

Periferik Lenfadenopati Nedeniyle Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniğine Başvuran Çocukların Değerlendirilmesi

Evaluation of Children Who Applied to Pediatric Hematology-Oncology Clinic Due to Peripheral Lymphadenopathy

Elif Şeker¹, Mustafa Büyükavcı², Yasemin Gündüz³, Mehmet Fatih Orhan⁴

¹ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları ABD, Sakarya

² Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji BD, Sakarya

³ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Radyoloji ABD, Sakarya

⁴ Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi, Sakarya Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji BD, Sakarya

Yazışma Adresi / Correspondence:

Elif Şeker

Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Adnan Menderes Cad. Sağlık Sok. No: 195, Adapazarı, Sakarya, Türkiye.

T: +90 264 444 54 00

E-mail: elifseker@sakarya.edu.tr

Geliş Tarihi / Received: 29.03.2021 Kabul Tarihi / Accepted: 02.03.2022

Orcid:

Elif Şeker <https://orcid.org/0000-0002-2975-6616>

Mustafa Büyükavcı <https://orcid.org/0000-0002-9054-3134>

Yasemin Gündüz <https://orcid.org/0000-0002-8373-4792>

Mehmet Fatih Orhan <https://orcid.org/0000-0001-8081-6760>

(Sakarya Tıp Dergisi / Sakarya Med J 2022, 12(1):32-42) DOI: 10.31832/smj.904822

Öz

Amaç	Periferik lenfadenopati (LAP), çocukluk çağında sık görülen bir bulgudur. Etiyolojisi çoğunlukla benign olmakla birlikte bazen ciddi hastalıkların ilk belirtisi olabilir. Bu çalışmada, periferik lenfadenopati ile başvuran çocukları değerlendirerek etiyojileri belirlemeyi ve benign karakterli lenfadenopatileri incelemeyi amaçladık.
Yöntem ve Gereçler	Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniğine başvuran 0-18 yaş aralığındaki çocuklar prospektif olarak incelendi. Olguların demografik özellikleri, öyküleri, fizik muayene bulgularıyla laboratuvar ve görüntüleme sonuçları değerlendirildi. Benign karakterli LAP'lar viral-bakteriyel lenfadenitler ve reaktif lenfadenopatiler olarak gruplandırılarak özellikleri birbirleriyle karşılaştırıldı. Ayrıca, lojistik regresyon analizleri ile öykü, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçlarının etiyojije yönelik katkıları araştırıldı.
Bulgular	165 hastanın incelendiği çalışmamızda olguların 111'i (%67,3) erkek, 54'ü (%32,7) kız idi. Yaş ortancası 65 aydı (minimum 6 ay, maksimum 213 ay). En sık saptanan tanılar viral lenfadenit (%51,5), reaktif lenfadenopati (%31,5) ve bakteriyel lenfadenit (%8) idi. Malign olgularımız %2,4 oranındaydı. Reaktif LAP'ların %90,6'sı subakut veya kronik lenfadenopatili olguları. Sadece baş-boyun bölgesinde LAP olan 141 (%86) olgu vardı. LAP hassasiyeti bakteriyel lenfadenitte daha fazlaydı: %30,8. Splenomegali viral lenfadenitlerde (%21,4) daha belirgindi.
Sonuç	Subakut veya kronik seyirli, ateş gibi ek yakınmaları ve yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmayan, özellikle CRP değeri normal olan olgularda, öncelikle lenfadenomegalinin reaktif hiperplaziye bağlı olduğu düşünülmelidir.
Anahtar Kelimeler	Çocukluk çağı; Lenfadenit; Periferik lenfadenopati.

Abstract

Introduction	Peripheral lymphadenopathy (LAP) is a common finding in childhood. Although its etiology is mostly benign, it can sometimes be the first sign of serious diseases. In this study, we aimed to evaluate the children presenting with peripheral lymphadenopathy, to determine the etiologies and to examine the benign lymphadenopathies.
Materials and Methods	Children aged 0-18 years who applied to the Pediatric Hematology and Oncology Outpatient Clinic were investigated prospectively. Demographic characteristics, histories, physical examination findings, and laboratory and imaging results of the cases were evaluated. Benign LAPs were grouped as viral-bacterial lymphadenitis and reactive lymphadenopathy and their characteristics were compared with each other. In addition, the contributions of the history, physical examination findings and laboratory results to the etiology were investigated with logistic regression analyzes.
Results	One hundred sixty five patients were examined (67.3% boy and 32.7% girl). The median age was 65 months (minimum 6 months, maximum 213 months). The most common diagnoses were viral lymphadenitis (51.5%), reactive lymphadenopathy (31.5%), and bacterial lymphadenitis (8%). 2.4% of the cases were diagnosed with malignancy. Most of the reactive LAPs (90.6%) were subacute or chronic cases. One hundred forty-one (86%) patients had LAP in the head and neck region only. The rate of the tender LAP was higher in bacterial lymphadenitis (30.8%). Splenomegaly was more prominent in viral lymphadenitis (21.4%).
Conclusion	Reactive hyperplasia should be considered primarily in cases with subacute or chronic course, no additional complaints such as fever, no history of recent infection, and especially normal CRP values.
Keywords	Childhood; Lymphadenitis; Peripheral lymphadenopathy.

GİRİŞ

Özellikle baş boyun bölgesi, aksiller ve inguinal bölgelerde bulunan lenfadenopatiler fizik muayenede saptanabilen ve çocukluk çağında sık rastlanan bir bulgudur. Lenfadenopati terimi, normal sınırlardan daha büyük boyuttaki lenf bezlerini ifade etmek için kullanılırken, "lenfadenit" daha çok enfeksiyöz süreçlere bağlı lenfadenopatileri ifade etmektedir.^{1,2} Sağlıklı çocuklarda LAP sıklığı %38-45 olarak bildirilmiştir.³ Lenfadenopati tespit edilen çocukların %70-87'si benign etiyolojiye sahip olup erişkinlere göre malignite oranı düşük olmasına rağmen büyümüş bir lenf nodunun zamanında ve doğru bir şekilde değerlendirilmesi ve hangilerinin araştırılması gerektiğine karar verilmesi oldukça önemlidir.^{4,5,6} Literatürde periferik LAP ile ilgili yapılan çalışmalar genellikle altta yatan malign hastalığın ayırımına yöneliktir.^{4,5,7-12} Benign natürlü LAP'ların da çoğunlukla enfeksiyona sekonder olduğu düşünülmekte ve ampirik antibiyotik başlanmaktadır. Ancak bu olguların önemli bir kısmı lenf bezinin reaktif büyümesi sonucu olup antibiyotik tedavisinden yarar görmeyecektir. Biz bu çalışmada, periferik lenfadenopati nedeniyle kliniğimize başvuran çocuklarda etyolojiyi araştırarak, özellikle reaktif karakterde olan lenf bezlerinin ayırt edici özelliklerini belirlemeye çalıştık.

GEREÇ ve YÖNTEMLER

Bu çalışma, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Polikliniğine 01.07.2019-01.06.2020 tarihleri arasında periferik lenfadenopati şikâyetiyle başvuran 0-18 yaş aralığındaki çocuklar alındı. Çalışmamız kesitsel ve tanımlayıcı tipte prospektif olarak yürütülmüştür. Helsinki bildirgesine (Seul 2008) uygun olarak Sakarya Üniversitesi'nden 26.06.2019 tarihinde 16214662/050.01.04/85-E.8410 sayılı etik kurul onayı alınmıştır. İmmün yetmezliği olan ve daha önce tanı almış hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan hastaların demografik özellikleriyle birlikte LAP etiyolojisine yönelik alınan öyküleri, fizik muayene bulguları, laboratuvar ve görüntüleme sonuçları kaydedildi.

Öyküde LAP'ın süresi sorgulandı ve buna göre; süresi <4 hafta olanlar akut, 4 hafta-3 ay arası subakut, 3 aydan daha fazla LAP olanlar kronik kabul edildi. Aşılarının tam olup olmadığı, son 2 ayda aşı yapılıp yapılmadığı, son 1 ayda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü, kedi-köpek gibi evcil hayvanlar ve vahşi hayvanlar ile temas, hastanın çevresinde tüberküloz hastası olup olmadığı, bruselloz etiyolojisi için pastörize edilmemiş süt ve süt ürünü tüketimi, inek, koyun, keçi gibi hayvanlarla temas; tularemi enfeksiyonu açısından kaynak/kuyu suyu kullanımı sorgulandı. Fizik muayenede LAP lokalizasyonu, boyutu ve özellikleri (hasasiyeti, kıvamı, hareketliliği, fluktuasyon ve ciltteki renk değişikliği) değerlendirildi. Servikal ve aksiller bölgede 1 cm inguinal bölgede 1,5 cm üzerinde LAP'ı olanlar çalışmaya alındı. Hepatomegali, splenomegali, ciltte döküntü, lokal enfeksiyon bulgularından boğaz/kulak enfeksiyonu, diş çürüğü ve tonsil hipertrofisi olup olmadığı değerlendirildi.

Çalışmaya aldığımız hastalara ilk değerlendirmede; tam kan sayımı, C-reaktif protein (CRP), eritrosit sedimentasyon hızı (ESH), ürik asit, laktat dehidrogenaz (LDH) ve periferik yayma bakıldı. Etiyolojisi belirlenemeyen olgulara ampirik oral antibiyotik tedavisi (amoksisilin-klavulanik asit-50 mg/kg/gün) başlandı. 15 günlük izlem sonrasında etiyoloji belirlenemediyse ve LAP boyutlarında küçülme olmadıysa hastalara serolojik testler (EBV VCA IgM, CMV IgM, toxoplasma IgM, rose bengal, brusella IgM, monotest, tularemi) ve PPD testi yapıldı ve göğüs radyografileri çekildi. Aşağıdaki tanımlara göre olgular sınıflandırıldı.

Tanımlar

1.Serolojik olarak viral enfeksiyon tanısı almış olgularla yapılan fizik muayenesinde burun akıntısı, boğaz ağrısı, öksürük gibi üst solunum yolu enfeksiyonu semptomları olup antibiyotiğe yanıt vermeyen ve enfeksiyon bulgularının gerilemesi ile lenf bezi boyutları küçülen olgular 'viral lenfadenit' olarak değerlendirildi.

2.Fizik muayenede ağırlı, üzerindeki deride kızarıklık ve ısı artışı gibi bulgular saptanan veya boğaz kültüründe A grubu β -hemolitik streptokok (AGBHS) üremesi olan olgular 'bakteriyel lenfadenit' olarak değerlendirildi.

3.Lenfadenopati dışında farklı fizik muayene bulgusu olmayan olgulardan;

a-Antibiyotik tedavisi sonrasında lenf nodu boyutları küçülen akut ve subakut lenfadenopatiler.

b-Antibiyotik tedavisi ile lenf nodu boyutlarında değişim olmayan akut ve subakut lenfadenopatilerden ikincil değerlendirme sonrası etiyoloji belirlenemeyip lenf nodu boyutlarında büyüme olmayan lenfadenopatiler

c-Biyopsi ile tanıları konulmuş reaktif hiperplaziler

d-Kronik lenfadenopatiler 'reaktif lenfadenopatiler' olarak değerlendirildi.

4.Tam kan sayımında anemi ve lökositozu değerlendirmek için yaşa uygun standart değerler kullanıldı.¹³ Beyaz küre sayısı 4.000/mm³ altında ise lökopeni; trombosit sayısı 450.000/mm³ den yüksekse trombositoz, 150.000/mm³ altında ise trombositopeni olarak değerlendirildi. CRP'nin 5 mg/L, ESH'nin 20 mm/saat ve ürik asitin 7 mg/dL üzerinde olması yüksek olarak kabul edildi. LDH yüksekliği için yaşa göre üst sınırlar referans alındı.¹⁴

İstatistiksel analiz

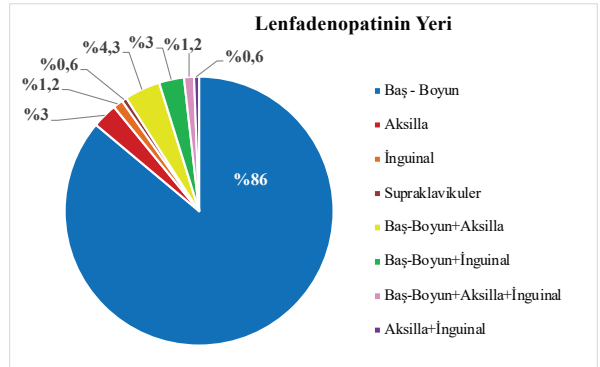
Veriler; SPSS (Statistical Package for Social Sciences) Windows version 26.0 yazılım programına girilerek istatistik analizler yapıldı. Sayısal veriler yüzdeleriyle birlikte verildi. Ortalama değerler standart sapmaları belirlenerek yazıldı. Geniş dağılımın olduğu yerlerde ortanca değer alındı. Korelasyon analizlerinde; kategorik veriler için oranların karşılaştırılmasında ki-kare ve Fisher's exact ki-kare testleri kullanıldı. Sayısal veriler için normal dağılım özelliğine uyanlara t testi ve one way anova testi, uymayanlara Mann Whitney-U ve Kruskal-Wallis testleri yapıldı. Post-hoc testleri ile gruplar kendi aralarında ikişerli olarak karşılaştırıldı. Kategorik ve sayısal değişkenlerin, grup tanımları, tedavi verilme ve biyopsi yapılma riskine etkilerini

belirlemede, çok değişkenli lojistik regresyon analizleri Backward Wald eliminasyon yöntemi ile değerlendirilerek yapıldı. İstatistiksel sonuçlarda p değerinin 0,05'den küçük olması anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya, ortanca yaşları 65 ay olan (minimum 6 ay, maksimum 213 ay) 111'i (%67,3) erkek, 54'ü (%32,7) kız 165 çocuk alındı. Hastaların neredeyse yarısının (%47,9) lenfadenopati dışında ek yakınması yoktu. En sık ek yakınma ateş (%33,7) idi.

Sadece baş-boyun bölgesinde LAP saptanan 141 (%86) olgu varken, sadece aksiller bölgede LAP ile başvuran 5 (%3) ve sadece inguinal bölgede LAP saptanan 2 (%1,2) olgu vardı (Grafik 1).



Grafik 1: LAP lokalizasyonları

Fizik muayenede saptanan ortalama LAP dar boyutları 1,62±0,82 cm, geniş boyutları ise 2,32±1,08 cm idi. Göğüs radyografisi çekilen 89 çocuğun %18,3'ünde hiler dolgunluk, %3,5'inde mediastinel genişleme gözlemlendi. Lenfadenopati ile başvuran hastaların çoğuna ilk değerlendirme sonrası ampirik antibiyoterapi başlandı ve tedaviye yanıtı göre hastalar tekrar değerlendirildi. Viral lenfadenit veya reaktif lenfadenopati olduğu düşünülen 32 (%19,4) olgu tedavi verilmeden izlendi.

Hastalarımızın %58,8'i enfeksiyona bağlı viral veya bakteriyel lenfadenit idi. Viral lenfadenit tanısı alan hasta-

lardan 16'sında EBV lenfadeniti, 5'inde CMV lenfadeniti saptandı. Bakteriyel etkene bağlı olduğu düşünülen lenfadenopatilerin 6 tanesi primer lenf bezinin enfeksiyonu idi. Kedi teması olan hastalardan 6'sı kedi tırmığı hastalığı tanısı aldı. Çiğ süt/süt ürünü tüketen 9 hastadan ve inek-koyun teması olan 2 hastadan brusella tanısı alan olmadı. Kaynak/kuyu suyunu tüketen 4 hastanın tularemi sonucu negatif idi. BCG aşısı sonrası lenfadenit gelişen ve antibiyotik tedavisi ile lenf nodu boyutlarında küçülme olmayan 2 hastaya eksizyonel biyopsi ile BCG lenfadeniti tanısı konuldu; eksizyon sonrası şikâyetleri gerileyen hastalara ek tedavi verilmedi. Kalın iğne aspirasyon biyopsisi ile lenfoproliferatif lenfadenit tanısı alan bir hasta kesin tanı için ileri bir merkeze gönderildi, sonrasında takibe gelmedi. İnce iğne aspirasyon biyopsisi ile lenfoproliferatif lenfadenit tanısı alan ve başka ek semptomu olmayan 1 hastada reaktif LAP tanısı düşünüldü. Patolojik inceleme sonucunda 2 hastaya non-tüberküloz mikobakteriyel lenfadenit tanısı konuldu. Diğer lenfadenopatilerin 2'si hodgkin lenfoma, 1'i indifferansiye pleomorfik sarkom ve 1'i de AML tanısı aldı. Lenfadenopatili hastaların tanılara göre dağılımı Tablo 1'de verilmiştir.

fadenit grubunda, reaktif LAP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde fazlaydı. Akut lenfadenopati ile başvuran hastaların %77,6'sı viral lenfadenit, %13,6'sı bakteriyel lenfadenit, %8,6'sı reaktif LAP tanısı almış olup viral lenfadenopatilerin oranı anlamlı düzeyde yüksekti. Reaktif LAP tanısı alan hastaların %90,6'sı subakut veya kronik seyirli olgulardı. Ancak viral ve bakteriyel lenfadenitlerde akut başvuruların oranı daha fazlaydı. Son 1 ay içerisinde enfeksiyon geçiren hastalarda, viral ve bakteriyel lenfadenit tanısı alanların oranı beklendiği şekilde reaktif lenfadenopatili hastalara göre fazlaydı. LAP boyutları, gruplar ikişerli karşılaştırıldığında, viral lenfadenit grubunda reaktif LAP grubuna göre daha büyüktü. Splenomegali oranı viral lenfadenitlerde daha fazla idi. Boğaz, kulak ve diş enfeksiyonu gibi lokal enfeksiyonlar bakteriyel lenfadenit grubunda daha yüksek olmasına rağmen üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu (Tablo 2).

Tablo 1. Hastaların tanıları

Tanı	n	%
Reaktif LAP	53	31,5
Bakteriyel lenfadenit	13	8,0
Viral lenfadenit	84	51,5
Kedi tırmığı hastalığı	6	3,6
Lenfoproliferatif hastalık	1	0,6
Non-tüberküloz mikobakteriyel lenfadenit	2	1,2
BCG lenfadeniti	2	1,2
Hodgkin lenfoma	2	1,2
İndifferansiye pleomorfik sarkom	1	0,6
AML	1	0,6

Viral, bakteriyel lenfadenit ve reaktif lenfadenopatilerin özellikleri incelendiğinde gruplar arasında yaş farkı anlamlı bulunmadı. Üç grupta da erkek cinsiyet daha fazlaydı ve gruplar arası anlamlı fark yoktu. Hastaların ek yakınmaları (ateş, halsizlik, kilo kaybı) viral ve bakteriyel len-

Tablo 2. Viral, bakteriyel lenfadenitler ve reaktif lenfadenopatilerin özellikleri

Ölçekler	Reaktif LAP n:53	Viral Lenfadenit n:84	Bakteriyel Len- fadenit n:13	p
Yaş, ay (ortanca (min-max))	72 (11-212)	60 (6-204)	46 (10-168)	0,050
Cinsiyet (E/K) (%)	32/21 (60,4/39,6)	63/21 (75/25)	8/5 (61,5/38,5)	0,168
Ek yakınma (%)	16 (30,2)	55 (65,5)	7 (53,8)	<0,001 ¹
Akut / Subakut+kronik (%)	5/48 (9,4/90,6)	45/39 (53,6/46,4)	8/5 (61,5/38,5)	<0,001 ^{2,3}
Son 1 ayda geçirilmiş enfeksiyon (n) (%)	16 (30,2)	62 (73,8)	9 (69,2)	<0,001 ^{2,3}
LAP çapı	1,9±0,7 cm	2,3±1,1 cm	2,9±1,6 cm	0,045 ²
LAP hassasiyeti (n) (%)	3 (5,7)	9 (10,7)	4 (30,8)	0,032 ³
Hepatomegali (n) (%)	3 (5,7)	9 (10,7)	0 (0)	0,306
Splenomegali (n) (%)	4 (7,5)	18 (21,4)	0 (0)	0,024 ¹
Lokal enfeksiyon (n) (%)	24 (45,3)	50 (59,5)	10 (76,9)	0,074

Kruskal-Wallis ve ki-kare testleri yapılmıştır.
1 Viral ve bakteriyel lenfadenit grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.
2 Reaktif LAP ve viral lenfadenit grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.
3 Bakteriyel lenfadenit ve reaktif LAP grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

Bakteriyel lenfadenit tanılı hastalardaki anemi oranı diğer gruplara göre anlamlı düzeyde yüksekti. Lökositoz, lökopeni, trombositoz, trombositopeni ve LDH yüksekliği açısından gruplar arası anlamlı bir fark bulunmadı. CRP pozitifliğinin, viral ve bakteriyel lenfadenit tanılı hastalar-

Tablo 3. Viral, bakteriyel lenfadenitler ve reaktif lenfadenopatilerin laboratuvar bulguları

	Reaktif LAP n:53	Viral Lenfadenit n:84	Bakteriyel Len- fadenit n:13	p
Anemi (%)	16 (30,2)	21 (25)	8 (61,5)	0,028 ¹
Lökositoz (%)	4 (7,5)	14 (16,7)	4 (30,8)	0,078
Lökopeni (%)	1 (1,9)	2 (2,4)	0 (0)	0,847
Nötropeni (%)	1 (1,9)	3 (3,6)	0 (0)	0,689
Trombositoz (%)	5 (9,4)	8 (9,5)	2 (15,4)	0,795
Trombositopeni (%)	0 (0)	3 (3,6)	0 (0)	0,300
CRP>5 mg/L (%)	8 (15,1)	34 (40,5)	7 (53,8)	0,002 ²
LDH yüksekliği (%)	15 (28,8)	33 (40,2)	6 (46,2)	0,313
ESH>20 (mm/saat) (%)	20 (37,7)	33 (40,2)	9 (69,2)	0,108

Ki-kare testi yapılmıştır.
1 Viral ve bakteriyel lenfadenit grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.
2 Reaktif LAP ve viral lenfadenit grupları arasında anlamlı fark tespit edilmiştir.

da beklendiği şekilde yüksek olduğu tespit edildi (Tablo 3). Lojistik regresyon analizi ile reaktif LAP tanılı olgular değerlendirildiğinde; ateş, son 1 ayda enfeksiyon geçirme, akut süreç olması ve lenf bezi dar boyutu büyüklüğü ile negatif yönde regresyon olduğu saptandı (Tablo 4).

Aynı olgular lökositoz, anemi, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve LDH yüksekliğini içeren laboratuvar parametreleri açısından incelendiğinde CRP yüksekliğinin reaktif LAP olma olasılığını azalttığı bulundu (Tablo 5).

Viral lenfadenitli olguların lojistik regresyon analizi sonu-

cunda, LAP sürecinin 4 haftadan kısa olması ve son 1 ayda enfeksiyon geçirme öyküsünün, viral lenfadenit olma olasılığını sırayla 3,8 ve 3,5 kat artırdığı görüldü. Ayrıca fizik muayenede lenf bezinin dar boyutunun artmasıyla viral lenfadenit olasılığı arasında negatif bir regresyon olduğu saptandı (Tablo 6).

Viral lenfadenitlerde lökositoz, anemi, eritrosit sedimentasyon hızı, CRP ve LDH yüksekliğini içeren değerlendirilmede ise sadece anemi ile ilişkili anlamlı sonuç elde edildi. Çalışmamızda, anemisi olan olgularda viral lenfadenit riskinin 0,038 kat daha fazla olduğu görüldü (Tablo 7).

Tablo 4. Reaktif LAP riskini belirlemede anamnez ve fizik muayene ile ilgili çok değişkenli etkenlerin lojistik regresyon analizi sonuçları (n:52).

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	p	OR	%95 Güven Sınırları	
					Alt	Üst
Ateş	-1,081	0,535	0,043	0,339	0,119	0,968
Son 1 ayda enfeksiyon	-1,459	0,448	0,001	0,232	0,097	0,559
Akut	-1,773	0,554	0,001	0,170	0,057	0,503
FM'de LAP dar boyutu (cm)	-1,175	0,424	0,006	0,309	0,135	0,708

Lojistik regresyon testi-Backward Wald eliminasyon metodu ile değerlendirilmiştir.

Tablo 5. Reaktif LAP riskini belirlemede laboratuvar bulguları ile ilgili çok değişkenli etkenlerin lojistik regresyon analizi sonuçları (n:52)

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	p	OR	%95 Güven Sınırları	
					Alt	Üst
CRP	-0,096	0,039	0,013	0,908	0,841	0,980
LDH yüksekliği	-0,400	0,380	0,293	0,670	0,318	1,413

Lojistik regresyon testi-Backward Wald eliminasyon metodu ile değerlendirilmiştir.

Tablo 6. Viral lenfadenit riskini belirlemede anamnez ve fizik muayene ile ilgili çok değişkenli etkenlerin lojistik regresyon analizi sonuçları (n:81)

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	p	OR	%95 Güven Sınırları	
					Alt	Üst
Ateş	0,703	0,411	0,088	2,019	0,902	4,523
Son 1 ayda enfeksiyon	1,268	0,387	0,001	3,554	1,664	7,591
Akut	1,352	0,412	0,001	3,866	1,725	8,662
Splenomegali	0,931	0,540	0,085	2,538	0,881	7,310
FM'de LAP dar boyutu (cm)	-0,914	0,445	0,040	0,401	0,168	0,959
FM'de LAP geniş boyutu (cm)	0,549	0,327	0,093	1,732	0,912	3,290

Lojistik regresyon testi-Backward Wald eliminasyon metodu ile değerlendirilmiştir.

Tablo 7. Viral lenfadenit riskini belirlemede laboratuvar bulguları ile ilgili çok değişkenli etkenlerin lojistik regresyon analizi sonuçları (n:81)

	Regresyon Katsayısı	Standart Hata	p	OR	%95 Güven Sınırları	
					Alt	Üst
Anemi	-0,756	0,365	0,005	0,038	0,470	0,230
CRP>5	0,903	0,363	0,051	0,013	2,467	1,212

Lökositöz, anemi, CRP, ESH, LDH değerleri lojistik regresyon testi-Backward Wald eliminasyon metodu ile değerlendirilmiştir.

TARTIŞMA

Yüz altmış beş hastayı değerlendirdiğimiz çalışmamızda, literatürdeki diğer çalışmalara benzer şekilde erkeklerin oranı (%67,3) daha fazlaydı.^{5,7,8,10,12,15,16}

Akut LAP'ların benign olma ihtimali daha yüksektir.¹⁷ Lenfadenopati süresi 15 günden az ise etiyojisi genellikle enfeksiyöz nedenlerdir.⁹ Oğuz ve ark. benign LAP'ların %61,8'inin akut olduğunu belirlemişlerdi. Akut lenfadenopati grubunda hastaların %98,2'si benign etiyojisiye sahipti. Malign etiyojisi olan hastalar çoğunlukla kronik lenfadenopati ile başvurmuştu.⁸ Çalışmamızda sürecin akut olması, viral lenfadenopati olma ihtimalini 3,8 kat artırmıştı. Ancak akut süreç, reaktif LAP olma ihtimalini azaltmıştı. Hastalarımızın yaklaşık üçte birinde (%37) akut lenfadenopati tespit edildi ve bunlardan yalnızca birine lenfoma tanısı konuldu. Akut lenfadenopatilerde viral (%73,7) ve bakteriyel (%13,1) enfeksiyonlar ön plandaydı. Subakut ve kronik lenfadenopatiler ise daha çok aynı boyutta seyreden reaktif LAP'lardı. Üç ayı aşkın süredir var olan kronik lenfadenopatilerden %62,7'sine reaktif LAP tanısı konuldu. Literatürle uyumlu olarak bizim çalışmamızda da kronik LAP içerisinde oranı en fazla olan reaktif LAP'lardı.

Çalışmamızda hastaların yarısında lenfadenopati dışında ek yakınma yoktu. Ek yakınmalardan en sık ateş ön plandaydı ve hastaların yaklaşık 1/3'ünde ateş mevcuttu. Ateşi olanların %58,6'sında viral lenfadenit, %17,2'sinde bakteriyel lenfadenit saptandı. Yapılan bazı çalışmalarda da en sık ek yakınmanın ateş olduğu bildirilmektedir.^{5,8,17}

Niedzielska ve ark.ın 87 servikal LAP tanılı hastayı incelediği çalışmada lenfadenopatiye eşlik eden en yaygın genel semptomun ateş (%24,1) olduğu saptanmıştır.¹⁸ Ateş ve hassasiyet sıklıkla benign olgularda görülürken, gece terlemesi ve kilo kaybının da olması daha çok sistemik hastalıklar veya maligniteyi düşündürür.^{8,19} Soldes ve ark. ateşi daha çok benign hastalıklarla, kilo kaybını ise çoğunlukla malign hastalıklarla ilişkili bulmuşlardır.²⁰ Öte yandan Lake ve Oski, lenfadenopati süresinin, solunum sistemi ile ilgili yakınmaların ve ateşin spesifik tanılarla ilişkili olmadığını bildirmekte dirler.²¹

Yakın zamanda geçirilmiş olan bakteriyel ya da viral enfeksiyonlar lenfoid dokunun enflamasyonuna yol açarak lenf bezini büyütebilir.^{18,22} Çalışmamızda son bir ayda enfeksiyon geçiren 92 hastanın %78,2'si bakteriyel ve/veya viral lenfadenit tanısı aldı.

Çok değişkenli etkenlerle lojistik regresyon analizimizde; son 1 ayda enfeksiyon geçirme öyküsü, viral lenfadenit olma olasılığını 3,5 kat artırmıştı. Üst solunum yolu enfeksiyon bulguları en yaygın semptomdu. Özkale ve ark. da benign lenfadenopatinin en sık nedenini akut üst solunum yolu enfeksiyonu olarak raporladılar.⁵ Literatürde Staphylococcus aureus ve AGBHS mikroorganizmaları bakteriyel lenfadenitin en sık nedeni olarak bildirilmiştir.^{1,2,23} Diş çürüğü ve periodontal hastalıklardan kaynaklanan özellikle anaerobik bakteriler servikal bölgede lenf nodlarını büyütebilir.²⁴

Lenfadenopatisi olan hastalara hepatomegali ve splenomegali eşlik edebilir ve etiyojide yol gösterici olabilir.

Aykaç ve ark. lenfadenopatiyle başvuran hastaları 2 gruba ayırarak, hepatomegali ve/veya splenomegalinin eşlik ettiği birinci gruptaki hastaların (13 hasta) %53,8'inin EBV, %23,1'inin diğer enfeksiyon hastalıkları (tüberküloz, tularemi) ve %23,1'inin malignite tanısı aldığını bildirmişlerdir.¹⁵ Organomegali saptanmayan ikinci gruptaki hastalarda ise (104 hasta) %16,3 EBV, %69,2 diğer enfeksiyonlar tespit edilirken malignite tespit edilmemişti. Çalışmamızda hepato-splenomegali bulgusu olan hastaların %53'ü, sadece splenomegalisi olan hastaların %40'ı EBV lenfadenit tanısı almıştı. Hepatomegali açısından gruplar arası fark yokken, splenomegali oranı viral lenfadenit grubunda bakteriyel lenfadenit grubuna göre belirgin fazlaydı. Literatürde LAP'lı hastalarda hepatomegali ve splenomegali bulgusunun daha çok malignite lehine olduğu bildirilmiştir.^{8,11,25} Ancak bizim organomegalisi olan olgularımızın sadece birinde malignite (AML) saptandı.

Literatürde periferik lenfadenopatinin en sık baş-boyun bölgesinde lokalize olduğu bildirilmiştir.^{10,18,26,27} En yaygın yerleşim yeri submandibüler ve ön servikal zincir bölgeleridir.²⁸ Çalışmamızda da sadece baş-boyun bölgesinde LAP olan hastalar %86 oranındaydı. Kesik ve ark.'ın, olgu serisinde servikal LAP oranı %95,8 idi.²⁹ Çocukluk çağındaki servikal LAP'ların malignite oranı %10 olarak bildirilmiştir.^{8,19} Çalışmamızda da hastaların %95'inde baş-boyun bölgesinde LAP olup bunların %2,5'inde malignite saptandı.

Boyutları 2 cm'den küçük olan lenf düğümleri genellikle benign etiyojolojiye sahiptir.^{9,19} Boyut açısından çoğu kaynak sınır vermekten kaçınmasına rağmen, bazı çalışmalarda 2 cm'den büyük lenf nodları, malign ve granümatöz hastalıklar açısından riskli kabul edilmiştir.^{9,17,19,30-32} Kesik ve ark. LAP boyutu ile benign ve malign hastalıklar arasında bir ilişki olmadığını bildirmişlerdir.²⁹ Bizim çalışmamızda viral lenfadenitlerin ortalama boyutları reaktif hiperplazi gösteren olgulardan daha fazlaydı. Her ne kadar bakteriyel lenfadenitlerin çapı diğer iki gruptan daha yüksek görünse de istatistik olarak fark anlamlı değildi.

Lenf düğümünün sert, lastik kıvamında veya hareketli olup olmadığı göreceli kavramlardır.³³ Yumuşak kıvamlı lenf nodları ise sıklıkla benign olma eğilimindedir.¹ Malign ve metastatik LAP'larda desmoplastik reaksiyon nedeniyle lenf bezlerinde sertleşme gerçekleşir. Hodgkin hastalığında ise daha çok lastik kıvamında lenf bezleri olur; fakat bunları palpasyonla reaktif, enflamatuvar ve granümatöz hastalıklardan ayırmak zor olabilir.²⁵ Bizim çalışmamızda da lastik kıvamlı LAP'ı olan 6 hastadan 1 tanesi lenfoma tanısı aldı. Sert kıvamlı lenf bezlerine sahip hastalar içerisinde her tanıya sahip çocuk olmakla birlikte malign tanı alan yoktu. Lenf bezlerinde kızarıklık, hassasiyet ve fluktuasyon olması daha çok akut ve piyojenik enfeksiyonları düşündürür.¹ Çalışmamızda bakteriyel lenfadenit grubunda lenf nodu hassas olan olgu oranı daha fazlaydı.

Lenfadenopati hastalarda anemi saptanması kronik hastalıkları veya kemik iliğini infiltre eden hastalıkları işaret edebilir; bunun yanında trombositopeni, lökositöz veya lökopeni görülmesi lösemi gibi hastalıkların olma ihtimalini artırır.^{33,34} Lökositöz, sola kayma, CRP ve ESH yüksekliği enfeksiyöz lenfadeniti düşündürse de tanı için bu bulgular tek başına yeterli değildir.^{1,24} Çalışmamızda, bakteriyel lenfadenit grubunda anemi oranı yüksek bulundu. Fakat hasta sayımızın bu grupta az olması nedeniyle bu sonuç ihtiyatla karşılandı. Malignite tanısı alan 4 hastamızda anemi mevcuttu. Kalın'ın anemi saptanan olgularının %68,4'ü malign iken, %7,5'i bakteriyel lenfadenit idi.¹¹ Öksüz ve ark. da malign olgularda daha fazla anemi tespit etmişlerdi; buna karşın lökopeni, lökositöz, trombositopeni, ESH, CRP ve LDH yüksekliği açısından benign ve malign olgular arasında bir fark bulmadıklarını bildirmişlerdi.¹⁰ Oğuz ve ark. LDH, ESH, CRP ve ürik asit yüksekliğinin malignite riskini artırdığını bildirdiler.⁸ Yaris ve ark. malign olgularda LDH seviyelerini yüksek buldular.⁴ Laktat dehidrogenaz hücre döngüsünün bir göstergesidir ve sıklıkla lenfomada yükselir. Ancak lenfomaya spesifik değildir ve kesinlikle bir tarama testi olarak kullanılmaz.³¹ Çalışmamızda EBV lenfadenit tanılı hastaların %31,2'sinde ve malign tanı alan hastaların %100'ünde LDH yüksekliği

vardı. Üç grup LDH yüksekliği açısından kendi arasında kıyaslandığında; reaktif LAP (%28,8), viral (%40) ve bakteriyel (%46,2) lenfadenit grupları arasındaki fark anlamlı değildi. Eritrosit sedimentasyon hızı malign hastalıklarda yükselebildiği gibi enfektif süreçlerde de yükselir. Çalışmamızda malignite saptanan 4 olgunun da ESH seviyesi yüksekti. Bakteriyel lenfadenitli olgularda ESH yüksekliği daha fazla oranda saptansa da, diğer gruplardan farkı istatistik olarak anlamlı değildi. Ancak CRP yüksekliği viral lenfadenitlerde, reaktif LAP'lara göre anlamlı derecede daha fazla idi. Bakteriyel lenfadenit grubunun ESH'de olduğu gibi farklılık göstermemesinin, bu gruptaki olguların sayısının az olmasıyla ilgili olabileceği düşünüldü.

Tam kan sayımında sitopenisi olan ve periferik yaymasında atipik lenfosit ve/veya blast hücresi görülmesi durumunda kemik iliği aspirasyonu veya lenf nodu biyopsisi kararı verilip malign hastalıkların tanısına hızlıca varılmalıdır. Greenfield ve ark. serolojik incelemenin yanında periferik yayma bakısında %10'dan fazla atipik lenfosit görülmesinin EBV lenfadenitini desteklediğini belirttiler.²² Tüm hastalarımıza periferik kan yayması yapıldı ve atipik lenfosit görülen hastaların %41,6'sında EBV lenfadeniti ve bir olguda malignite saptandı. Blast görülen bir hasta ise AML tanısı aldı.

Kumral, olgularının %70 benign, %30 malign olduğunu bildirmiştir.³⁵ Benzer çalışmalarda da, benign etiyolojiye sahip LAP'ların oranı %70 ila %98, malign olanların oranı %2,5 ila %30 olarak bildirilmiştir.^{8,10-12,36} Çalışmamızda benign etiyolojiye sahip LAP'lar %97,6, malignler %2,4 oranındaydı. Ayçiçek'in çalışmasında da benzer şekilde malign LAP oranı %2,7 idi.¹² Benign LAP oranımızın bu kadar yüksek olması, çocuk hematoloji onkoloji polikliniğimize gelen olguların, birinci ve ikinci basamak sağlık kurumlarından yeterince elenilmeyip yönlendirilmesine bağlandı.

Pediyatrik boyun kitlelerinin ampirik tedavisinde ulusal resmi kuruluşlar tarafından belirlenen bir kılavuz mevcut

değildir.^{37,38} Ancak, özgül bir enfeksiyon belirlenene kadar ampirik antibiyotik tedavisi öneren yayınlar vardır. En yaygın görülen patojenlere (S. aureus, Streptococcus pyogenes, anaerobik patojenler) yönelik amoksisilin-klavunat, klindamisin veya makrolitler başlanmaktadır.^{31,37,39-41} Takiplerde lenf bezinin viral lenfadenit veya reaktif hiperplaziye bağlı büyüdüğü düşünülüyorsa antibiyotik uygulamasının kesilmesi önerilir.^{1,12,42} Ayçiçek ve ark. LAP'lı hastalarının %50'sine antibiyotik rejimi başlamamış ve bunların spontan gerilediğini bildirmişlerdir.¹² Ancak laboratuvar ve klinik olarak enfeksiyon bulguları olan LAP'lı hastalara antibiyotik başlanması önerilmektedir.^{26,30} Çalışmamızda etiyolojisi belirlenemeyen hastalara ampirik antibiyotik tedavisi başlandı. Hastalar 15 gün sonra kontrole çağırılarak LAP boyutlarında gerileme olmayan olgular etiyolojik açıdan tekrar değerlendirildi. Çalışmamızda ilk değerlendirme sonrasında viral lenfadenit veya reaktif LAP olduğu düşünülen 32 (%19,3) hastaya (16'sı viral lenfadenit, 16'sı reaktif LAP) antibiyotik tedavisi başlanmadı ve takiplerinde lenf düğümlerinin spontan regrese olduğu veya çaplarının büyümediği görüldü. Bu durum, lenfadenopatilerin takibinin önemini ve rutin antibiyotik kullanımına gerek olmadığını göstermektedir. Bu yayınlardan da anlaşıldığı üzere LAP'lı hastalarda antibiyotik verilme oranı çok değişkenlik göstermektedir. Bunun sebebi de ampirik tedaviye yanıt ile tanısal değerlendirme yapılmak istenmesidir. Bizim bulgularımız da malignite ekarte edildikten sonra, hastada enfeksiyon lehine bulgular yoksa ampirik antibiyotik vermek yerine hastaları izleme almanın daha doğru olacağını düşündürmektedir.

Sonuç olarak; periferik lenfadenopati yakınmasıyla başvuran ve subakut veya kronik seyirli, ateş gibi ek yakınmaları ve yakın zamanda geçirilmiş enfeksiyon öyküsü olmayan, laboratuvar bulgularından özellikle CRP değeri normal olan olgularda, etiyolojinin reaktif hiperplaziye bağlı olabileceği düşünülmeli ve antibiyotik verilmeden izlenebileceği akıld tutulmalıdır.

BAP Desteęi ve Etik Kurul Onayı

Bu araştırma Sakarya Üniversitesi Bilimsel Araştırma Koordinatörlüęü tarafından 2019-7-25-177 proje numarası ile desteklenmiştir. Helsinki bildirgesine (Seul 2008) uygun olarak Sakarya Üniversitesi'nden 26.06.2019 tarihinde 16214662/050.01.04/85-E.8410 sayılı etik kurul onayı alınmıştır.

References

1. Gosche JR, Vick L. Acute, subacute, and chronic cervical lymphadenitis in children. *Semin Pediatr Surg* 2006;15(2):99-106. doi:10.1053/j.sempedsurg.2006.02.007
2. Zeppa P, Cozzolino I. Lymphadenitis and lymphadenopathy. *Monogr Clin Cytol* 2018;23(4):19-33. doi:10.1159/000478879
3. Larsson LO, Bentzon MW, Berg Kelly K, et al. Palpable lymph nodes of the neck in Swedish schoolchildren. *Acta Paediatr* 1994;83(10):1091-1094. doi:10.1111/j.1651-2227.1994.tb12992.x
4. Yaris N, Cakir M, Sözen E, Cobanoğlu U. Analysis of children with peripheral lymphadenopathy. *Clin Pediatr (Phila)* 2006;45(6):544-549. doi:10.1177/0009922806290609
5. Özkale Y, Özkale M, Sipahi T. Peripheral Lymphadenopathy in Childhood: Single Center Study. *Cukurova Medical Journal* 2015;40(3):418-429.
6. Gov-Ari E, Leann Hopewell B. Correlation between pre-operative diagnosis and post-operative pathology reading in pediatric neck masses-A review of 281 cases. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2015;79(1):2-7. doi:10.1016/j.ijporl.2014.11.011
7. Karaman A, Karaman I, Çavuşoğlu YH, Erdoğan D. The ongoing problem with peripheral lymphadenopathies : which ones are malignant ? *Pediatr Surg Int* 2010;(26):247-250. doi:10.1007/s00383-009-2498-4
8. Oguz A, Karadeniz C, Temel EA, Citak EC, Okur FV. Evaluation of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 2006;23(7):549-561. doi:10.1080/08880010600856907
9. Karadeniz C, Oguz A, Ezer Ü, Öztürk G, Dursun A. The etiology of peripheral lymphadenopathy in children. *Pediatr Hematol Oncol* 1999;16(6):525-531. doi:10.1080/088800199276813
10. Çiçek Öksüz RY, Dağdemir A, Acar S, Elli M, Öksüz M. Çocukluk Çağı Periferik Lenfadenopatili Olguların Retrospektif Değerlendirilmesi. *OMÜ Tıp Dergisi* 2008;25(3):94-101.
11. Kalın T. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji polikliniğine periferik lenfadenopati ile başvuran hastaların retrospektif değerlendirilmesi. Ankara Üniversitesi, Çocuk Sağlığı ve Hast Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Ankara (Danışman Doç Dr Handan Dinççalan). Published online 2015.
12. Ayçiçek A, Erdoğan B. Lenfadenomegalisi Olan 223 Çocuk Hastanın Prospektif Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2015;3:161-166. doi:10.12956/tjpd.2015.150
13. Lanzkowsky P. Lymphadenopathy and diseases of the spleen. In: Lanzkowsky P, Lipton JM, Fish JD, eds. *Lanzkowsky's Manual of Pediatric Hematology and Oncology*. 6th ed. Elsevier Inc 2016:42-50.
14. McDaniel L. Blood chemistry and body fluids. In: Kleinman K, Mcdaniel L, Molloy M, eds. *The Harriet Lane Handbook*. 22nd ed. Elsevier Inc 2021:640-652.
15. Aykaç K, Özsüreki Y, Başaranoğlu ST, et al. Çocuklarda lenfadenopati nedenleri: Hacettepe üniversitesi enfeksiyon hastalıkları deneyimi 2015-2016. *Cocuk Sağlığı ve Hast Derg* 2016;59(4):155-160.
16. Özyörük D, Çay Ü. Servikal Lenfadenopatili Olgularımızın Retrospektif Değerlendirilmesi. *Türkiye Çocuk Hast Derg* 2018;(2):94-97. doi:10.12956/tjpd.2017.290
17. Kumral A, Olgun N, Uysal KM, Çorapçioğlu F, Ören H, Sarialioğlu F. Assessment of peripheral lymphadenopathies: Experience at a pediatric hematology-oncology department in Turkey. *Pediatr Hematol Oncol* 2002;19(4):211-218. doi:10.1080/08880010252899361
18. Niedzielska G, Kotowski M, Niedzielski A, Dybiec E, Wiecek P. Cervical lymphadenopathy in children-Incidence and diagnostic management. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2007;71(1):51-56. doi:10.1016/j.ijporl.2006.08.024
19. Slap GB, Brooks JS, Schwartz JS. When to Perform Biopsies of Enlarged Lymph Nodes in Young Patients. *JAMA J Am Med Assoc* 1985;252:1321-1326. doi:10.1001/jama.1985.03350330054009
20. Soldes OS, Younger JG, Hirschl RB. Predictors of malignancy in childhood peripheral lymphadenopathy. *J Pediatr Surg* 1999;34(10):1447-1452. doi:10.1016/S0022-3468(99)90101-X
21. Lake AM, Oski FA. Peripheral lymphadenopathy in childhood. Ten-year experience with excisional biopsy. *Am J Dis Child* 1978;132(4):357-359. doi:10.1001/archpedi.1978.02120290029003
22. Greenfield S, Jordan MC. The Clinical Investigation of Lymphadenopathy in Primary Care Practice. *JAMA J Am Med Assoc* 1978;240(13):1388-1393. doi:10.1001/jama.1978.03290130082034
23. Rizzi MD, Wetmore RF, Potsic WP. Differential diagnosis of neck masses. In: Lesperance MM, Flint PW, eds. *Cummings Pediatric Otolaryngology*. 1st ed. Elsevier 2015:245-254.
24. Rajasekaran K, Krakovitz P. Enlarged neck lymph nodes in children. *Pediatr Clin North Am* 2013;60(4):923-936. doi:10.1016/j.pcl.2013.04.005
25. Knight J. When is lymph node biopsy indicated in children with enlarged peripheral nodes? *1982;69(4):391-396.*
26. Özkan EA, Göret CC, Özdemir ZT, et al. Evaluation of peripheral lymphadenopathy with excisional biopsy: Six-year experience. *Int J Clin Exp Pathol* 2015;8(11):15234-15239.
27. Park YW. Evaluation of neck masses in children. *Am Fam Physician* 1995;51(8):1904-1912.
28. Panesar J, Higgins K, Daya H, Forte V, Allen U. Nontuberculous mycobacterial cervical adenitis: A ten-year retrospective review. *Laryngoscope* 2003;113(1):149-154. doi:10.1097/00005537-200301000-00028
29. Kesik P, Yuttutan N. Patolojik lenfadenopatilerde klinik, laboratuvar, ultrason bulguları ile histopatoloji sonuçlarının karşılaştırılması. *Kocatepe Tıp Dergisi* 2019;20:245-249.
30. Friedmann AM. Evaluation and management of lymphadenopathy in children. *Pediatr Rev* 2008;29(2):53-60. doi:10.1542/pir.29-2-53
31. King D, Ramachandra J, Yeomanson D. Lymphadenopathy in children: Refer or reassure? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2014;99(3):101-110. doi:10.1136/archdischild-2013-304443
32. Arslan M, Elbir Şahin A, Gülsever O, et al. Clinical scoring for distinction of bacterial and viral upper respiratory tract infections of children. *Fam Pract Palliat Care* 2017;2(3):6-11. doi:10.22391/fppc.337988
33. Morland B. Lymphadenopathy. *Arch Dis Child* 1995;73:476-479.
34. Leung AK, Robson WLM. Childhood cervical lymphadenopathy. *J Pediatr Heal Care* 2004;18(1):3-7. doi:10.1016/j.pedhc.2003.08.008
35. Kumral A. Çocukluk çağı periferik lenfadenopatileri. *Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hast Anabilim Dalı, Doktora Tezi, İzmir*. Published online 1999.
36. Demirtaş G. İnönü Üniversitesi Turgut Özal Tıp Merkezi'nde Lenfadenopati ile Takip Edilen Çocukların Malignite Potansiyeli Açısından Değerlendirilmesi. İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hast Anabilim Dalı, Doktora Tezi, Mal (Danışman Prof Dr Ünsal Özgen). Published online 2013.
37. Curtis WJ, Edwards SP. Pediatric Neck Masses. *Atlas Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2015;23(1):15-20. doi:10.1016/j.cxom.2014.10.002
38. Peters TR, Edwards KM. Cervical lymphadenopathy and adenitis. *Pediatr Rev* 2000;21(12):399-405. doi:10.1542/pir.21-12-399
39. Rosenberg TL, Nolder AR. Pediatric cervical lymphadenopathy. *Otolaryngol Clin North Am* 2014;47(5):721-731. doi:10.1016/j.otc.2014.06.012
40. Chiappini E, Camaioni A, Benazzo M, et al. Development of an algorithm for the management of cervical lymphadenopathy in children: Consensus of the Italian Society of Preventive and Social Pediatrics, jointly with the Italian Society of Pediatric Infectious Diseases and the Italian Society of Pedi. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2015;13(12):1557-1567. doi:10.1586/14787210.2015.1096777
41. Weinstock MS, Patel NA, Smith LP. Pediatric cervical lymphadenopathy. *Pediatr Rev* 2018;39(9):433-443. doi:10.1542/pir.2017-0249
42. Moore SW, Schneider JW, Schaaaf HS. Diagnostic aspects of cervical lymphadenopathy in children in the developing world: A study of 1,877 surgical specimens. *Pediatr Surg Int* 2003;19(4):240-244. doi:10.1007/s00383-002-0771-x