleküler yöntemlerin önemi gittikçe artmaktadır. İntrasellüler üreyen bakteriler için kültürün duyarlılığı düşük olmasına rağmen, düşük bakteri konsantrasyonlarında kültür önemini korumaya devam etmektedir ve moleküler yöntemlerle birlikte kullanılması önerilmektedir (88).

Çalışmamızda enfeksiyon nedenli LAP lehinde saptanan bulgular 45 yaşının altında olmak ve ampirik olarak antibiyotik kullanma öyküsünün olmasıdır. Çalışmamızda LAP büyüklüğünün, lokalizasyonunun ve süresinin enfeksiyöz ve nonenfeksiyöz LAP ayırımının öngörülmesinde anlamlı olmadığı saptanmıştır. Enfeksiyöz etyolojiye sahip LAP'larda 20 mm den büyük, generalize ve bilateral olma oranları sırasıyla %61.8, %30.9, %51.5 iken, nonenfeksiyöz etyolojide bu oranlar sırasıyla %59.5, %32.4 ve %70.3 olarak saptanmış olup istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışmamızda CRP'nin normal sınırından 5 ve 10 kat daha yüksek olan hastalarda enfeksiyon hastalıkları önemli ölçüde daha az görüldü (sırasıyla OR 0.242, %95GA:0.1-0.55 ve OR 0.163, %95GA: 0.05-0.5). Nonenfeksiyöz hastalarda CRP yüksekliği daha belirgin olarak saptandı. Bunun yanı sıra, sedimentasyon hızı normalden daha yüksek olan hastalarda enfeksiyon hastalıkları anlamlı olarak daha az görüldü (OR 0.36, %95GA:0.17-0.76). Yenilmez ve ark. yaptığı çalışmada da benzer bir şekilde enfeksiyöz etyolojiye sahip LAP'larda CRP değerinin 5 ve 10 katından, sedimentasyonun ise normal sınırından yüksek olma oranı, nonenfeksiyöz etyolojiye sahip LAP grubuna göre anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır (80).

Çalışmamızda, malign LAP'larda benign olanlara kıyasla 45 yaşından büyük olma oranında artış görülmüştür (OR:5.81, %95GA:2.22-15.22). Yaş, lenfadenopatinin epidemiyolojisini karakterize etmede önemli bir faktördür ve yapılan çalışmalarda yaşla birlikte malignite sıklığında artış olduğu bildirilmiştir. Literatür incelendiğinde ileri yaşın, LAP maligniteleri için en önemli faktörlerden kabul edildiği dikkat çekmektedir (59). İngiltere yapılan multidisipliner bir çalışmada, olguların yaşında her 10 yıllık bir artışta, malignite riskinin 1.05 oranında arttığını ortaya

koymuştur (OR = 1.050, %95 GA:1.04–1.07) (22). Almanya’da yapılan başka bir çalışmada ise her 10 yılda bir yaş artışının, malignite oranını %1.037 ile arttırdığı belirtilmiştir (OR = 1.037, %95 GA:1.019–1.055) (21).

Literatürde, artmış lenf nodu boyutunun malignite riski ile ilişkilendirildiği pek çok çalışma mevcuttur (80; 89; 90). Yenilmez ve ark. çalışmasında malign LAP olgularında, benign LAP olgularına göre 20 ve 40 mm'den büyük LAP görülme oranı sırasıyla 2.12 ve 4.46 kat artmıştır (80). Benzer bir biçimde bizim çalışmamızda da 20 mm ve 40 mm olan sınır değerlerden büyük LAP’a sahip olmanın malign lenfadenopati ile anlamlı şekilde ilişkili olduğu saptanmıştır (sırasıyla OR:3.22, %95GA: 1.16-8.92 ve OR:9.96, %95GA:3.59-27.64). Çalışmamızın sonuçlarına göre bilateral LAP saptanma oranı, malign LAP grubunda diğer gruba kıyasla 3.41 kat daha fazladır (p:0.037, %95GA:1.13-10.28). Loh ve ark. 320 olguyla yaptığı bir çalışmada lenfadenopatilerin bilateral olması, malignite olasılığını arttırmaktadır (82). Yenilmez ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise malign hastalıklar, bilateral LAP’a sahip olan olgularda 1.83 kat artmıştır (p:0.029, 95%GA1.60–3.16) (80).

Çalışmamızda anemi, lökopeni ve trombositopeni saptanma oranı malign LAP grubunda benign LAP grubuna kıyasla sırasıyla 7.61 kat, 4.24 kat ve 12.38 kat daha fazladır (p:0.006, p:0.004 ve p: <0.001). Yetişkinlerde yeni başlayan pansitopeni vakalarının yaklaşık üçte ikisinin malign etyolojiye bağlı olduğu bilinmektedir (91). Bu nedenle LAP saptanan hastalarda ilk başvuru sırasında kan sayımı ve periferik yayma yapılması gereken tetkiklerin başında gelmektedir.

Çalışmamızda CRP’nin normal değerinin 5 katından (25 mg/dl) ve 10 katından (50 mg/dl) daha yüksek saptanma oranı, malign LAP grubunda, benign LAP grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı bir düzeyde artmıştır. Al Kadah ve ark. yaptığı çalışmada da CRP değeri hafif (5–20 mg/dl), orta (20–50 mg/dl) ve yüksek (>50 mg/dl) olmak üzere üç farklı alt gruba ayrılmış ve malignite oranının her üç grupta da arttığı gösterilmiştir (21). Çalışmamızda ayrıca sedimentasyonun normal sınırından (p: 0.003, %95GA:1.63-10.05) ve 2 katından yüksek olma (p: 0.035, %95GA: 1.12-8.25) oranı, malign LAP grubunda, benign LAP grubuna kıyasla sırasıyla 4.05 ve 3.04 kat daha fazladır. Watson ve ark. tarafından yapılan çalışmada CRP ve sedimentasyon gibi

enflamatuvar belirteçleri yüksek olan birinci basamak hastalarda bir yıllık kanser insidansının arttığı gösterilmiştir (92).

Çalışmamızda malign LAP'larda benign olanlara kıyasla USG'de daha yüksek oranda yağlı hilusun seçilemediği sonucuna ulaşılmıştır ($p<0.001$). Literatürde lenfadenopatilerde yağlı hilusun yokluğunun malignite için bir gösterge olarak tanımlayan pek çok çalışma mevcuttur (21; 67; 93; 94; 95; 96).

Çalışmamızda LAP etyolojileri değerlendirildiğinde, biyopsi yapılan olgularda en sık enfeksiyona bağlı LAP görüldüğü dikkat çekmektedir. Enfeksiyöz LAP'ın ağırlıklı olarak bulunmasının sebebi, hastaların ilk başvuru yerinin enfeksiyon hastalıkları poliklinikleri olması veya diğer branşlardan enfeksiyon kökenli LAP düşünülüp yönlendirilen hastaların çalışmamıza dahil edilmesidir. Hollanda'da aile hekimlerine lenf bezinde şişlik şikayeti ile başvuran 2.556 hasta ile yapılan bir çalışmada biyopsi yapılan 82 (%3.2) hastanın sadece 29'unda (% 1.1) malignite tespit edilmiştir (2). Literatürde LAP biyopsileri sonuçlarının irdelenip, malignitenin benign lezyonlara kıyasla daha fazla oranda olduğu çalışmalar da mevcuttur (83; 97; 98; 99). Bu çalışmaların ağırlıklı olarak hematoloji, onkoloji veya cerrahi branşlar tarafından ağırlıklı olarak yürütülmesi, biyopsilerin de malign LAP düşünülen hastalara uygulanması, malign sonuçların benign olanlara kıyasla daha fazla olmasını açıklayabilir.

Ekstrapulmoner tüberkülozun en sık tutulum şekli olan tüberküloz LAP, çalışmamızda en sık enfeksiyon kökenli LAP tanısı olarak karşımıza çıkmaktadır. Kültürde *M. tuberculosis* izolasyonu, tüberküloz lenfadenitin kesin tanısı için altın standarttır, ancak kültürde yalancı negatiflik görülebilmektedir. Bu nedenle tanıda demografik özellikler, fizik muayene bulguları, saflaştırılmış protein türevi (PPD) deri testi, interferon gama salınım testi (IGRA), dokuda ARB değerlendirilmesi, dokuda tüberküloz kültürü, PCR ve histopatolojik inceleme birlikte değerlendirilmesi gereken bileşenlerdir. Çalışmamızda toplamda 35 hastaya tüberküloz LAP tanısı konuldu. Bu hastalardan 7 tanesine ateş, 7 tanesine ağrı, 8 tanesine ise gece terlemesi eşlik etmekteydi. Toplamda 5 hastada cilde fistülizasyon (scrofuloderma) mevcuttu. 22 hastada PPD pozitifliği, 6 hastada IGRA pozitifliği vardı. Hastaların tümüne biyopsi uygulanmıştı, biyopsi materyalinde ARB pozitifliği olan 5 hasta, kültür pozitifliği olan

4 hasta, PCR pozitifliği olan ise 6 hasta mevcuttu. Biyopsi sonuçlarına göre tüberküloz LAP tanısı alan 28 olgu nekrotizan granümatöz lenfadenit, 6 olgu kazeifiye granümatöz lenfadenit, 1 olgu nekrotizan lenfadenit, 1 olgu ise granümatöz lenfadenit olarak sonuçlandı. Patoloji sonucu granümatöz lenfadenit olan hastanın tüberküloz doku kültürü, nekrotizan lenfadenit olarak sonuçlanan hastanın ise doku mikobakteri PCR pozitifliği ile kesin tanı konuldu. Tüberküloz - tüberküloz olmayan LAP ayrımında, tüberküloz LAP açısından anlamlı bulunan risk faktörleri: unilateral LAP (p: 0.005), CRP'nin normal sınırının üzerinde olması (p: 0.036), sedimentasyonun normal sınırın üzerinde olması (p: 0.008) ve sedimentasyonun 100 mm/saat'in üzerinde olmasıdır (p: 0.005). Bilateral LAP saptanma oranı, tüberküloz LAP grubunda diğer gruba kıyasla anlamlı olarak azalmıştır (OR: 0.34, %95GA: 0.16-0.7). İnguinal bölgede LAP saptanma oranı da tüberküloz LAP grubunda anlamlı derecede düşüktür (p:0.026). CRP ve sedimentasyon değerleri, tüberküloz LAP grubunda, diğer gruba kıyasla anlamlı oranda yüksek bulunmuştur.

6. SONUÇ ve ÖNERİLER

1. Bir Ocak 2018 ve 1 Eylül 2022 tarihleri arasında LAP bulgusu olan 410 hasta, LAP'a yol açan tanılar, konulan tanıların klinik, laboratuvar bulguları, radyolojik ve patolojik özellikleri açısından değerlendirildi. Önceden tanımlanmış enfeksiyon hastalığı, malignite veya bunun dışında LAP ile ilişkili olabilecek herhangi bir hastalık tanısı ile takipte olup sonrasında yeniden ortaya çıkan lenf bezi büyüklüğü nedeniyle sevk edilmiş hastalar ve 18 yaş altındaki hastalar çalışma dışında bırakıldı.
2. LAP belirlenen hastaların %57.8'inde herhangi bir etyoloji saptanmamış olup takiplerde LAP bulgusuna rastlanmadı. Geri kalan %42.2 hastaya kesin tanı konuldu.
3. Kesin tanı konulan hastalıkların oranları; enfeksiyona bağlı LAP %78.6, malign LAP %12.7 ve immünolojik olaylara bağlı gelişen LAP %8.7 olarak belirlendi.
4. Enfeksiyona bağlı LAP'larda en sık görülen tanı tüberküloz LAP (%25.7) iken, bunu kedi tırmığı hastalığı (%19.1), lokalize enfeksiyonlar (%17.6), HIV enfeksiyonu (%11.8), EBV enfeksiyonu (%7.3), CMV hastalığı (%5.9), tularemi (%3.7), toksoplazmoz (%2.9), sfiliz (%2.9), bruselloz (%1.5), borreliyo (%0.7) ve sporotrikoz (%0.7) takip etti. Kaynakları aynı olmakla birlikte kedi tırmığı hastalığına bağlı LAP saptanan hastaların büyük çoğunluğunda (%75) toksoplazma seronegatif bulundu. Bu durumun, bulaş yollarının farklılığından kaynaklandığı düşünüldü.
5. Malign lenfadenopati grubunda en sık görülen tanı %72.7 oranı ile lenfoma olarak saptandı. İmmünolojik olaylara bağlı gelişen LAP'larda; aşya bağlı LAP (%33.3), sarkoidoz (%26.7), tiroidit (%20), Kikuchi-Fujimoto hastalığı (%6.7), granüloamatöz mastit (%6.7) ve dermatopatik lenfadenit (%6.7) olarak belirlendi.
6. Lenfadenopati özelliklerine göre değerlendirmede; süreye göre akut (%49.57), boyuta göre 20 mm'den küçük (%47.26), bulunduğu yere göre lokalize (%67.7), lateralizasyona göre bilateral (%58.2), sayısına göre ise multipl (%70)

lenfadenopati görülme oranı fazla bulundu. En sık lenfadenopati lokasyonu, %47.8 oranı ile servikal bölge olarak belirlendi.

7. Biyopsi kriterlerine uyumlu olan 132 olguya (%32.2) lenf nodu biyopsisi yapıldı. Yapılan biyopsilerin 54'ü (%40.9) ince iğne aspirasyon biyopsisi, 43'ü (%32.6) eksizyonel biyopsi, 35'i ise (%26.5) tru-cut biyopsiydi. Biyopsi sonucu benign/reaktif olan 46(%34.84), nekrotizan granümatöz olan 38(%28.78), malign olan 22 (%16.66), granümatöz olan 14 (%10.6), kazeifiye granümatöz olan 6 (%4.54), akut iltihap-süpürasyon olan 3 (%2.27), nekrotize olan 3 (%2.27) olgu bulundu.
8. Enfeksiyona bağlı LAP grubunda 45 yaşının altında olma, ampirik olarak antibiyotik kullanmış olma ve ultrasonda lenf nodu yağlı hilusunun seçilebilme oranında artış saptandı. Enfeksiyon dışı LAP grubunda ise, enfeksiyona bağlı LAP grubuna kıyasla CRP ve sedimentasyon artışı oranı anlamlı olarak daha fazlaydı.
9. Malign lenfadenopati grubunda, benign lenfadenopati grubuna göre 45 yaşının üstünde olma, bilateral lenfadenopati, 20 mm ve 40 mm'den büyük lenfadenopati, hepatomegali, lökopeni, anemi, trombositopeni, CRP ve sedimentasyon değerlerinde artış olması ve ultrasonda lenf nodu yağlı hilusunun kaybolması gibi bulgulara belirgin artış mevcuttu.
10. Tüberküloza bağlı LAP olgularında, tüberküloz dışı LAP grubuna kıyasla inguinal bölge dışında ve unilateral tutulumun daha sık olmasının yanı sıra, laboratuvar bulgularında CRP ve sedimentasyon değerlerinin normal sınırından yüksek olma oranı anlamlı olarak artmıştı.

Sonuç olarak lenfadenopatiler klinik pratiğimizde mutlaka dikkatle değerlendirilmesi ve tanısının konulması gereken bulgulardır. Lenfadenopatilerin büyük çoğunluğu nonspesifik olmakla ve klinik takiple kaybolmakla beraber, enfeksiyona, maligniteye ve immünolojik hastalıklara bağlı olarak da gelişebilmektedir. Bu hastalıklarda erken tanı önemli olduğundan, ayırıcı tanının kısa sürede yapılması önem arz etmektedir.

7. KAYNAKLAR

1. Primary care medicine: office evaluation and management of the adult patient. 2d ed. Philadelphia: Lippincott, 1987. Goroll AH, May LA, Mulley AG Jr.
2. Unexplained lymphadenopathy in family practice. An evaluation of the probability of malignant causes and the effectiveness of physicians' workup. J Fam Pract. 1988;27:373-6. Fijten GH, Blijham GH.
3. Lenfadenopati: Klinik-patolojik yaklaşım ve değerlendirme. Klinik Gelişim. 2004;17:3-12. H., Akkaya.
4. Lymphadenopathy: differential diagnosis and evaluation. Am Fam Physician. 1998 Oct 15;58(6):1313-20. PMID: 9803196. R., Ferrer.
5. Peripheral lymphadenopathy: approach and diagnostic tools. Iran J Med Sci. 2014 Mar;39(2 Suppl):158-70. Mohseni S, Shojaiefard A, Khorgami Z, Alinejad S, Ghorbani A, Ghafouri.
6. Adenopathy. 2022 Feb 28. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30020622. Freeman AM, Matto P.
7. Assessment of lymphadenopathy in children. Pediatr Clin North Am. 2002 Oct;49(5):1009-25. doi: 10.1016/s0031-3955(02)00038-x. PMID: 12430623. Twist CJ, Link MP.
8. When to perform biopsies of enlarged peripheral lymph nodes in young patients. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6471252/> JAMA. 1984;252:1321-1326. . Slap GB, Brooks JS, Schwartz JS.
9. Evaluation of peripheral lym-phadenopathy in children. Pediatr HematolOncol 2006;23(7):549-61. Oğuz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC,Okur VF.
10. Evaluation and management of lymphadenopathy in children.Pediatr Rev 2008; 29: 53-60. MF., Alison.
11. Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. Semin Pediatr Surg. 2006 May;15(2):99-106. doi: 10.1053/j.sempedsurg.2006.02.007. PMID: 16616313; PMCID: PMC7111159. Gosche JR, Vick L.
12. Enhanced histopathology of the lymph nodes. Toxicol Pathol. 2006;34(5):634-47. doi: 10.1080/01926230600939997. PMID: 17067949; PMCID: PMC1783683. SA., Elmore.
13. Anatomy, Lymph Nodes. StatPearls Publishing, 2021. Bujoreanu, Iulia, and Vikas Gupta.
14. Ioachim's Lymph Node Pathology. Lippincott Williams & Wilkins: PA, USA, 2002. Ioachim HL, Ratech H.
15. Anatomy, head and neck, lymph nodes. (2018). Koroulakis, Antony, and Manuj Agarwal.
16. Anatomy, head and neck, supraclavicular lymph node. StatPearls Publishing, 2021. Banjar, Fayadh K., and Allecia M. Wilson.
17. Cervical lymph node metastases from remote primary tumor sites.ead Neck. 2016 Apr;38 Suppl 1(Suppl 1):E2374-85. López F, Rodrigo JP, Silver CE, Haigentz M, Bishop JA, Strojan P, Hartl DM,

- Bradley PJ, Mendenhall WM, Suárez C, Takes RP, Hamoir M, Robbins KT, Shaha AR, Werner JA, Rinaldo A, Ferlito A.
18. Virchow Node. StatPearls Publishing, 2021. Aghedo, Blessing O., and Anup Kasi.
 19. Anatomy, Shoulder and Upper Limb, Axillary Lymph Nodes. StatPearls Publishing, 2021. Kyriacou, Harry, and Yusuf S. Khan.
 20. Anatomy, abdomen and pelvis, inguinal lymph node. 2020. Bui, Toai, and Bruno Bordoni.
 21. Cervical lymphadenopathy: study of 251 patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2015 Mar;272(3):745-52. doi: 10.1007/s00405-014-3315-9. Epub 2014 Oct 8. PMID: 25294051. Al Kadah B, Popov HH, Schick B, Knöbber D.
 22. Multidisciplinary lymph node diagnostic clinic: analysis of 550 patients. *Br J Cancer* 88:354–361. 2003. Chau I, Kelleher M, Cunningham D et al.
 23. Lymph Node Disorders. In: Grosfeld JL, O’Neil JA, Fonkalsrud EW, Coran AG (eds). *Pediatric Surgery*, Mosby Elsevier, Philadelphia, USA, 6 th ed. 2006: p.844-9. Newman K, Hayes-Jordan AA.
 24. Diagnostic biopsy of lymph nodes of the neck, axilla and groin: rhyme, reason or chance? *Ann R Coll Surg Engl* 90:221–225. Moor J, Murray P, Inwood J, Goulesbrough D, Bem C.
 25. Servikal lenfadenomegalili olgularda renkli Doppler ultrasonografi bulgularının değerlendirilmesi ve histopatolojik korelasyonu. *Bakırköy Tıp Dergisi* 4 (2008): 14-9. Hatipoğlu, Edip, et al.
 26. Lymphadenitis and Lymphadenopathy. *Monogr Clin Cytol.* 2018;23:19-33. doi: 10.1159/000478879. Epub 2017 Nov 13. PMID: 29131085. Zeppa P, Cozzolino I.
 27. Early lesions in lymphoid neoplasia: Conclusions based on the Workshop of the XV. Meeting of the European Association of Hematopathology and the Society of Hematopathology, in Uppsala, Sweden. *J Hematop.* 2012 Sep;5(3) . F, Fend.
 28. Tuberculous lymphadenitis. *J Assoc Physicians India.* 2009 Aug;57:585-90. PMID: 20209720. Mohapatra PR, Janmeja AK.
 29. Tuberculous lymphadenitis. *Dis Mon.* 2007 Jan;53(1):10-5. doi: 10.1016/j.disamonth.2006.10.001. PMID: 17224318. Lazarus AA, Thilagar B.
 30. Bartonella. *Pediatr Rev.* 2020 Aug;41(8):434-436. doi: 10.1542/pir.2019-0198. PMID: 32737259. Goodman B, Whitley-Williams P.
 31. Cat-scratch Disease. *Am Fam Physician.* 2011 Jan 15;83(2):152-5. PMID: 21243990. Klotz SA, Ianas V, Elliott SP.
 32. A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiology and Clinical Manifestations of Human Brucellosis in China. *Biomed Res Int.* 2018 Apr 22;2018:5712920. doi: 10.1155/2018/5712920. PMID: 29850535; PMCID: PMC5937618. Zheng R, Xie S, Lu X, Sun L, Zhou Y, Zhang Y, Wang K.
 33. Syphilis: Re-emergence of an old foe. *Microb Cell.* 2016 Jun 27;3(9):363-370. doi: 10.15698/mic2016.09.523. PMID: 28357375; PMCID: PMC5354565. LV., Stamm.
 34. Lymphadenopathy during cytomegalovirus-induced mononucleosis in guinea pigs. *Arch Pathol Lab Med.* 1985 Nov;109(11):1019-23. . Lucia HL, Griffith BP, Hsiung GD.

35. A Clinicopathological Study of Cytomegalovirus Lymphadenitis and Tonsillitis and Their Association with Epstein-Barr Virus. *Infect Dis Ther*. 2021 Dec;10(4):2661-2675. doi: 10.1007/s40121-021-00528-1. Epub 2021 Oct 8. PMID: 34623624; PMCID: PMC8572917. Yu SC, Ko KY, Teng SC, Huang TC, Lo HT, Cheng CL, Yao M, Hong RL, Chen CN, Chen TC, Yang TL.
36. Primary HIV infection. *Int J STD AIDS*. 2002 Feb;13(2):71-8. doi: 10.1258/0956462021924613. PMID: 11839160. Apoola A, Ahmad S, Radcliffe K.
37. HIV Lymphadenopathy: Differential Diagnosis and Important Imaging Features. *AJR Am J Roentgenol*. 2021 Feb;216(2):526-533. doi: 10.2214/AJR.19.22334. Epub 2020 Dec 16. PMID: 33325733. Glushko T, He L, McNamee W, Babu AS, Simpson SA.
38. Frequency and etiology of lymphadenopathy in Iranian HIV/AIDS patients. *Asian Pac J Trop Biomed* 2014; 4(suppl 1):S171–S176. Hadadi A, Jafari S, Jebeli ZH, Hamidian R.
39. Etiological study of lymphadenopathy in HIV-infected patients in a tertiary care hospital. *J Cytol* 2016; 33:66–70. ag D, Dey S, Nandi A, Bandyopadhyay R, Roychowdhury D, Roy R.
40. Clinical predictors for the aetiology of peripheral lymphadenopathy in HIV-infected adults. *HIV Med* 2013; 14:182–186. Bogoch II, Andrews JR, Nagami EH, Rivera AM, Gandhi RT, Stone D.
41. Mandell, douglas, and bennett's principles and practice of infectious diseases E-book. Elsevier Health Sciences, 2019. Bennett, John E., Raphael Dolin, and Martin J. Blaser.
42. Adult onset Still's disease. *Rev Med Suisse*. 2008 Apr 23;4(154):1039-44. French. PMID: 18557533. Maladie, Ribl C.
43. Adult-onset Still's disease. *Baillieres Clin Rheumatol*. 1991 Aug;5(2):263-75. doi: 10.1016/s0950-3579(05)80283-3. PMID: 1756584. van de Putte LB, Wouters JM.
44. Histological diversity of reactive and atypical proliferative lymph node lesions in systemic lupus erythematosus patients. *Pathol Res Pract*. 2007;203(6):423-31. doi: 10.1016/j.prp.2007.03.002. Epub 2007 May 30. PMID: 17540509. Kojima M, Motoori T, Asano S, Nakamura S.
45. Systemic lupus erythematosus: epidemiology, pathophysiology, manifestations, and management. *Dent Clin North Am*. 2013 Oct;57(4):631-55. doi: 10.1016/j.cden.2013.06.003. PMID: 24034070. Fortuna G, Brennan MT.
46. Diagnosis of Castleman Disease. *Hematol Oncol Clin North Am*. 2018 Feb;32(1):53-64. doi: 10.1016/j.hoc.2017.09.005. PMID: 29157619. Szalat R, Munshi NC.
47. Lymphomatoid granulomatosis. *Cancer J*. 2012 Sep-Oct;18(5):469-74. doi: 10.1097/PPO.0b013e31826c5e19. PMID: 23006954. Roschewski M, Wilson WH.
48. Less common manifestations and presentations of Wegener's granulomatosis. *Curr Opin Rheumatol*. 1992 Feb;4(1):16-22. PMID: 1543658. Leavitt RY, Fauci AS.
49. Supraclavicular and axillary lymphadenopathy as the initial manifestation in Wegener's granulomatosis. *Clin Rheumatol*. 2002 Nov;21(6):525-7. doi: 10.1007/s100670200128. PMID: 12447640. Hashizume T, Yamaguchi T, Matsushita K.
50. Sarcoidosis: A Clinical Overview from Symptoms to Diagnosis. *Cells*. 2021 Mar 31;10(4):766. doi: 10.3390/cells10040766. PMID: 33807303; PMCID: PMC8066110. Sève P, Pacheco Y, Durupt F,

Jamilloux Y, Gerfaud-Valentin M, Isaac S, Boussel L, Calender A, Androdias G, Valeyre D, El Jammal T.

51. Lymphadénite histiocytaire nécrosante ou maladie de Kikuchi-Fujimoto [Subacute necrotizing lymphadenitis or Kikuchi-Fujimoto disease]. *Presse Med.* 2007 Nov;36(11 Pt 2):1683-93. French. doi: 10.1016/j.lpm.2007.06.004. Epub 2007 Jul 3. PMID: 17611068. Viallard JF, Parrens M, Lazaro E, Caubet O, Pellegrin JL.

52. Kimura disease. *Arch Pathol Lab Med.* 2007 Apr;131(4):650-1. doi: 10.5858/2007-131-650-KD. PMID: 17425383. Abuel-Haija M, Hurford MT.

53. Rosai-Dorfman Disease between Proliferation and Neoplasia. *Cancers (Basel).* 2022 Oct 27;14(21):5271. doi: 10.3390/cancers14215271. PMID: 36358690; PMCID: PMC9654168. Elbaz Younes I, Sokol L, Zhang L.

54. Lymphadenopathy. *Mayo Clin Proc.* 2000;75:723-32. Habermann TM, Steensma DP.

55. Incidence of lymphadenitis following Bacillus Calmette-Guérin (BCG) vaccination in north Indian children. *Indian J Tuberc.* 2022 Oct;69(4):596-601. doi: 10.1016/j.ijtb.2021.09.008. Epub 2021 Sep 24. PMID: 36460395. Rangesh S, Vaidya PC, Mehra N, Gupta S, Bharti B.

56. New mimic of relapse or regional lymph node metastasis in a cancer survivor: a case of mRNA COVID-19 vaccine-induced lymphadenitis with high FDG uptake. *Immunol Med.* 2022 Mar;45(1):45-47. Tsumura Y, Asakura K, Takahashi I, Akaiha M, Takahashi Y, Ishida Y.

57. Kikuchi-Fujimoto-like lymphadenopathy following COVID-19 vaccine: diagnosis and management. *BMJ Case Rep.* 2022 Dec 30;15(12):e252030. doi: 10.1136/bcr-2022-252030. PMID: 36585044; PMCID: PMC9809255. Betancur V, Net J, Chapman J, Yepes M.

58. Axillary lymphangioma that developed following COVID-19 vaccination: a case report. *Surg Case Rep.* 2022 Jul 8;8(1):131. doi: 10.1186/s40792-022-01488-5. Sasa S, Inoue H, Inui T, Miyamoto N, Aoyama M, Okumura K, Toba H, Yoshida T, Tezuka M, Hirose C, Saijo Y, Uehara H, Izumori A, Takahashi M, Sasa M, Takizawa H.

59. Lymph node biopsy for diagnosis: a statistical study. *J Surg Oncol.* 1980;14:53-60. Lee Y, Terry R, Lukes RJ.

60. Lymphadenopathy and malignancy. *Am Fam Physician.* 2002 Dec 1;66(11):2103-10. PMID: 12484692. Bazemore AW, Smucker DR.

61. Lymphadenopathy in children. *Pediatr Clin North Am.* 1998;45:875-88. Kelly CS, Kelly RE.

62. Clinical approach to lymphadenopathy. *Semin Oncol.* 1993;20:570-82. Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Boussiotis VA, Fessas P.

63. Enfeksiyon Hastalıkları ve Mikrobiyolojisi. 2017;4:1218-1223. Ayşe Willke Topçu, Güner Söyletir , Mehmet Doğanay.

64. Sonographic evaluation of cervical lymphadenopathy: is power Doppler sonography routinely indicated? *Ultrasound Med Biol* 2003; 29:353 –359. Ahuja A, Ying M.

65. Color-coded duplex sonography in the differential diagnosis of cervical lymph node enlargements. *Rofo* 1994; 161: 226-232. Steinkamp HJ, Rausch M, Maurer J, et al.

66. Sonographic evaluation of cervical lymph nodes. *AJR Am J Roentgenol.* 2005 May;184(5):1691-9. doi: 10.2214/ajr.184.5.01841691. PMID: 15855141. Ahuja AT, Ying M.
67. Power Doppler sonography to differentiate tuberculous cervical lymphadenopathy from nasopharyngeal carcinoma. *AJNR* 2001; 22:735–740. Ahuja A, Ying M, Yuen YH, Metreweli C.
68. PET and CT features differentiating infectious/inflammatory from malignant mediastinal lymphadenopathy: A correlated study with endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. *Radiol Infect Dis.* 2018 Mar;. Wang H, Li QK, Auster M, Gong G.
69. False positive 18F-FDG uptake in mediastinal lymph nodes detected with positron emission tomography in breast cancer: a case report. *Case Rep Med* 2013;2013: 459753. Ugurluer G, Kibar M, Yavuz S, Kuzucu A, Serin M.
70. The role of 11C-choline positron emission tomography-computed tomography and videomediastinoscopy in the evaluation of diseases of middle mediastinum. *Chin Med J* 2006;119: 634–9. Liu Q, Peng ZM, Liu QW.
71. Paediatric cervical lymphadenopathy: when to biopsy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg* 2013;21(6):567–70. AR., Nolder.
72. Enlarged neck lymph nodes in children. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(4):923-36. Rajasekaran K, Krakovitz P.
73. Lymphadenopathy in children: when and how to evaluate. *Clin Pediatr* 2004;43:25-33. Nield LS, Kamat D.
74. Lymphadenopathy and Splenomegaly. *Manual of Pediatric Hematology and Oncology.* 2010; 461. Lanzkowsky., Philip.
75. Fine needle aspiration biopsy in the diagnosis of lymphadenopathy in 1,103 patients. Role, limitations and analysis of diagnostic pitfalls. *Acta Cytol.* 1995;39:76-81. Steel BL, Schwartz MR, Ramzy I.
76. Fine-needle aspiration in the management of peripheral lymphadenopathy in a developing country. *Diagn Cytopathol.* 1999;21(3):159-162. Thomas JO, Adeyi D, Amanguno H.
77. Tuberculous lymphadenitis as a cause of persistent cervical lymphadenopathy in children from a tuberculosis-endemic area *Pediatr Infect Dis J*, 25 (2006), pp. 142-146. B.J. Marais, C.A. Wright, N. Beyers, et al.
78. Efficacy of ultrasound-guided core needle gun biopsy in diagnosing cervical lymphadenopathy. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2016 Dec;133(6):401-404. doi: 10.1016/j.anorl.2016.01.013. Epub 2016 Aug 31. PMID: 27592165. Oh KH, Woo JS, Cho JG, Baek SK, Jung KY, Kwon SY.
79. Peripheral lymphadenopathy in immunocompetent adults. *Swiss Med Wkly.* 2010 Feb 20;140(7-8):98-104. doi: 10.4414/smw.2010.12892. PMID: 20069473. Richner S, Laifer G.
80. Demographic, clinical and laboratory characteristics for differential diagnosis of peripheral lymphadenopathy (LAP) and the etiologic distribution of LAP in adults; a multicenter, nested case-control study including 1401 patients from Turkey. *Intern Emerg.* Yenilmez E, Verdi Y, Ilbak A, Demirkiran BC, Duman Z, Bozkurt F, Seyman D, Asan A, Eker HBS, Ceylan MR, Emre S, Altunyurt

GO, Ayan S, Parlak E, Toros GY, Yoruk G, Ceylan M, Karaagac L, Ozguler M, Meral B, Ay M, Ozturk C, Karacaer Z, Tural E, Cetinkaya RA. 2139-2153., 2021 Nov;16(8).

81. The analysis of pathological findings for cervical lymph node biopsies in eastern Saudi Arabia. Al-Tawfiq JA, Raslan W. 2012.

82. Use of Ultrasonography Facilitates Noninvasive Evaluation of Lymphadenopathy in a Lymph Node Diagnostic Clinic. Clin Lymphoma Myeloma Leuk. 2021 Feb;21(2):e179-e184. doi: 10.1016/j.clml.2020.09.012. Epub 2020 Oct 2. PMID: 33573754. Loh Z, Hawkes EA, Chionh F, Azad A, Chong G.

83. Review of the histopathologic patterns of superficial lymph node diseases, in Lagos (1991-2004). Niger Postgrad Med J. 2008 Dec;15(4):243-6. PMID: 19169341. Anunobi CC, Banjo AA, Abdulkareem FB, Daramola AO, Abudu EK.

84. Aetiology of peripheral lymphadenopathy in adults: analysis of 1724 cases seen at a tertiary care teaching hospital in southern India. Natl Med J India. 2007 Mar-Apr;20(2):78-80. PMID: 17802986. Mohan A, Reddy MK, Phaneendra BV, Chandra A.

85. Reliability and limitations of fine needle aspiration cytology of lymphadenopathies. An analysis of 1,261 cases. . Gupta AK, Nayar M, Chandra M.

86. A pattern of lymphadenopathies seen in a tertiary care hospital in Lahore, Pakistan. W. Turkish J Med Sci. 2011;16:353–358. Naseem S, Nagi AH, Ashraf M, Bilal S, Akhlaq M, Henna N, Sam.

87. Patterns of Lymph Node Pathology; Fine Needle Aspiration Biopsy as an Evaluation Tool for Lymphadenopathy: A Retrospective Descriptive Study Conducted at the Largest Hospital in Africa. PLoS One. 2015 Jun 19;10(6):e0130148. Reddy DL, Venter WD, Pather S.

88. Molecular strategy for the diagnosis of infectious lymphadenitis. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2018 Jun;37(6):1179-1186. doi: 10.1007/s10096-018-3238-2. Epub 2018 Mar 29. PMID: 29594802. Prudent E, La Scola B, Drancourt M, Angelakis E, Raoult D.

89. Peripheral lymphadenopathy in adults: results of 67 cases of excisional biopsy. Dicle Med J 40(2):245–249. [https://doi.org/ 10.5798/diclemedj.0921.2013.02.0263](https://doi.org/10.5798/diclemedj.0921.2013.02.0263) . Gul M, Aliosmanoglu I, Turkoglu A, Dal S, Tas I, Bac B. 2013.

90. Alamdaran SA, Randian A, Rasoulbian B, Jafarian AH, Aminzadeh B, Niroumand S. Correlation of Sonographic Classification of Neck Adenopathy (A-RADS) and Malignancy. Iran J Otorhinolaryngol. 2023 Jan;35(126):39-47. doi: 10.22038/IJORL.2022.67255.3299. PMID: 36721411; PMCID: PMC9872261.

91. Devitt KA, Lunde JH, Lewis MR. New onset pancytopenia in adults: a review of underlying pathologies and their associated clinical and laboratory findings. Leuk Lymphoma. 2014 May;55(5):1099-105. doi: 10.3109/10428194.2013.821703. Epub 2013 Aug 20. PMID: 23829306.

92. Predictive value of inflammatory markers for cancer diagnosis in primary care: a prospective cohort study using electronic health records. Br J Cancer. 2019 May;120(11):1045-1051. doi: 10.1038/s41416-019-0458-x. Epub 2019 Apr 24. PMID: 31015558. Watson J, Salisbury C, Banks J, Whiting P, Hamilton W.

93. Ultrasound of malignant cervical lymph nodes. Cancer Imaging. 2008 Mar 25;8(1):48-56. doi: 10.1102/1470-7330.2008.0006. PMID: 18390388; PMCID: PMC2324368. Ahuja AT, Ying M, Ho SY, Antonio G, Lee YP, King AD, Wong KT.

94. Ultrasonographic differentiation of benign from malignant neck lymphadenopathy in thyroid cancer. *J Ultrasound Med* 25:1538–1540. SK, Kuna. 2006.
95. Differentiation of benign from malignant superficial lymphadenopathy: the role of high-resolution US. *Radiology*. 1992 Apr;183(1):215-20. doi: 10.1148/radiology.183.1.1549675. PMID: 1549675. Vassallo P, Wernecke K, Roos N, Peters PE.
96. Ecografia ad "alta risoluzione" nella diagnostica delle linfadenopatie cervicali nel follow-up del carcinoma della tiroide [Echography at "high resolution" in the diagnosis of cervical lymphadenopathies in follow-up of thyroid carcinoma]. *Minerva Endocri*. Giuffrida D, Santonocito MG, Iurato MP, Freni V, Ippolito A, Squatrito S. 1997.
97. Evaluation of peripheral lymphadenopathy with excisional biopsy: six-year experience. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015 Nov 1;8(11):15234-9. PMID: 26823872; PMCID: PMC4713658. Özkan EA, Göret CC, Özdemir ZT, Yanık S, Göret NE, Doğan M, Cihan FG, Akkoca AN.
98. Peripheral lymph node excisional biopsy: yield, relevance, and outcomes in a remote surgical setup. *Surg Res Pract* 2018:8120390. Shrestha AL, Shrestha P. 2018.
99. Peripheral lymphadenopathy: role of excisional biopsy in differential diagnosis based on a five-year experience. *Minerva Chir*. 2019 Jun;74(3):218-223. doi: 10.23736/S0026-4733.18.07752-0. Epub 2018 Oct 9. PMID: 30306770. Campanelli M, Cabry F, Marasca R, Gelmini R.
100. The Pattern of Superficial Lymphadenopathy on Fine Needle Aspiration Cytology in Clinical Practice in Islamabad. *Cureus*. 2021 Aug 10;13(8):e17075. doi: 10.7759/cureus.17075. PMID: 34522552; PMCID: PMC8429801. Islam Sheikh N, Babar M, Zahoor A, Idrees Z, Naseem S, Fatima S.