

Türkiye’de 2000-2010 Yılları Arasında Yayımlanan 44 Kikuchi-Fujimoto Hastalığı Olgusunun Havuz Analiz Yöntemi ile Değerlendirilmesi

Evaluation of 44 Kikuchi-Fujimoto Disease Cases Reported from Turkey Between 2000-2010 with Pooled Analysis Method

Mehmet ULUĞ^a

^aEnfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Özel Ümit Hastanesi, Eskişehir

Geliş Tarihi/Received: 17.02.2012
Kabul Tarihi/Accepted: 02.07.2012

Yazışma Adresi/Correspondence:
Mehmet ULUĞ
Özel Ümit Hastanesi,
Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji Kliniği, Eskişehir,
TÜRKİYE/TURKEY
mehmetulug21@yahoo.com

ÖZET Amaç: Kikuchi-Fujimoto hastalığı veya histiyositik nekrotizan lenfadenit, nadir görülen ve benin servikal lenfadenopati ile seyreden, etiyojisi tam olarak bilinmeyen bir klinikopatolojik tanıdır. Bu çalışmada, Kikuchi-Fujimoto hastalığı konusunda Türkiye’de yapılmış olan ve son 11 yılda yerli ve yabancı dergilerde yayımlanan makalelerin sistematik olarak gözden geçirilmesi ve havuz analizi yöntemiyle değerlendirilmesi amaçlanmıştır. **Gereç ve Yöntemler:** Kikuchi-Fujimoto hastalığı ile ilgili makalelere dört ulusal veri tabanı (Ulakbim Türk Medikal Literatür veri tabanı, <http://www.turkishmedline.com>, <http://medline.pleksus.com.tr> ve www.atifdizini.com) ve üç uluslararası veri tabanı [Pubmed, Science Citation Index Expanded (SCI) ve Google Akademik] taranarak ulaşılmıştır. **Bulgular:** Analiz sonucunda, 11’i uluslararası, 27’si ulusal veri tabanlarında yayımlanan toplam 38 makalede Kikuchi-Fujimoto hastalığı olgularının sunulduğu saptanmıştır. Ulaşılan makalelerin tamamı olgu sunumu şeklinde olup, bu makaleler toplam 44 Kikuchi-Fujimoto hastalığı olgusunu içermektedir. Bu olguların %72,7’sinin kadın ve %27,3’ünün erkek, yaş ortanca değerinin ise 27,5 yıl olduğu belirlenmiştir. Lenf bezleri tutulumlarının bölgesel dağılımı olguların hepsinde belirtilmiştir; en sık tutulan bölgeler sırasıyla servikal (%88,6), aksiller (%29,5) ve submandibuler (%11,3) bölgeler olmuştur. Bununla birlikte, olguların %40,9’unda birden fazla lenf bezi tutulumu izlenmiştir. Olguların en sık başvuru şikayeti boyunda ele gelen şişlik (%97,7), ateş (%70,4) ve halsizlik (%43,2) olduğu belirlenirken, klinik bulguların ise sıklık sırasına göre lenfadenopati (%97,7), yüksek ateş (%40,9) ve döküntü (%18,2) olduğu tespit edilmiştir. Kikuchi-Fujimoto hastalığı tanısı, olguların tümünde histopatolojik olarak konmuştur. **Sonuç:** Kikuchi-Fujimoto hastalığı olgularında tanının zor olması ve her merkezde uygun tanı yöntemlerinin kullanılamaması, anamnez ve klinik bulguların iyi değerlendirilmesinin önemini artırmaktadır. Sonuç olarak, epeyce çok sayıda Kikuchi-Fujimoto hastalığı olgusunun irdelendiği bu analiz çalışmasının verilerinin, klinik bulguların dikkatli değerlendirilmesi ve histopatolojik örneklemenin doğru yapılması açısından hekimlere ışık tutacağı düşünülmüştür.

Anahtar Kelimeler: Histiositik nekrotizan lenfadenit; lenfadenit; Türkiye

ABSTRACT Objective: Kikuchi-Fujimoto disease or histiocytic necrotizing lymphadenitis, a clinicopathological entity of unknown etiology, is a rare and benign cause of cervical lymphadenopathies. The aim of this study was to review systematically the articles related to Kikuchi-Fujimoto disease reported from Turkey in national and international journals within the last 11 years with pooled-analysis method. **Material and Methods:** The articles related with Kikuchi-Fujimoto disease were retrieved by search of four national (Ulakbim Turkish Medical literature databases, <http://www.turkishmedline.com>, <http://medline.pleksus.com.tr> and www.atifdizini.com) and three international databases [Pub-Med, Science Citation Index (SCI) and Google scholar]. **Results:** Between the years 2000-2011, Kikuchi-Fujimoto disease cases have been published in a total of 38 articles (11 international, 27 national). The articles that were presented as a case report included 44 Kikuchi-Fujimoto disease cases (72.7% female, 27.3% male; median age 27.5 years). The distribution of the lymph nodes involved was determined in all cases and the most commonly involved areas were cervical (88.6%), axillary (29.5%) and submandibular (11.3%) areas. In 40.9% of the patients more than one lymph node was involved. The most common complaints were neck swelling (97.7%), fever (70.4%) and fatigue (43.2%) at admission. The most common signs were lymphadenitis (97.7%), fever (40.9%) and skin eruption (18.2%). Kikuchi-Fujimoto disease was identified in all cases by histopathological examination. **Conclusion:** Since the diagnosis is difficult in Kikuchi-Fujimoto disease and not available in all centers, evaluation of the patients’ history and clinical findings are of great importance. This pooled analysis which enabled the evaluation of a large number of Kikuchi-Fujimoto disease cases, indicated that careful evaluation of clinical findings and histopathological investigation would provide valuable support for diagnosis and treatment of Kikuchi-Fujimoto disease.

Key Words: Histiocytic necrotizing lymphadenitis; lymphadenitis; Turkey

doi: 10.5336/medsci.2012-28948

Copyright © 2013 by Türkiye Klinikleri

Türkiye Klinikleri J Med Sci 2013;33(1):116-25

Kikuchi-Fujimoto Hastalığı (KFH), nadir görülen, “Nekrotizan Lenfadenitis, Kikuchi Hastalığı ve Histiositik Nekrotizan Lenfadenitis” gibi farklı isimler ile adlandırılan benin seyirli bir hastalıktır.¹⁻³ İlk kez 1972 yılında iki Japon araştırmacı grubu (Kikuchi ve ark. ile Fujimoto ve ark.) tarafından bağımsız olarak tanımlanmıştır.¹ Etiyolojisi tam olarak aydınlatılmamış olmakla birlikte, 20-30’lu yaşlarda ve kadınlarda daha fazla görülmektedir.⁴ Özellikle Uzak Doğu Asya’daki genç kadınlar arasında daha yüksek prevalansa sahip olan KFH, artık günümüzde tüm dünya tarafından bilinmektedir.⁵ Ancak nadir görülen bir hastalık olması nedeniyle hekimlerce çoğu zaman atlanmaktadır.

KFH’nin değişik etiyolojik nedenlerle oluşan reaktif bir durum olduğu düşünülmekte ve kesin nedeni bilinmemektedir.⁶ Bununla birlikte, hastalığa Epstein-Barr virüsü (EBV), sitomegalovirus (CMV), insan herpesvirüsü 6, insan herpesvirüsü 8, insan bağışık yetmezlik virüsü, parvovirus B19, paramiksovirusler ve parainfluenzavirüsler, *Yersinia enterocolitica*, *Bartonella henselae* ve *Toxoplasma gondii* gibi pek çok enfeksiyon etkeni ile sistemik lupus eritematosus (SLE) ve Sjögren sendromu gibi enfeksiyöz olmayan durumlar eşlik edebilmektedir.^{5,7}

KFH’nin patognomonik klinik belirti ve bulgusu olmamakla birlikte, hastalık genellikle üst solunum yolu enfeksiyonu şeklinde prodromal bir dönemi takiben, ağrılı veya ağrısız servikal lenfadenopati (LAP) ve yüksek ateş bulgularıyla ortaya çıkar. İştahsızlık, bulantı, kusma, halsizlik, gece terlemesi ve kilo kaybı gibi belirtiler de eşlik edebilir. Fizik bakıda farenjit, deri döküntüsü, splenomegali ve hepatomegali seyrek de olsa görülebilir. Belirtiler çoğunlukla altı ay içinde geriler ve tedaviye gerek kalmaz.⁸ Ancak belirtileri gidermek amacıyla non-steroid antiinflamatuvar ilaçlar (NSAEİ), komplike olgularda kortikosteroidler ve immüno-supresif ilaçlar kullanılabilir.^{9,10} Bununla birlikte, KFH tanısı için kullanılabilecek bir laboratuvar testi yoktur; lökopeni, periferik yaymada atipik lenfositlerde artış, karaciğer fonksiyon testlerinde ve laktik dehidrojenaz (LDH) düzeyinde yükseklikler, C-reaktif protein (CRP) ve eritrosit sedimentasyon hızında (ESH) hafif artışlar olabilir.¹¹

KFH’nin bulgularının başta lenfoma olmak üzere hematolojik maliniteler, otoimmün hastalıklar ve tüberküloz gibi birçok sistemik hastalıkta da görülebilmesi nedeniyle hastalığın ayırıcı tanısı zordur. Tanıdaki bu güçlük, hastaların gereksiz yere kemoterapi veya kortikosteroid tedavileri almalarına sebep olmaktadır.¹² Kesin tanı, büyüyen lenf bezinin histopatolojik olarak incelenmesi ile koyulmaktadır.^{2,5}

Olguların yaklaşık %3’ünde nüks görülmekte olup, hayatı tehdit eden komplikasyonlar ve mortalite düşüktür.¹³ KFH ile ilgili olarak ülkemizden yayımlanmış makaleler genellikle olgu sunumları şeklindedir. Bu nedenle Türkiye’deki KFH verileri hayli kısıtlıdır. Bu çalışmada, ülkemizde KFH konusunda yapılmış ve son 11 yılda yerli ve yabancı dergilerde yayımlanmış makalelerin taranması ve verilerinin havuz analizi yöntemi ile incelenmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Türkiye’de son 11 yılda yerli ve yabancı dergilerde yayımlanan KFH olguları dört ulusal veri tabanı (Ulakbim Türk Medikal Literatür veri tabanı, <http://www.turkishmedline.com>, <http://medline.pleksus.com.tr> ve www.atifdizini.com) ve üç uluslararası veri tabanı (Pubmed, Science Citation Index Expanded (SCI) ve Google Akademik) taranarak araştırıldı. Ulusal veri tabanında anahtar kelimeler “Kikuchi Fujimoto hastalığı”, “histiositik nekrotizan lenfadenit” ve “lenfadenit” olarak belirlendi. Uluslararası veri tabanları ise “Kikuchi Fujimoto Disease”, “histiocytic necrotizing lymphadenitis” ve “lymphadenitis” kelimelerine “Turkey” eklenerek tarandı. Ulaşılan makalelerin tamamı olgu sunumu şeklindeydi. Bu makalelerin hepsinin tam metinlerine ulaşıldı ve 2000 yılından önceki yayınlar değerlendirme dışında bırakıldı.

KFH olgularında kadın ve erkek oranı, yaş ortalaması ve on yıllara göre yaş dağılımı, hastaneye başvuru süresi, tespit edilen LAP’ların yerleşim yeri, klinik ve laboratuvar bulguları, tanıdan önce antibiyotik tedavisi alıp almadığı, tanı yöntemleri, tüberkülin cilt testi (TCT) bakılma ve pozitiflik oranları, tedavileri ve iyileşme süreleri incelendi.

BULGULAR

Yedi veri tabanında belirtilen anahtar kelimeler kullanılarak yapılan taramada, 11'i uluslararası, 27'si ulusal olmak üzere toplam 38 makaleye ulaşılmıştır.³⁻⁴⁰ Makalelerin dokuzu (%23,6) 2006 yılında yayımlanmıştır. Makaleler ilk yazarlarının kliniklerine göre değerlendirildiğinde, olgulardan 13'ünün (%29,5) Kulak Burun Boğaz, 12'sinin (%27,3) İç Hastalıkları ve yedisinin (%15,9) Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniğinde görevli araştırmacılar tarafından yayımlandığı saptanmıştır.

Bu makalelerde, KFH tanısı olan 44 olgu tespit edilmiş olup, bunların 32'sinin (%72,7) kadın, 12'sinin (%27,3) erkek olduğu ve kadın erkek oranının 2,6:1 olduğu belirlenmiştir. Olguların yaş ortalaması 29,6±9,9 yıl (yaş aralığı, 14–53) olarak hesaplanmıştır; %50'sinin 21–30 yaş grubunda yer aldığı tespit edilmiştir (Tablo 1). Olguların tanı konulan ilgili kliniğe başvuru süresi 37 olguda belirtilmiş olup, bu sürenin ortanca değeri 30 gün (gün aralığı, 3–730) olarak saptanmıştır.

Yayınlarda, olguların en sık başvuru şikayeti sıklık sırasına göre boyunda ele gelen şişlik (%97,7), ateş (%70,4) ve halsizlik (%43,2) olduğu belirlenirken, klinik bulguların ise sıklık sırasına göre LAP (%97,7), yüksek ateş (%40,9) ve döküntü (%18,2) olduğu tespit edilmiştir (Tablo 2). Ağrılı LAP 30 (%68,2) olguda saptanmıştır. Lenf bezleri tutulumlarının bölgesel dağılımı olguların hepsinde belirtilmiş olup, en sık tutulan bölgeler sırasıyla servikal (%88,6), aksiller (%29,5) ve submandibular (%11,3) bölgeler olmuştur (Tablo 3). Servikal bölge tutulumu olan olgulardan 12'sinde bu alanın posterior bölge olduğu belirtilmiş olup, LAP'ların büyüklüğünün 1x1 ile 7x5 cm arasında değiştiği saptanmıştır.

KFH'de laboratuvar bulguları değişken olup, lökopeni, anemi ve trombositopeni gibi hematolojik bozukluklar görülmüştür. Toplam beyaz küre sayısı 43 olguda çalışılmış ve olguların %37,2'sinde lökopeni izlenirken, olguların hiçbirinde lökositöz tablosu görülmemiştir. Periferik kan yayması ya-

pıldığı belirtilen 21 olgunun altısında (%28,6) lenfositöz ve dördünde (%19) atipik lenfositler sap-

TABLO 1: Olguların yayımlandığı klinikler ve yaşlarına göre dağılımı.

	n (%)
Çalışmanın yapıldığı klinik	
Kulak Burun Boğaz	13 (29,6)
İç Hastalıkları	12 (27,3)
Enfeksiyon Hastalıkları	7 (15,9)
Hematoloji	4 (9,1)
Onkoloji	3 (6,8)
Genel Cerrahi	2 (4,5)
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	2 (4,5)
Romatoloji	1 (2,3)
Yaş dağılımı (yıl)	
10-20	6 (13,6)
21-30	22 (50)
31-40	9 (20,5)
41-50	5 (11,4)
51 ≤	2 (4,5)

TABLO 2: Kikuchi-Fujimoto Hastalığı olan olgularda saptanan klinik belirti ve bulgular.

	n (%)
Belirtiler	
Ele gelen şişlik	43 (97,7)
Ateş	31 (70,4)
Halsizlik	19 (43,2)
İştahsızlık	14 (31,8)
Terleme	12 (27,3)
Kilo kaybı	12 (27,3)
Artralji	11 (25)
Döküntü	8 (18,2)
Baş ağrısı	3 (6,8)
İshal	3 (6,8)
Öksürük	3 (6,8)
Bulantı ve kusma	2 (4,5)
Boğaz ağrısı	2 (4,5)
Üşüme ve titreme	2 (4,5)
Bulgular	
Lenfadenopati	43 (97,7)
Ateş	18 (40,9)
Döküntü	8 (18,2)
Hepatomegali	4 (9,1)
Splenomegali	3 (6,8)

tanmıştır. Hemoglobin düzeyi bakılan hastaların %33,3'ünde (kadın hastaların %38,7'si, erkek hastaların %18,2'si) anemi tablosu belirlenirken, trombosit düzeyinin bakıldığı belirtilen 34 hastadan ikisinde (%5,8) trombositopeni görülmüştür. Ayrıca olgulardan birinde pansitopeni izlenmiştir. ESH ve CRP yüksekliği sırasıyla olguların %60,4'ünde (n=26/43) ve %32,3'ünde (n=11/34) saptanmıştır. Dört olguda ESH >100 mm/saat olarak ölçülmüştür. Olgularda belirlenen biyokimyasal parametrelerin düzeyleri ve otoantikörlerin pozitiflik oranları Tablo 4'de verilmiştir. Bununla birlikte, lupus antikoagulanı bakılan yedi hastadan birinde (%14,3) pozitiflik saptanırken, protein elektroforezi değerlendirilen dört hastadan birinde gama globülin düzeyinde artış görülmüştür.

Tanısal amaçla 20 olguda yapıldığı belirlenen TCT testi bir (%5) olguda pozitif tespit edilmiştir. Ayrıca serolojik tetkiklerde bir hastada (%2,3) HBs Ag ve HBV DNA pozitifliği ve bir hastada (%2,3) anti-HAV IgG pozitifliği belirlenirken, nicel IgM ve IgG düzeyi bakılan beş hastadan birinde (n=1/5, %20) bu değerlerde yükselme saptanmıştır. Olgularda saptanan diğer serolojik parametrelerin pozitiflik oranları ise anti-toksoplazma IgM (n=1, %2,3), anti-toksoplazma IgG (n=3, %6,8), anti-ru-

TABLO 4: Kikuchi-Fujimoto Hastalığı olan olgularının laboratuvar verileri

	n (%)
Toplam beyaz küre /mm³	
<4000	16/43 (37,2)
4000-10000	24/43 (55,8)
>10000	-
Hemoglobin	
Kadın <12 g/dL	12/31 (38,7)
Erkek <13,5 g/dL	2/11 (18,2)
Trombosit <150 000/mm³	2/34 (5,8)
ALT >35 IU/L	12/39 (30,7)
AST >40 IU/L	7/37 (18,9)
GGT >50 IU/L	2/26 (7,7)
ALP >128 IU/L	3/28 (10,7)
LDH >225 IU/L	13/35 (37,1)
ESH >20 mm/saat	26/43 (60,4)
CRP >8 mg/dL	11/34 (32,3)
Pozitif RF	2/10 (20)
Pozitif ANA	6/30 (20)
Pozitif Anti-ds DNA	2/22 (9)
Pozitif Anti-SM	1/8 (12,5)
Pozitif Anti-HIV	0/24 (0)

ALT: Alanin aminotransferaz; AST: Aspartat aminotransferaz; GGT: Gama-glutamil transferaz; ALP: Alkalen fosfataz; LDH: Laktik dehidrojenaz; ESH: Eritrosit sedimentasyon hızı; CRP: C-reaktif protein; RF: Romatoid faktör; ANA: Anti-nükleer antikor.

TABLO 3: Lenf bezlerinin tutulum alanlarına göre dağılımı.

	n (%)
Servikal	39 (88,6)
Sol	21 (53,9)
Sağ	8 (20,5)
Bilateral	10 (25,6)
Aksiller	13 (29,5)
Sol	3 (23,1)
Sağ	4 (30,8)
Bilateral	6 (46,1)
Submandibuler	5 (11,3)
Supraklaviküler	4 (9,1)
Mediastinal	3 (6,8)
Diğerleri*	7 (15,9)
Birden fazla bölge tutulumu	18 (40,9)

*Suboksipital (n=1), submental (n=1), inguinal (n=1), parakaval (n=1), paraaortik (n=1), internal iliak (n=1), akciğer hilusu (n=1).

bella IgG (n=4, %9,1), anti-CMV IgG (n=8, %18,2), anti-herpes simpleks virüsü 1-2 IgG (n=1, %2,3), EBV EBNA IgG (n=4, %9,1), anti-VCA IgG (n=5, %11,4), anti-VCA IgM (n=1, %2,3), anti-parvovirüs B19 IgG (n=1, %2,3), *Salmonella typhi* (O) (n=1, %2,3) ve *Salmonella paratyphi B* (O) (n=1, %2,3) şeklinde sıralanabilir.

KFH olgularının tamamında kesin tanı büyüyen lenf bezinin eksizyonel biyopsisi ile konulmuştur. Biyopsiden önce yedi hastaya ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) yapılmış, ancak bu incelemeden bir sonuç alınamamıştır.

Rapor edilen olgularda eşlik eden ek hastalıklar incelendiğinde, bir olguda kronik böbrek yetmezliği ve perianal apse, bir olguda kronik aktif hepatit B, bir olguda Sjögren sendromu ve bir olguda akut dissemine ansefalomyelit ve sfenoid sinüste aspergilloma görülmüştür. Ayrıca bir olguda gebelik tespit edilirken, ishal şikâyeti olan bir ol-

gunun dışkı incelemesinde *Entamoeba histolytica* kist ve trofozoitleri görülmüştür. Bunun yanı sıra, bir olgunun annesinde Sjögren sendromu ve babasında diyabetes mellitus saptanmıştır.

Çalışmalarda olgulara uygulanan tedavi protokolleri irdelendiğinde, 28 (%63,6) olgu sadece izlem yapılarak takip edilirken, 11 olguya semptomatik tedavi uygulanmış ve bunlardan sekizine NSAEİ verilmiştir. Ayrıca beş hastaya oral steroid ve Sjögren sendromu olan hastaya hidroklorokin tedavisi başlanmıştır. Ayrıca, olguların %59,1'inde tanıdan önce çeşitli antibiyotik tedavileri başlanmış, ancak hastaların hiçbiri bu tedaviden fayda görmemiştir. Olguların hepsi şifa ile taburcu edilmiş, yakınmaların iyileşme süresi belirtilen 30 olguda ortalama süre 60 gün (gün aralığı, 7–300) olarak saptanmıştır ve hastalardan sadece birinde (%2,3) nüks görülmüştür.

TARTIŞMA

Lenfadenopati, lenf bezlerinin hızlı veya yavaş şekilde büyümesi olup, genellikle enfeksiyöz, neoplastik veya otoimmün hastalıklara bağlı olarak gelişmektedir. Kulak Burun Boğaz, İç Hastalıkları ve Enfeksiyon Hastalıkları ve Klinik Mikrobiyoloji kliniklerinde hayli sık karşılaşılan bu bulgunun ayırıcı tanısında da güçlükler yaşanmaktadır. LAP'ların nadir sebeplerinden biri de KFH'dir. Hastalığın gerçek insidansı bilinmemekle birlikte, Kutty ve ark.nın çalışmasında lenf düğümü biopsilerinin %0,54'ünde, Yıldırım ve ark.nın çalışmasında ise boyunda kitle ile başvuran olguların %2,5'inde saptanmıştır.^{41,42} Çocukluk çağındaki olgular irdelendiğinde, olguların çoğu Uzak Doğu ülkelerinden Japonya, Çin, Kore ve Tayvan'dan bildirilmektedir.¹¹ Lin ve ark.nın çalışmasında, çocukluk çağı lenf bezi biopsilerinin %12,5'inde KFH tespit edilmiştir.⁴³ Yapılan literatür taramasında ise 11 yıllık süreçte ülkemizden bildirilen çocuk olgu sayısı üç olarak saptanmıştır.^{11,18,30}

Asya'da yaygın olarak görülen bu hastalık, başta Avrupa, Amerika Birleşik Devletleri ve Avustralya'da olmak üzere dünyanın birçok yerinden de bildirilmektedir.²³ Hastalığın ilk bildirilmeye başlandığı dönemde olguların %80'ininden fazlasının

kadın olduğu bildirilse de, son zamanlardaki serilerde bu oranın, 1,1:1 ile 2,75:1 kadın baskınlığı şeklinde olduğu görülmektedir.¹⁹ Olgular genellikle 8–80 yaşları arasındadır; ortalama yaş 30 yıldır.^{19,22,37} Zhang ve ark.nın 49 olguluk serilerinde olguların yaş ortalaması 26 (yaş aralığı, 9–62) ve kadın:erkek oranı 1,04:1 şeklinde saptanmıştır.⁴⁴ Bu bağlamda, ülkemizden bildirilen olgularda kadın:erkek oranı 2,6:1 olup, yaşlarının ortanca değeri 27,5 yıldır ve olguların yarısı 21–30 yaş grubunda yer almaktadır.

KFH'nin etiyolojisi tam bilinmemekle birlikte, bir çok enfeksiyon etkeninin hastalığın etiyopatogenezinde rol oynayabileceği belirtilmektedir.^{1,2,5,21} Bununla birlikte, viral enfeksiyonların erken ve aktif dönemlerinde alfa-interferon tarafından tetiklenip kanda yüksek aktivite gösteren 2'-5'oligoadenilat sentetaz maddesinin, KFH'nin aktif döneminde arttığı ve iyileşme dönemine girdikten haftalar sonra normal seviyelere gerilediği gösterilmiştir.⁴⁵ Hastalığın klinik tablosu ve lenf bezlerindeki hücrelerin elektron mikroskopik incelenmesinde intraselüler tübüloretiküler yapıların görülmesi de viral enfeksiyonlar ve SLE gibi otoimmün hastalıkları akla getirmektedir.¹⁶ Fakat bu etkenlere yönelik özgül testler ve kültürlerin genellikle negatif olması, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ile viral DNA veya RNA'nın gösterilememesi bu teoriyi zayıflatmaktadır.^{9,16} Genetik predispozisyon ve çevresel faktörlerin rolü ise tam olarak aydınlatılamamış olmakla birlikte, Tanaka ve ark., KFH'de HLA sınıf II genlerinin DNA tiplendirmesini çalışmışlar ve hastalığın DPA1*01 ve DPB1*0202 alelleri ile ilişkili olabileceğini belirtmişlerdir.⁴⁶ Ülkemizden bildirilen olgular etiyolojik açıdan irdelendiğinde ise sadece beş (%11,4) olguda aktif enfeksiyon (*Salmonella paratyphi B*, *Salmonella typhi*, EBV, toksoplazmoz, *E. histolytica*) tablosunun ve bir hastada Sjögren sendromunun hastalığa eşlik ettiği görülmüştür. Sonuç olarak hastalığın özgül bir etiyolojiden kaynaklanmadığı, çeşitli enfeksiyöz, kimyasal, otoimmün, fiziksel ve neoplastik olayların neden olduğu hiperimmün bir reaksiyon olduğu düşüncesi benimsenmiştir.¹⁵

Hastalığın karakteristik ve en sık rastlanan bulgusu, özellikle posterior servikal üçgende loka-

lize ağırlı veya ağrısız mobil LAP'lardır. Ateş hastaların %30-50'sinde izlenir ve tipik olarak düşük dereceli olup bir hafta devam edebilir. Bu süre nadiren bir aya kadar uzayabilir.^{6,28} Boğaz ağrısı, terleme, deri döküntüsü, ishal, bulantı ve kusma, iştahsızlık ve kilo kaybı, rastlanabilen diğer bulgularlardır. Olguların %83'ünde LAP tek bir bölgede tespit edilirken, en sık servikal LAP'lara (%74-90) rastlanmaktadır.^{2,4,25} Aksiller bölge ikinci sıklıkta olmak üzere submandibuler, supraklaviküler, mediastinal, pelvik ve inguinal lenf bezleri de hastalığa katılabilmektedir.¹⁶ Erişkinlerde gelişen servikal LAP'ların %48-80'i posterior üçgen yerleşimli iken, Lin ve ark.nın çocukluk çağı olgularında bu oran %100'dür.^{9,22,31,43} KFH'de bütün lenfoit doku içeren bölgeler tutulabileceği için hepatosplenomegali de görülebilmektedir.^{13,28} Bununla birlikte, yüzde gövdede, kollar ve bacaklarda basmakla solan, eritemli, ürtiker tarzında, papüler, papülopüstüler, vaskülitik, plak ve nodüler tarzda döküntüler hastaların %17-40'ında gözlenebilmektedir.^{2,6,11,13} Hastalık nadiren aseptik menenjit, serebellar ataksi, intrakraniyal hipertansiyon, brakial nörit ve hemofagositik sendrom gibi komplikasyonlara yol açabilmektedir.³⁵ Ülkemizden bildirilen olgular irdelendiğinde ise en sık başvuru şikayeti ele gelen şişlik, ateş ve halsizlik iken, LAP, yüksek ateş ve döküntü en sık görülen klinik bulgular olarak saptanmıştır. Lenf bezleri tutulumlarının bölgesel dağılımı literatür ile uyumlu şekilde sırasıyla servikal, aksiller ve submandibular bölgeler olmuştur. Servikal bölge tutulumunun belirtildiği olguların %30,7'sinde (n=12/39) bu alanın posterior bölge olduğu belirtilmiştir.

KFH'nin tanı koydurucu bir laboratuvar bulgusu olmamakla birlikte, hastalarda lökopeni ya da lökositoz, nötropeni, lenfositoz, trombositopeni, pansitopeni, kronik hastalık anemisi, ESH ve CRP düzeyinde hafif artış, karaciğer fonksiyon testlerinde ve serum LDH seviyesinde yükselme saptanabilmektedir.^{6,15,17,23,34} Lökopeni olguların %25-70'sinde görülürken, lökositoz olguların %5'inden daha azında izlenmektedir.^{26,29,34} Bununla birlikte, olguların 1/3'ünde periferik kan yaymasında atipik lenfositler görülebilmektedir.^{1,36} Sunulan çalışmada irdelenen olgular değerlendiril-

diğinde, bu olgularda lökositoz görülmezken, lökopeni %37,2 oranında izlenmiştir. Ayrıca olguların %5,8'inde (n=2/34) trombositopeni, %28,6'sında (n=6/21) lenfositoz, %19'unda (n=4/21) atipik lenfositler ve bir olguda (%2,3) pansitopeni saptanmıştır. ESH ve CRP yüksekliği ise sırasıyla olguların %60,4'ünde (n=26/43) ve %32,3'ünde (n=11/34) tespit edilmiş olup, bu verilerin literatür ile uyumlu olduğu görülmüştür.

KFH'nin kesin tanısı, lenf bezinin eksizyonel ya da insizyonel biyopsisinin histopatolojik incelemesi ile konmaktadır.^{1,2,35} İİAB'nin duyarlılığının %56 olduğu bildirilmiştir; bu oran tanı için yeterli olamayabilir.^{14,25,28} Ramirez ve ark. tarafından yapılan çalışmada, İİAB ile yanlış tanı oranı %40 olarak belirtilmiş ve en çok non-Hodgkin lenfomalar (NHL) ile karışma riskinin bulunduğu bildirilmiştir.⁴⁷ Sunulan çalışmada da yedi olguya öncelikle İİAB yapılmış ancak sonuçlar tanı için yeterli olmamıştır. KFH'de eksize edilen lenf bezlerinin histopatolojik incelemesinde lenf bezleri makroskobik olarak normal veya büyümüş olabilir. Mikroskobik olarak parsiyel bir tutulum söz konusudur ve tutulmamış alanlar genellikle normal görünümündedir.²⁷ Tutulan alanlarda görülen belirgin histolojik ve morfolojik değişiklikler,^{1,6,8,12,31,33} yama tarzında, parakortikal ya da kortikal, dairesel eozinofilik nekroz alanlarının varlığı, nekroz alanı boyunca düzensiz şekilde dağılmış nükleer yıkıntı parçaları ve nükleer tozlar ile birlikte belirgin karyoreksis, nekroz alanında granülositlerin yokluğu, tutulan bez dokusunda plazma hücrelerinin azlığı, plazmositoit T hücresi ya da plazmositoit monosit kümelerinin bulunması ve T hücrelerinin daha baskın olduğu transforme lenfositlerin varlığı şeklinde sıralanabilir. İmmünohistokimyasal bulgular ise lenf bezlerindeki histiyositlerin varlığına işaret eden göstergelerin pozitifliği ile karakterizedir. Bunlardan lizozim, alfa-1 antitripsin, CD68 ve KP-1 için güçlü pozitif, Leu M1 için negatif veya zayıf pozitifdir. Ayrıca T ve B lenfositlerden gelişen plazmositoit lenfositler de CD3, CD20 ve CD45 ile pozitif boyanmaktadırlar. Plazmositoit lenfositlerin Ki-M1P ile sitoplazmik boyanması, bunların monosit kökenli olduğunu göstermektedir.^{1,19,26,37} Bununla birlikte, Takakuwa ve ark. tarafından

transmisyon elektron mikroskobu kullanılarak yapılan bir çalışmada, etkilenen alanlarda DNA fragmentasyonları ile apoptotik hücre ölümlerinin olduğu gösterilmiş ve nekroz alanlarında görülen nükleer parçacıkların nekroza bağlı değil apoptoza bağlı olduğu ileri sürülmüştür.⁴⁸ Ülkemizden sunulan olguların hepsinde kesin tanı histopatolojik inceleme ile konulmuş, bu olgularda da literatür ile uyumlu bulgular elde edilmiştir.

Hastalığın doğru ve zamanında teşhis edilememesi, gereksiz ve uygunsuz tedavilerin uygulanmasına yol açmaktadır. Bu nedenle hastalığın ayırıcı tanısının dikkatlice yapılması gerekmektedir. KFH'nin ayırıcı tanısında histolojik olarak enfeksiyöz, otoimmün ve reaktif lenfadenitler, metastatik karsinom ve lenfomalar, morfolojik olarak da lupus lenfadeniti ve NHL mutlaka düşünülmalıdır.^{14,19} Ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken başlıca enfeksiyon hastalıkları arasında tüberküloz, toksoplazmoz, kedi tırmığı hastalığı, tularemi, yersiniyoz, lenfogradüloza venerum ve enfeksiyöz mononükleoz yer almaktadır. Ayrıca bakteriyel, viral, protozoal ve fungal enfeksiyonların nekrotizan lenfadenitleri de akılda tutulmalıdır.^{9,12,16,19,27} KFH, histopatolojik olarak immünoblast ve lenfoblastların yoğun olduğu sahalarda mitotik aktivite gösteren hücre topluluklarının olması nedeniyle NHL ile karışabilmektedir. Ancak belirgin hücresel atipi ve monomorfik görünümün olmaması, patolojik olmayan alanlarda damar sayısının artması, karyorektik debris, apoptotik cisimcikler ve reaktif foliküllerin bulunması ile NHL'den ayrılmaktadır. Ayrıca nekroz varlığına rağmen arada nötrofillerin bulunmaması ve klonal T hücre reseptör aranjmanının olmaması da lenfomadan ayırmada yardımcı bir bulgudur.^{13,19,25,28,33} Hodgkin lenfomada ise nekroz alanına nötrofil infiltrasyonu hayli karakteristik olup, nekrotik alan Reed-Sternberg hücreleri tarafından sarılabilmektedir. Bu hücrelerin, KFH'deki geniş atipik hücrelerden ayırımı ise immünohistokimyasal olarak CD15 ve CD30 ile pozitif boyanmasıyla olmaktadır.^{2,20,27,37} Bir diğer ayırıcı tanı sorunu da SLE ile yaşanmaktadır. Yaygın nekroz ve karyoreksisin de SLE'de görülmesine rağmen parakortikal bölgede yoğun olarak plazma hücre infiltrasyonunun izlen-

mesi ve hematoksilen cisimlerin varlığı, olgunun SLE yönünde değerlendirilmesi için önemli bulgulardır.^{22,26,27,35} KFH metastatik karsinomdan sitokeratin boyasının negatif olmasıyla ayırt edilebilmektedir.¹⁴ Ayrıca, özgül etkeni olan enfeksiyöz lenfadenitler de ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken diğer patolojilerdir. Tüberküloz lenfadenitte, Langhans tipi dev hücreler ve epiteloid histiositler ile çevrili kazeifikasyon nekrozu ile karakterize granülom oluşumu vardır. Seyrek abortif granülom görülebilmekle birlikte, olgun granülom yapıları bulunmaz.^{14,37} Bu bulgular, tablonun KFH'den ayırt edilmesini sağlar. Ayrıca KFH, kedi tırmığı hastalığı ile de karışabilmektedir. Ancak nekroz çevresinde histiositlerin palizatlanma göstermesi ve nötrofillerin yaygın biçimde görülmesi, kedi tırmığı hastalığını destekleyen bulgulardır.^{28,35} Bununla birlikte, nükleer kırıntılar içeren hücre debris ve histiosit proliferasyonu gösteren keskin sınırlı nekroz odaklarında nötrofil, etken mikroorganizma veya bu mikroorganizmayı fagosite etmiş makrofajların görülmesi enfeksiyöz lenfadenitleri akla getirmelidir.³⁷ Sunulan çalışmalardaki olguların tamamında kesin tanı, ayırıcı tanıdaki hastalıklar ekarte edildikten sonra histopatolojik inceleme ile konulmuştur.

KFH'de radyolojik görüntüleme yöntemleri tanı için yeterli bilgi vermemekle birlikte, lenf bezlerindeki santral nekroz özellikle manyetik rezonans görüntülemeye T1 ağırlıklı kesitlerde T2 kesitlere göre daha az sinyal verme özelliğine sahip iken, bilgisayarlı tomografideki görünümü lenfoma, tüberküloz ve lenf bezi metastazı ile aynıdır.^{12,31}

KFH'nin halen etkin bir tedavisi bulunmamasıyla birlikte, genellikle destek tedavisi yeterli olmaktadır. Hastalar antibiyotik tedavisinden fayda görmez. Ağrı ve ateş gibi genel belirtilerin hafifletilmesi için NSAİİ kullanılabılır. Şiddetli belirtileri olan veya yineleyen olgularda, nörolojik ve ciddi cilt tutulumu olanlarda yüksek doz steroid ile yangısal reaksiyonların azaldığı ve lenf bezlerinin küçüldüğü gözlenmektedir. Bu nedenle, özellikle mononöritis multipleks, aseptik menenjit, hemofagositik sendrom ve serebellar ataksi olgularında yüksek doz steroid tedavisi önerilmektedir.^{5,10,21,32}

Bununla birlikte, LAP'ların eksize edilmesinden sonra belirtilerin hızla düzelmesi, bu belirtilerin LAP'lardan aşırı sitokin salınmasından kaynaklanıyor olduğu teorisini desteklemektedir.¹³ Ayrıca Takada ve ark.nın çalışmasında 200 mg/gün minosiklin tedavisi ile klinik belirtilerin dramatik bir şekilde düzeldiği, Mahmood ve ark.nın çalışmasında ise erken dönemde intravenöz immünglobulin tedavisi ile başarılı sonuçlar alındığı belirtilmektedir.^{49,50} Çalışma kapsamındaki olgulara uygulanan tedavi protokolleri irdelendiğinde, olguların %59,1'inde tanıdan önce çeşitli antibiyotik tedavileri başlanmış, ancak hastaların hiçbiri bu tedaviden fayda görmemiştir. Diğer taraftan, tanı konulduktan sonra hastaların %63,6'sı sadece izlem yapılarak takip edilirken, 11 olguya semptomatik tedavi uygulanmış ve bunlardan sekizine NSAEİ verilmiştir. Ayrıca beş hastaya oral steroid ve Sjögren sendromu olan bir hastaya da hidroklorokin tedavisi başlanmıştır.

Hastaların önemli bir bölümü 1–6 ay içinde kendiliğinden düzelmektedir.^{9,13,22,25,32} Hastalığın tekrarlama oranı %3–4 iken, bu oran Cheng ve ark.nın çalışmasında %14,6 ve Song ve ark.nın çalışmasında %20,6 olarak saptanmıştır; tekrarlanan biyopsilerde nonspesifik reaktif değişiklikler veya KFH'nin tipik histolojik özellikleri izlenmektedir.^{1,12,19,34,51,52} Çocuklarda ise hastalığın nadir görülmesine rağmen tekrarlama riski erişkinlerdekine göre daha fazladır (%10).³⁵ Bildirilen nükslerin hemen hemen tümünün ilk ataktan sonraki birkaç hafta içinde ortaya çıktığı gözlenmektedir.⁵ Bu çalışmaya dâhil edilen olguların ise sadece birinde dört ay sonra nüks görülmüştür. KFH'nin prognozu çok iyi olmasına rağmen bazen hastalar kaybedilebilmektedir.^{2,21} Literatürde kaybedilen hasta sayısı yedi olarak bildirilmektedir.² Bununla birlikte, ülkemizden sunulan olguların hiçbiri kaybedilmiştir.

Havuz analizi metodu ile yapılan çalışmalarda dâhil etme ve dışlama ölçütleri çok önemlidir. Bu çalışmaya alınan yayınların tamamı olgu sunumu şeklinde olup, 2000 yılı öncesindeki yayınlar değerlendirme dışında bırakılmıştır. Bu çalışmanın kısıtlayıcı bir özelliği de geriye dönük olmasıdır. Olguların bir kısmında tanı amacıyla yapılan tetkiklerin, iyileşme süreçlerinin ve nüks görülüp görülmediğinin belirtilmemiş olması da makalelerde saptanmış olan bazı eksikliklerdir. Ancak bu havuz analizinde toplam 44 gibi hayli çok sayıda KFH olgusunun irdelenmesi, özellikle ülkemizde yayınlanan çalışmaların hepsinin olgu sunumu olduğu düşünüldüğünde, bundan sonra yapılacak olan çalışmalara ışık tutacak niteliktedir. Ayrıca makalelerin yayımlandığı klinikler göz önüne alındığında, KFH olgularını pek çok farklı hekim gruplarının takip ettiği dikkati çekmektedir; bu nedenle makale, bu hasta grubuna multidisipliner yaklaşılması gerektiğine dikkat çekilmesi açısından önemlidir.

Sonuç olarak, KFH olgularında tanının zor olması ve her merkezde uygun tanı yöntemlerinin yapılamamasından dolayı olgu sayısı gerçekte var olduğundan daha az görünmektedir. Diğer yandan, özellikle LAP'ı olan genç kadın olgularda KFH tanısının akla getirilmesi ve olgunun bu açıdan tetkik edilmesi de önemlidir. Bununla birlikte, lenf bezinden yapılacak eksizyonel biyopsinin deneyimli bir patoloj tarafından immünohistokimyasal yöntemler de kullanılarak hızla ve doğru bir biçimde değerlendirilmesi, hem gereksiz çok sayıda laboratuvar tetkiklerinin yapılmasını hem de hastanın gereksiz yere özgül tedaviler almasını engelleyecektir. Ayrıca, ülkemizde tüm epidemiyolojik parametrelerin ve tanısal laboratuvar çalışmalarının ayrıntılı olarak verildiği, yüksek olgu sayılarına sahip çalışmalara ihtiyaç olduğu görülmektedir.

KAYNAKLAR

1. Bosch X, Guilabert A. Kikuchi-Fujimoto disease. *Orphanet J Rare Dis* 2006; 1:18.
2. Kucukardali Y, Solmazgul E, Kunter E, Oncul O, Yildirim S, Kaplan M. Kikuchi-Fujimoto Disease: analysis of 244 cases. *Clin Rheumatol* 2007;26(1):50-4.
3. Aydın E, Ceylan BT, Vuralkan E, Hücümenoğlu S, Oktay M, Akin İ. [A rare etiology of benign cervical lymphadenopathy: Kikuchi-Fujimoto Disease: Differential diagnosis]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2008;28(6): 999-1001.
4. Çelebi U, Han Ü, Yayar O, Çelebi G, Yıldırım İS. [Kikuchi-Fujimoto disease: as a reason of cervical lymphadenopathy a case report]. *Turkish Medical Journal* 2000; 7(4): 193-7.
5. Gökengin D, Özkeya HD, Karadeniz M, Ertan Y. [Kikuchi-Fujimoto disease in the etiology of fever of unknown origin]. *Klinik Journal* 2005;18(1):48-52.
6. Beker CM, Dizer U, İkiz S, Görenek L, Pahsa A. [Kikuchi-Fujimoto disease: a case report]. *Klinik Journal* 2005;18(1):53-5.
7. Soy M, Peynirci H, Bilgi S, Adalı MK, Güresci S. Kikuchi-Fujimoto disease coexisted with Sjogren's syndrome. *Clin Rheumatol* 2007; 26(4):607-8.
8. Ağazaryan J, Altintepe G, Çolak Y, Gül Y, İğdem AA. [Axillary and cervical polyadenopathy due to Kikuchi and Fujimoto disease: a case report]. *Çağdaş Cerrahi Derg* 2001; 16(1):56-8.
9. Özcan İ, Gedikli Y, Özcan KM, Akdoğan Ö, Albayrak L, Dere H. [Kikuchi's disease: a case report]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2006; 26(4):457-60.
10. Altuntas F, Sari I, Canoz O, Yildiz O, Eser B, Cetin M, et al. Kikuchi-Fujimoto disease: a rare but important cause of fever and lymphadenopathy in pregnant women. *Am J Hematol* 2006;81(2):118-20.
11. Kantar M, Kadioğlu B, Hekimgil M, Soydan S, Aksoylar S, Çetingül N, et al. [Kikuchi-Fujimoto disease, a rare cause of lymphadenopathy in children: a case report]. *Turkish Pediatric Journal* 2008;51(3):153-7.
12. Kılıç G, Yücel ÖT, Üner A. [A rare pathological entity: Kikuchi-Fujimoto disease]. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2003;41(2):100-3.
13. Tüzün Y, Bayan K, Altıntaş A, Çil T, Yılmaz Ş, Dursun M. [An unusual cause of fever of unknown origin: Kikuchi-Fujimoto disease]. *UHOD* 2008;18(2):107-11.
14. Yalçın Ş, Altundağ MK, Öksüzözümlü B, Ayhan A. [Kikuchi-Fujimoto disease: Histiocytic necrotizing lymphadenitis]. *UHOD* 2000;10(2): 95-7.
15. Küçükkaya RD, Doğan Ö, Yenerel MN, Hacıhanefioğlu A, Turgut M, Nalçacı M, et al. [A rare cause of lymph node enlargement: Kikuchi-Fujimoto disease]. *İst Tıp Fak Mecm* 2001;64(1-2):97-101.
16. Yılmaz MD, Aktepe F, Aktepe O, Dereköy S, Altuntaş A. [A case of Kikuchi-Fujimoto disease]. *Turkish Journal of Ear Nose and Throat* 2001;8(6):479-82.
17. Aslan V, Bildirici K, Eren Ö, Gülbaş Z. [Kikuchi-Fujimoto disease: a case report]. *Turkish Journal of Ecopathology* 2001;7(1-2):46-8.
18. Emir S, Gögüş S, Güler E, Büyükpamukçu M. Kikuchi-Fujimoto disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis) confused with lymphoma in a child. *Med Pediatr Oncol* 2001;37(6):546-8.
19. Akpolat N, Yahşi S, Günel Aİ. [Kikuchi-Fujimoto disease: a case report]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2002;22(5):510-3.
20. Küçükkardali Y, Çankır Z, Top C, Özkan S, Nalbant S, Öncül O, et al. Kikuchi's disease: Report of one case and an overview. *Internet J Emerg Intensive Care Med* 2002;6(2). (DOI: 10.5580/25e8)
21. Aşardağ E, Akalın T, Büyük S, Ağan M, Oruç N, Çağman K, et al. [Kikuchi-Fujimoto's disease: A case report]. *Klinik Journal* 2002; 15(2):62-6.
22. Koybasi S, Saydam L, Gungen Y. Histiocytic necrotizing lymphadenitis of the neck. *Am J Otolaryngol* 2003;24(5):344-7.
23. Karaman E, Öktem F, Yüksel S, Banitahmaseb A, Acioğlu E, Uygun N. [Kikuchi-Fujimoto disease: a case report]. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2003;41(4):220-3.
24. Ergönül Ö, Kocagül-Çelikbaş A, Altın N, Eren Ş, Baykam N, Dokuzoğuz B. [A case report: Kikuchi-Fujimoto disease]. *Bulletin of Microbiology* 2004;38(4):455-9.
25. Coşkun U, Yıldırım Y, Ceyhan K, Erekuş S, Günel N. [Kikuchi-Fujimoto disease]. *Türkiye Klinikleri J Med Sci* 2004;24(1):106-8.
26. Yılmaz M, Camci C, Sari I, Okan V, Sevinc A, Onat AM, et al. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto's disease) mimicking systemic lupus erythematosus: a review of two cases. *Lupus* 2006;15(6): 384-7.
27. Erdoğan F, Erdem F, Cengiz T. [Kikuchi-Fujimoto disease: case report]. *Medical Journal of Ankara University* 2006;38(1):25-7.
28. Köseoğlu RD, Güven M, Onuk Filiz N. [A cause of necrotizing lymphadenitis: Kikuchi-Fujimoto disease]. *Ank Üni Tıp Fak Mecm* 2006;59(4):182-5.
29. Aydoğan T, Kanbay M, Uraldı C, Kaya A, Uz B, Isik A, et al. Kikuchi Fujimoto disease secondary to Entamoeba histolytica: case report. *J Infect* 2006;53(4):e171-3.
30. Bilgin Y, Durdu B, Güldüren S, Nazlıcan Ö. [A case report of Kikuchi-Fujimoto disease: Necrotizing lymphadenitis]. *ANKEM Derg* 2006;20(Suppl 1):30.
31. Baş Ş, Yıldırım G, Doğan Ö. [Kikuchi-Fujimoto disease]. *Türk Otolarengoloji Arşivi* 2008; 46(4):320-4.
32. Sagit M, Akin I, Elverici BO, Yurdakul C. An unusual cause of cervical lymphadenopathies. *Neth J Med* 2008;66(6):262, 263.
33. Coşkun Ö, Gül HC, Demirbaş Ş, Çermik H, Eyigün CP. [Kikuchi-Fujimoto disease: a case report]. *Journal of Adnan Menderes University Medical Faculty* 2009;10(1):33-5.
34. Micozkadioglu SD, Erkan AN, Kocer NE. Necrotizing lymphadenitis of the neck. *B-ENT* 2009;5(1):51-3.
35. Akhüseyinoğlu M, Salyam G, Han Ü, Arnkök AT, Özdek A, Korkmaz H. [A rare necrotizing lymphadenitis cause in our country: Kikuchi-Fujimoto disease]. *KBB ve BBC Derg* 2009;17(2):58-61.
36. Dane F, Ozturk MA, Tecimer T, Atasoy BM, Cabuk D, Yumuk PF, et al. A case of Kikuchi-Fujimoto disease misdiagnosed as Hodgkin's lymphoma: the importance of second opinion. *J BUON* 2009;14(2):309-11.
37. Kıyıcı H, Karagülle E, Ermişler E. [Kikuchi's lymphadenitis and evaluation of cases reported from Turkey]. *Medical Journal of Selçuk* 2010;26(3):98-102.
38. Avkan-Oguz V, Yapar N, Ozakbas S, Demir-Onder K, Aktas E, Alp-Cavus S, et al. A case of fever of unknown origin: co-existence of Kikuchi-Fujimoto disease and acute disseminated encephalomyelitis (ADEM). *Intern Med* 2010;49(16):1823-6.
39. Doyuk-Kartal E, Dündar E, Erben N, Özgüneş İ, Usluer G. [Kikuchi-Fujimoto disease: a case report]. *Flora* 2006;11(3):154-8.
40. Doğru T, Sönmez A, Taşçı İ, Turhan V, Safalı M, Karadurmuş N, et al. [Kikuchi-Fujimoto disease as a cause of fever of unknown origin: a case report]. *Flora* 2006; 11(4):210-4.
41. Kutty MK, Anim JT, Sawayan S. Histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease) in Saudi Arabia. *Trop Geogr Med* 1991;43(1-2):68-75.
42. Yıldırım M, Oktay MF, Topçu İ, Meriç F. [Neck masses: retrospective analysis of 420 cases]. *Dicle Medical Journal* 2006;33(4):210-4.
43. Lin HC, Su CY, Huang SC. Kikuchi's disease in Asian children. *Pediatrics* 2005;115(1):e92-6.

44. Zhang S, Liu W, Li G, Xu S, Bu H, Qin Z, et al. [A clinicopathological and immunohistochemical study of 49 cases of necrotizing lymphadenitis]. *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1993;24(1):23-6.
45. Sumiyoshi Y, Kikuchi M, Takeshita M, Ohshima K, Masuda Y. Alpha-interferon in Kikuchi's disease. *Virchows Arch B Cell Pathol Incl Mol Pathol* 1991;61(3):201-7.
46. Tanaka T, Ohmori M, Yasunaga S, Ohshima K, Kikuchi M, Sasazuki T. DNA typing of HLA class II genes (HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Tissue Antigens* 1999;54(3):246-53.
47. Ramirez AL, Johnson J, Murr AH. Kikuchi-Fujimoto's disease: an easily misdiagnosed clinical entity. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2001;125(6):651-3.
48. Takakuwa T, Ohnuma S, Koike J, Hoshikawa M, Koizumi H. Involvement of cell-mediated killing in apoptosis in histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi-Fujimoto disease). *Histopathology* 1996;28(1):41-8.
49. Takada K, Suzuki K, Hidaka T, Konishi T, Shinohara T, Kataharada K, et al. Immediate remission obtained by minocycline in a patient with histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Intern Med* 2001;40(10):1055-8.
50. Mahmood A, Mir R, Salama SR, Miarrostami RM, Lapidus C, Pujol F. Kikuchi's disease: an unusual presentation and a therapeutic challenge. *Yale J Biol Med* 2006;79(1):27-33.
51. Cheng CY, Sheng WH, Lo YC, Chung CS, Chen YC, Chang SC. Clinical presentations, laboratory results and outcomes of patients with Kikuchi's disease: emphasis on the association between recurrent Kikuchi's disease and autoimmune diseases. *J Microbiol Immunol Infect* 2010;43(5):366-71.
52. Song JY, Lee J, Park DW, Sohn JW, Suh SI, Kim IS, et al. Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis* 2009; 13(3):322-6.