

Kikuchi-Fujimoto Hastalığı: Bir Olgu Sunumu

Can Murat Beker, Ufuk Dizer, Saner İkiz, Levent Görenek, Alaaddin Pahsa

Özet: Kikuchi-Fujimoto hastalığı, nadir görülen, genellikle genç kadınlarda servikal lenfadenopati ve ateş ile karakterize bir klinik tabloya yol açan, nedeni bilinmeyen benign bir hastalıktır. Bu hastalığa eşlik eden pek çok infeksiyöz ve/veya non-infeksiyöz ajan tanımlanmıştır. Bu yazıda hastalığa eşlik eden herhangi bir infeksiyöz ve/veya non-infeksiyöz durumun saptanamadığı bir Kikuchi-Fujimoto hastalığı olgusu sunulmaktadır. Sonuç olarak ateş ve servikal lenfadenopati görülen olgularda Kikuchi-Fujimoto hastalığı da akla getirilmelidir.

Anahtar Sözcükler: Kikuchi-Fujimoto hastalığı, nedeni bilinmeyen ateş, lenfadenopati.

Summary: Kikuchi-Fujimoto disease is a rare, benign condition of unknown cause usually characterized by cervical lymphadenopathy and fever in young women. Numerous inciting infectious and/or non-infectious agents have been proposed. In this manuscript, a case of Kikuchi-Fujimoto disease without any associated infectious and/or non-infectious conditions was presented. In conclusion, Kikuchi-Fujimoto disease should also be considered in cases with fever and cervical lymphadenopathy.

Key Words: Kikuchi-Fujimoto disease, fever of unknown origin, lymphadenopathy.

Giriş

Kikuchi-Fujimoto hastalığı (histiyositik nekrotizan lenfadenit=HNL), daha çok genç kadınlarda görülen, servikal lenfadenopati ve ateş ile seyreden, nadir, benign bir hastalıktır. Patogenezi bilinmemekle birlikte hastalığa eşlik eden Epstein-Barr virusu (EBV), human herpesvirus 6 (HHV-6), human herpesvirus 8 (HHV-8), "human immunodeficiency virus" (HIV), parvovirus B19, paramikroviruslar ve parainflenzaviruslar, *Yersinia enterocolitica*, *Bartonella henselae* ve *Toxoplasma gondii* gibi pek çok infeksiyöz ajan (1-5) ve/veya sistemik lupus erythematosus (SLE) gibi non-infeksiyöz durumlar öne sürülmüştür. Hastalığın yaş ve cinsiyet predispozisyonunun yanı sıra histolojik özellikleri de SLE'ye benzemektedir (6-8). Günümüzde bu hastalığın, değişik etyolojik nedenlerle oluşan reaktif bir durum olduğu düşünülmekte ve kesin nedeni bilinmemektedir (9). Lenfoma, tüberküloz adenit ve Kawasaki hastalığı ile karışabilmektedir (7,10,11). Ülkemiz şartlarında hastalığın ayırıcı tanısında, viral hastalıklar yanında özellikle tüberküloz akla getirilmeli ve ekarte edilmelidir. Kesin tanısında lenf nodundan ince iğne aspirasyon biyopsisi (İİAB) veya eksizeyonel biyopsi önem taşımaktadır. Tutulan lenf nodundaki patolojik özellikler yama tarzında ya da konflüan nekroz alanları, etkilenen bölgede değişen miktarlarda nükleer debris, histiyosit agregatları, büyük transforme lenfositler (immünoblastlar) ve plazma hücrelerine benzer T hücrelerinin varlığı ile nötrofil ve eozinofillerin bulunmamasıdır (12-15).

Olgu

Yaklaşık üç ay önce başlayan boyunda şişlik ve beraberinde ateş yakınması olan, 29 yaşındaki bayan hasta, bir hastanenin KBB kliniğine başvurmuştu. Hastanın muayenesi sonucunda, yüksek ateş ile buna eşlik eden sol parotis bölgesinde şişlik ve

ağrı saptanmış ve nonspesifik siyaloadenit ön tanısıyla amoksisilin/klavulanik asid 2x1 gr/gün PO tedavisi başlanmıştı. Hastanın bu tedaviye rağmen yakınmalarının geçmemesi üzerine başvurduğu bir başka doktor tarafından kendisine ampisilin/sulbaktam 2x375 mg/gün PO tedavisi verilmiş; yakınmalarında herhangi bir gerileme olmayan hastaya sonrasında, sırasıyla verilen doksisisiklin 2x100 mg/gün PO ve levofloksasin 1x500 mg/gün PO tedavilerine rağmen yakınmalarında bir değişiklik olmaması nedeni ile ileri tetkik için hasta hospitalize edilmişti. Hastanede yattığı süre içinde baş-boyun tomografisi çekilmiş, kan kültürleri alınmış, parotis bölgesindeki kitleden biyopsi yapılmış ve tüm rutin kan analizleri yapılmıştı. Hasta, yapılan tetkikler sonucunda sedimantasyon yüksekliği, lökopeni, serum transaminaz yüksekliği saptanarak, kronik nonspesifik siyaloadenit ile uyumlu biyopsi sonucu ile birlikte, ileri tetkik ve tedavi amacıyla kliniğimize sevk edilmişti.

Hasta başvurduğunda, nabız 88 vuru/dakika ve ritmik, TA 120/80 mmHg, aksiller ateşi ise 36.6°C idi. Fizik muayenesinde ise, genel durumu iyi, bilinç açık, oryantasyon ve kooperasyonu normal olarak değerlendirildi. Farinks hafif hiperemik olan hastanın, sol parotis bölgesinde difüz bir şişlik, sol alt servikal bölgede 2 adet 1x1 cm büyüklüğünde mobil, ağrısız lenfadenopati saptandı. Diğer sistem muayeneleri ise doğal olarak değerlendirildi.

Laboratuvar tetkiklerinde lökosit 2400/mm³, eritrosit 3 730 000/mm³, hemoglobün 10.6 gr/dl, hematokrit %30.5, trombosit 208 000/mm³, sedimantasyon 33 mm/saat idi. Periferik yaymada lökosit formülü %13 PMNL, %71 lenfosit, %12 monosit, %4 eozinofil olarak değerlendirildi. Rutin biyokimyasal analizlerinde AST 115 U/lt, ALT 139 U/IT şeklinde yüksek değerler saptandı. Hasta kliniğimize yatırıldıktan sonra iki kez ateş oldu ve ateşli dönemde alınan kan kültürlerinde üreme saptanmadı. Serolojik testlerinde HBsAg, anti-HBc total, anti-HCV, anti-HIV 1+2 negatif olarak saptandı. Olası CMV, EBV, HSV-1, HSV-2, rubella ve *Toxoplasma* infeksiyonları

için istenmiş olan serolojik testler de negatif olarak değerlendirildi. ASO 200 U, CRP <6, RF >100 olarak bulundu. Hastanın tüm bu tetkiklerinin sonucunda servikal bölgedeki lenf nodlarından eksizyonel biyopsi yapılması kararlaştırıldı. Biyopsi sonrası yapılan histopatolojik incelemede, yaygın nükleer debris ve histiyositik yanıt ile karakterize fokal nekroz alanları nedeniyle lenf nodu yapısının bozulduğu gözlemlendi; ancak PMNL'lere rastlanmadı. Bu bulgular ile histiyositik nekrotizan lenfadenit (Kikuchi-Fujimoto hastalığı) tanısı konuldu. Tanı sonrası hastanın olası SLE birlikteliği açısından romatoloji kliniği ile yapılan konsültasyon sonucu istenen, ANA, AMA, anti-dsDNA, anti-ssA(Ro), anti-ssB(LA) testleri ise negatif olarak saptanmıştır. Hasta daha sonrasında gelişebilecek SLE açısından takibe alınmış ve periyodik kontrolleri yapılmış olup, halen kontrolleri devam etmektedir.

İrdeleme

Kikuchi-Fujimoto hastalığı, bizim olgumuzda da olduğu gibi genellikle 40 yaş altı genç kadınlarda, servikal lenfadenopati ve yüksek ateş ile karakterize bir klinik tabloya yol açmaktadır. Yine de nonspesifik bulgularla seyreden bu olguda, başlangıçta Kikuchi-Fujimoto hastalığı ön tanılarımız içinde yer almamıştır.

Kikuchi-Fujimoto hastalığının patogenezi bilinmemekle birlikte; klinik görünüm, hastalığın seyri ve histolojik değişiklikler infeksiyöz bir ajana karşı T hücreleri ve histiyositlerin immün yanıtını düşündürmekteyse de olgumuzda bütün olası infeksiyöz ajanlara yönelik serolojik testler negatif olarak saptanmıştır.

Kikuchi-Fujimoto hastalığında en sık klinik prezentasyon; önceden iyi olan genç bir kadında ortaya çıkan, ateş ve LAP şeklidir (7). Ateş %30-50 hastada primer semptomdur. Ateş tipik olarak düşük derecelidir ve bir hafta civarında devam eder. Nadiren bir aya kadar uzayabilir. Sistemik semptomlar ateş ve LAP'a eşlik eder (16). Olgumuzda da ateş primer semptom olup, üç hafta süreyle düşük derecede devam etmiş ve buna servikal LAP eşlik etmiştir. Seyrek olarak ektranodal tutulumlu hastalarda gece terlemesi, kusma, mide bulantısı, kilo kaybı ve diyare gibi olgumuzda saptamadığımız bulgularla da karşılaşılabilir. Kikuchi-Fujimoto hastalığında sporadik olarak görülen diğer değişik semptom ve fiziksel bulgular; titreme, myalji, artralji, göğüs ve karın ağrısı, splenomegali ve abdominal LAP ile birlikte olabilecek hepatomegalidir (7). Rubella veya ilaç nedenli erüpsiyonlara benzeyen geçici deri döküntüleri de görülebilmektedir. Yüzde eritem, eritematöz papül, plak, nodül, ülser, polimorfik ışık erüpsiyonları, lökositoklastik vaskülit ve oral ülseri içeren deri manifestasyonları %40'a kadar hastada tanımlanmıştır (1,6,7,9).

Lenf nodu tutulumu genellikle servikaldir (17). Bu tutulum daha çok posterior servikal ve ünilateral (7). Daha geniş nod tutulumu veya diğer taraf nodların tutulumu da görülebilir. Lenf nodları genellikle fazla büyümemiştir ve çapları 1-2 cm arasındadır. Daha büyük olanlara da rastlanmaktadır (17). Tipik olarak sert, düzgün, hareketli, ve ayırıcıdır. Nodal genişleme sık olarak akut veya devamlı ağrı ile birlikte olabilir (18,19). Bizim olgumuzda da servikal lenfadenopati gözlenmiş olup sol ünilateral, 1 cm çaplı, mobil, sert ve ağrılı olarak saptanmıştır.

Lenf nodu histolojisi, genellikle ateş ve lenfadenopati ile seyreden infeksiyöz hastalıklardan ayırt ettirir (6,7). Ancak SLE'nin ayırımı bu yolla yapılamaz. Histolojik tanıda SLE, HSV lenfadeniti ve lenfoma (Hodgkin veya non-Hodgkin) ayırt edilmelidir. SLE'de hematoksilen cisimcikler ve plazma hücreleri ayırt edici iken, HSV lenfadenitinde mononükleer hücre ve nötrofillerin; lenfomada ise nötrofil, nekroz ve Reed-Sternberg hücrelerinin varlığı ayırıcı tanıda önem kazanır (17). Olgumuzda da eksizyonel biyopsi materyalinin incelenmesi sonucu histopatolojik olarak tanı konulabilmiş, ayrıca serolojik tetkiklerde infeksiyöz nedenler ile SLE olasılığı da ekarte edilerek tanıya destek sağlanmıştır.

Gelişmemiş ya da gelişmekte olan ülkelerde halen önemli bir sağlık sorunu olarak devam eden tüberküloz ülkemizde de sık görülen bir hastalıktır. Ülkemizde tüberküloz halen sebebi bilinmeyen LAP ve lenfomanın ayırıcı tanısında göz önüne alınması gereken hastalıkların başında gelmektedir. Tüberküloz lenfadenit %27.5 oranıyla akciğer dışı tüberkülozun en sık görülen formu olup, yerleşim yeri sıklıkla servikal lenf nodları olmaktadır (20). Bu nedenle, özellikle servikal LAP ile seyreden Kikuchi-Fujimoto hastalığının ayırıcı tanısında tüberküloz lenfadenopati mutlaka düşünülmeli ve lenf nodu biyopsisinden yapılan patolojik inceleme ile ayırıcı tanıya gidilmelidir.

Japonya'da yapılan bir çalışmada Kikuchi-Fujimoto hastalığı bulunanların çoğunluğunda laboratuvar incelemelerde normal kan değerleri saptanmasına rağmen (7), %20-32'sinde genellikle tabloya lökopeni eşlik etmektedir (8). Atipik lenfositler hastaların %25'inde görülmüş olup (17), daha az sıklıkta trombositopeni, pansitopeni, kronik hastalık anemisine rastlanmıştır (1,21). Ayrıca bu hastalarda sedimantasyon hızına da bakılmış olup, %70'inde eritrosit sedimantasyon hızının, 60 mm/saat'in üzerinde olduğu bildirilmiştir (18). Bunlardan başka nonspesifik bulgular olarak karaciğer fonksiyon testlerinde ve serum laktat seviyesinde anormallikler tespit edilmiştir (19). Serolojik çalışmalarda; ANA, RF ve diğer lupus belirteçleri genellikle negatiftir (7). Bir yayına göre tanımlanmış geçici anti-DNA ve anti-ribonükleer protein yükseklikleri olabileceği bildirilmiştir (8). Olgumuzda laboratuvar tetkikleri irdelendiğinde, lökopeni, nötropeni ve relatif lenfositoz, sedimantasyon yüksekliği, serum transaminaz değerlerinde yükseklik dikkati çeken anormal bulgulardır. Ayrıca infeksiyöz nedenlere ve SLE'ye yönelik olarak yapılan testler de negatif olarak belirlenmiştir.

Yurdumuzdan da, özellikle servikal LAP ve ateş yakınmalarıyla başvuran ve lenf nodu biyopsisinden patolojik inceleme ile tanı konulmuş giderek artan sayıda olgular bildirilmektedir (22-28). Bu nadir görülen, benign hastalığın akla getirilemediği ve uygun tanısız yaklaşımın sağlanamayarak gözden kaçırılan ve spontan iyileşen Kikuchi-Fujimoto hastalığı olgularının bulunma olasılığı yüksek gibi görünmektedir.

Kikuchi-Fujimoto hastalığında halen etkin bir tedavi bulunmamıştır. Bu hastalarda bulgu ve semptomlar genellikle 1-4 ay arasında ortaya çıkmaktadır. 108 hastanın dahil edildiği bir çalışmada takip edilen 64 hastanın 59'unun (%92); otuz iki aylık gözlem sonucunda, sağ ve sağlıklı oldukları belirtilmiştir (7). Ciddi ve devamlı semptomları olan bir grup hasta ise kortikosteroid ile tedavi edilmiş ve yüz güldürücü sonuçlar elde edilmiştir (29). Kikuchi-Fujimoto hastalığı bulunanlar, klinik düzeldenmeden birkaç yıl sonrasına değin, düzenli olarak takip

edilmelidir. Çünkü bu hastalarda daha sonrasında SLE oluşabilir veya Kikuchi-Fujimoto hastalığı tekrar edip, yıllarca sürebilir (11,21). Olgumuzda da semptomlar hafif düzeyde ve geçici olduğu için herhangi bir medikal tedavi verilmemiş, spontan düzelmeyi takiben hasta, düzenli olarak izlenmek kaydıyla taburcu edilmiştir.

Sonuç olarak, servikal LAP'ın eşlik ettiği nedeni bilinmeyen ateş olgularında, benign bir lenf nodu hastalığı olup nadir görülen Kikuchi-Fujimoto hastalığının da akla getirilmesi ve tanısal yaklaşım olarak mutlaka lenf nodu biyopsisi uygulanmasının yararlı olacağı kanısındayız.

Kaynaklar

1. Yen A, Fearneyhough P, Raimer SS, Hudnall SD. EBV-associated Kikuchi's disease with cutaneous manifestations. *J Am Acad Dermatol* 1997; 36(2 Pt 2): 342-6
2. Huh J, Kang GH, Gong G, et al. Kaposi's sarcoma-associated herpesvirus in Kikuchi's disease. *Hum Pathol* 1998; 29: 1091-6
3. Yufu Y, Matsumoto M, Miyamura T, Nishimura J, Nawata H, Ohshima K. Parvovirus B19-associated haemophagocytic syndrome with lymphadenopathy resembling histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease). *Br J Haematol* 1997; 96: 868-71
4. Chiu CF, Chow KC, Lin TY, Tsai MH, Shih CM, Chen LM. Virus infection in patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis in Taiwan. Detection of Epstein-Barr virus, type I human T-cell lymphotropic virus, and parvovirus B19. *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 774-81
5. Hudnall SD. Kikuchi-Fujimoto disease. Is Epstein-Barr virus the culprit? *Am J Clin Pathol* 2000; 113: 761-4
6. Tsang WY, Chan JK, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis: a morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 219-31
7. Dorfman RF, Berry GJ. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol* 1988; 5: 329-45
8. Asano S, Akaie Y, Jinnouchi H, Muramatsu T, Wakasa H. Necrotizing lymphadenitis: a review of clinicopathological, immunohistochemical and ultrastructural studies. *Hematol Oncol* 1990; 8: 251-60
9. Parappil A, Rifaath AA, Doi SA, Pathan E, Surrin SK. Pyrexia of unknown origin: Kikuchi-Fujimoto disease. *Clin Infect Dis* 2004; 39(1): 138-43
10. Dorfman RF, Warnke R. Lymphadenopathy simulating the malignant lymphomas. *Hum Pathol* 1974; 5: 519-50
11. Nieman RB. Diagnosis of Kikuchi's disease. *Lancet* 1990; 335: 295
12. Kung IT, Ng WF, Yuen RW, Chan JK. Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. Diagnosis by fine needle aspiration. *Acta Cytol* 1990; 34: 323-8
13. Tsang WY, Chan JK. Fine-needle aspiration cytologic diagnosis of Kikuchi's lymphadenitis. *Am J Clin Pathol* 1994; 102: 454-8
14. Mannara GM, Boccatto P, Rinaldo A, La Rosa F, Ferlito A. Kikuchi-Fujimoto's disease diagnosed by fine needle aspiration biopsy. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 1999; 61: 367-71
15. Tsang WY, Chan JKC, Ng CS. Kikuchi's lymphadenitis. A morphological analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol* 1994; 18: 219-31
16. Kuo T. Cutaneous manifestation of Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis. *Am J Surg Pathol* 1990; 14: 872-6
17. Kuo TT. Kikuchi's disease. A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol* 1995; 19:798-809
18. Norris AH, Krasinskas AM, Salhany KE, Gluckman SJ. Kikuchi-Fujimoto disease: a benign cause of fever and lymphadenopathy. *Am J Med* 1996; 101:401-5
19. Bailey EM, Klein NC, Cunha BA. Kikuchi's disease with liver dysfunction presenting as fever of unknown origin. *Lancet* 1989; 2: 986
20. Uzaslan Kunt E. *Akciğer ve Akciğer Dışı Organ Tüberkülozları*. Cilt 3. Bursa: Uludağ Üniversitesi Basımevi, 1999: 243
21. Smith KG, Becker GJ, Busmanis I. Recurrent Kikuchi's disease. *Lancet* 1992; 340:124
22. Aşardağ E, Akalın T, Büyük S, Ağan M, Oruç N, Çağman K, Gulle A. Kikuchi-Fujimoto hastalığı: Bir vaka bildirisi. *Klimik Derg* 2002; 15: 62-6
23. Küçükaya RD, Doğan Ö, Yenerel MN, Hacıhanefioğlu A, Turgut M, Nalçacı M, Dinçol G. Nadir rastlanan bir lenfadenomegali nedeni: Kikuchi-Fujimoto hastalığı. *Tip Fak Mecm (İstanbul)* 2001; 64(1-2): 97-101
24. Akpolat N, Yahşi S, Günel Aİ. Kikuchi-Fujimoto hastalığı: olgu sunumu. *Türk Klin Tıp Bilimleri* 2002; 22: 510-3
25. Erdamar B, Süoğlu Y, Sunay T, Ağan M, Şirin M. Kikuchi-Fujimoto hastalığı: olgu sunumu. *Çukurova Üniv Tıp Fak Derg* 1999; 24: 107-9
26. Karaman E, Öktem F, Yüksel S, Banitahmaseb A, Acıoğlu E, Uygun N. Kikuchi-Fujimoto hastalığı: olgu sunumu. *Turk Arch Otolaryngol* 2003; 41: 220-3
27. Kılıç G, Yücel ÖT, Üner A. Seyrek görülen bir patoloji: Kikuchi-Fujimoto hastalığı. *Turk Arch Otolaryngol* 2003; 41: 100-3
28. Doğan Ö, Aktan M, Yücel S. Kikuchi-Fujimoto hastalığı: olgu sunumu. *Türk Patol Derg* 1999; 15: 84
29. Jang YJ, Park KH, Seok HJ. Management of Kikuchi's disease using glucocorticoid. *J Laryngol Otolaryngol* 2000; 114: 709-11

KLİMİK DERGİSİ YAYIN KURALLARI

1. Klimik Dergisi, Klinik Mikrobiyoloji ve İnfeksiyon Hastalıkları (Klimik) Derneğinin yayın organıdır.
2. Dergide ilgili alanlardaki özgün araştırma, vaka takdimi, derleme, okuyucu mektupları ve haberler yayımlanır.
3. Derginin dili Türkçe'dir. Yabancı yazarların İngilizce yazılarına da yer verilebilir.
4. Metnin dergide yer alabilmesi için Dernek Yönetim Kurulu'nun seçtiği Yayın Kurulu'nca uygun görülmesi gerekir. Yayın Kurulu yayın kurallarına uymayan metinleri yayımlamamaya veya düzeltilmek için yazarlarına geri göndermeye yetkilidir.
5. Dergi, Uluslararası Tıbbi Editörler Kurulu'nca hazırlanan "Biyomedikal dergilere teslim edilecek metinlerde aranan ortak özellikler" in üçüncü (1988) baskısındaki kurallara uygun olarak hazırlanmamış yayın metinlerini kabul etmez. Metinler teslim edilmeden önce bu kuralların yayımlandığı *British Medical Journal* 1988; 296:401-5 veya *Annals of Internal Medicine* 1988; 108: 258-265'e bakılmalıdır (Bu kuralların çevirisi, *Literatür* [Tıp Dünyasından Seçmeler] dergisinde Mart 1989, cilt 9, sayı 58, sayfa 165-170'te yayımlanmıştır).
6. Yayımlanması istenen metnin dayandığı çalışma, daha önce başka bir yerde yayımlanmamış ya da yayımlanmak üzere teslim edilmiş ve kabul edilmiş olmamalıdır. Özet biçiminde yayımlanmış bir ön bildirinin bitmiş biçimine yer verilebilir.
7. Metnin uzunluğu özgün araştırmalar için 10, vaka takdimleri için 4, derlemeler için 12, okuyucu mektupları için 1 daktilo sayfasını geçmemelidir.
8. Metni oluşturan her bölüm, çift aralıklı olarak daktilo edilmeli ve aşağıdaki sıraya uyularak yeni bir sayfaya başlanmalıdır: Başlık sayfası, özet ve anahtar sözcükler, ana metin, teşekkür (istenirse), kaynaklar, tablolar (her tablo başlık ve dipnotlarıyla birlikte ayrı bir sayfaya yazılmalıdır), resim altyazıları.
9. Özet ve anahtar sözcükler bölümünde, Türkçe özet gibi 150 sözcükten uzun olmayan bir de İngilizce özet (summary) bulunmalıdır.
10. Ana metin, özgün araştırma tipindeki bir makalede "giriş, yöntemler, sonuçlar, irdeleme"; vaka takdiminde ise "giriş, vaka(lar), irdeleme" bölümlerine ayrılmalıdır. Derleme ve başyazıların bölümleri için Yayın Kurulu'nun da uygun gördüğü düzenlemeler yapılabilir. Bunun için dergide yayımlanmış benzer yazılara bakılmalıdır.
11. Kaynaklara ana metinde ilk geçtikleri sıraya göre art arda numara verilmelidir. Kaynaklar ana metin içinde, tablolarda ve alt yazılarda Arap rakamlarıyla ayrıcağında gösterilmelidir.
12. Kaynaklar arasındaki dergi adları *Index Medicus*'ta kullanılan stile göre kısaltılmalıdır. *Index Medicus*'ta bulunamayan dergi adları kısaltılmadan yazılmalıdır.
13. Kaynakların yazılışında aşağıdaki örneklerle uyulmalıdır:

Dergiler:

(1) Standard dergi makalesi (altı veya daha az yazar varsa hepsini yazınız; yedi veya daha çoksa yalnız ilk üçünü yazıp et al. [ve ark.] ekleyiniz):

You CH, Lee KY, Chey RY, Menguy R. Electrogastrographic study of patients with unexplained nausea, bloating and vomiting. *Gastroenterology* 1980; 79: 311-4

(2) Yazarı verilmemiş:

Anonymous. Coffee drinking and cancer of the pancreas [Editorial]. *Br Med J* 1981; 283: 628

(3) Dergi eki:

Frumin AM, Nussbaum J, Esposito M. Functional asplenia Demonstration of splenic activity by bone marrow scan [Abstract]. *Blood* 1979; 54 (Suppl 1): 26a

(4) Her sayısı birinci sayfa ile başlayan dergi:

Seaman WB. The case of the pancreatic pseudocyst. *Hosp Pract* 1981; 16 (sep): 24-5

Kitaplar ve diğer monografiler:

(5) Kişi olarak yazar(lar):

Eisen HN. Immunology: an introduction to molecular and cellular principles of the immune response. 5th ed. New York: Harper and Row, 1974: 406

(6) Bir kitabın bölümü:

Weinstein L, Swartz MN. Pathogenic properties of invading microorganisms. In: Sodeman WA Jr, Sodeman WA, eds. *Pathologic physiology: mechanisms of disease*. Philadelphia: WB Saunders, 1974:457-72

14. Resimler çoğu kez 127x173 mm boyutlarında olan ancak 203x257 mm'den büyük olmayan kaliteli parlak bir kağıda basılmalıdır. Renkli resimler ancak yazar ayrı bir ücret öderse yayımlanabilir.
15. Yayımlanması istenen metinler, şekil ve tablolar da içinde olmak üzere iki eksiksiz kopya olarak kalın bir zarf içinde bir üst yazıyla birlikte Yazı İşleri Müdürlüğü'ne teslim edilmelidir.
16. Metinde yayımlanmasından vazgeçilebilecek bir tablo vb. gibi bir ek bölüm varsa yazar, gönderdiği üst yazıda Yayın Kurulu'na gerektiğinde bu bölümü çıkarma ayrıcalığını tanyabilir. Ana metne, ilgilenenlerin, bu bölümü yazardan isteyebileceklerine ilişkin bir dipnot konabilir.
17. İlişikteki üst yazıda telif hakkının dergiye bırakılacağı açıklanmalı ve metnin tüm yazarlarca okunduğunu ve onaylandığını belirten bir tümce bulunmalıdır.
18. Teslim edilen metne, yayımlanmış şekil vb. gereçlerin yeniden basılabilmesi, tanınabilecek kişilerin resimlerinin veya duyarlı kişisel bilgilerinin kullanılabilmesi ve katkılarından dolayı kişilerin adlarının belirtilebilmesi için alınmış izinler de eklenmelidir.
19. Yazarlar teslim ettikleri her şeyin bir kopyasını saklamalıdır.
20. Teslim edilmiş bir metnin tümünün veya bir bölümünün başka bir yerde yayımlanması söz konusu olursa Yazı İşleri Müdürlüğü'ne bilgi verilmesi zorunludur.
21. Yayımlanan yazıların sorumluluğu yazarlarına aittir.
22. Yayımlanan yazılar için ayrı baskı verilmez.
23. Yayımlanması kabul edilmeyen metinler geri verilmez.