



T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEDAVİ GEREKTİREN İNFANTİL HEMANJİOMLU
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Hüsnü MARAŞLI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Can ACIPAYAM

KAHRAMANMARAŞ
2020



T.C
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

**TEDAVİ GEREKTİREN İNFANTİL HEMANJİOMLU
OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ**

TIPTA UZMANLIK TEZİ
Dr. Hüsnü MARAŞLI

DANIŞMAN
Doç. Dr. Can ACIPAYAM

KAHRAMANMARAŞ
2020

TEŞEKKÜR

“ Tedavi Gerektiren İnfantil Hemanjiomlu Olguların Değerlendirilmesi” başlıklı tezimin baştan sona her aşamasında büyük emeği olan ve uzmanlık eğitimim boyunca her türlü yardım ve desteğini benden esirgemeyen, moral ve motivasyonumu her daim yüksek tutmam için elinden geleni yapan, saygı duyduğum ve değer verdiğim, çok kıymetli hocam Doç. Dr. Can ACIPAYAM’a sonsuz teşekkür eder, şükran ve minnetlerimi sunarım.

Tıp fakültesi eğitimim sırasında tanıştığım, bana bir arkadaş gibi her türlü konuda, her türlü desteği veren, tecrübelerini benimle paylaşan, çocuk sağlığı ve hastalıkları branşını seçmemde büyük payı olan değerli büyüğüm ve hocam Doç. Dr. Mehmet Yaşar ÖZKARS’a çok teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyiminden yararlandığım, destek ve yardımını gördüğüm Prof. Dr. Fatih TEMİZ’e, Prof. Dr. Cengiz DİLBER’e, Doç. Dr. Sadık YURTTUTAN’a, Dr. Öğr. Üyesi Hatice GÜNEŞ’e, Dr. Öğr. Üyesi Sevcan İPEK’e, Dr. Öğr. Üyesi Ufuk Utku GÜLLÜ’ye, Dr. Öğr. Üyesi Serpil DİNÇER’e, Dr. Öğr. Üyesi Ahmet Gökhan GÜLER’e ve Dr. Öğr. Üyesi Ali Erdal KARAKAYA’ya çok teşekkür ederim.

Tezimi yazarken hastaların verilerini toplamamda yardımcı olan tüm hekim arkadaşlarıma ve sekreterimiz Uğur ALIÇ’a, tezimi yazarken bana desteği olan Dr. Mustafa ÇOBANUŞAĞI ve Opr. Dr. Veli ÇETİNASLAN’a çok teşekkür ederim.

Oğlumun tedavisinde ve takibinde emeği olan tüm hocalarıma, hekim arkadaşlarıma, hemşire arkadaşlarıma, sekreter ve personel arkadaşlarıma can-ı gönülden teşekkürü bir borç bilirim.

Hekimlik eğitimimi alırken her türlü yardım ve desteğini benden esirgemeyen, bugünlere gelmemde büyük katkıları olan başta annem ve babam olmak üzere kıymetli aileme, sevgili eşim Hacer’e ve varlığıyla mutluluk kaynağımız olan biricik oğlum Talha’ya, birlikte çalıştığım tüm hekim ve çalışma arkadaşlarıma sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Hüsnü MARAŞLI
Kahramanmaraş 2020

TEDAVİ GEREKTİREN İNFANTİL HEMANJİOMLU OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

(Tıpta Uzmanlık Tezi)

Dr.Hüsnü MARAŞLI

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
HAZİRAN-2020

ÖZET

Amaç: İnfantil hemanjiyomlar bebeklerde en sık görülen iyi huylu vasküler tümörlerdir. Hastalığın tedavisinde çeşitli medikal tedaviler kullanılmaktadır. Çalışmamızda infantil hemanjiyomlu hastalarda propranolol tedavisinin etkinliğini değerlendirmek amaçlanmıştır.

Gereç ve yöntem: Çalışmamıza Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde 2015 eylül-2019 eylül tarihleri arasında yaş aralığı 0-24 ay arasında olan ve propranolol tedavisi alan infantil hemanjiyomlu hastalar dahil edildi. Tedavi öncesi kardiyolojik açıdan muayeneleri yapılan hastaların demografik özellikleri, antropometrik ölçümleri, hemanjiomlarının özellikleri, kan tetkikleri ve radyolojik görüntülemeleri değerlendirildi. Hastalara propranolol 1-2 mg/kg/gün olarak iki dozda verildi. Hastaların tedavi öncesi ve tedavinin 6. ayında hemanjiom aktivite skoru, ultrasonografik görüntülemeleri ve fotoğrafik değerlendirmeleri yapıldı. Ailelerin tedavi ile ilgili gözlemleri sorgulandı.

Bulgular: Çalışmaya infantil hemanjiomlu 236 hastadan tedavi gerektiren 85 hasta alındı. Hastaların 20'si erkek, 65'i kızdı. Hastalarda tedaviye başlama yaşı ortalama $7,2\pm 5,9$ ay (median 5 ay) idi. Hastaların %84,7'si miad doğum olup, %80,0'i 2500 gr ve üzeri kiloda doğmuştu. Hemanjiomların %23,5'i multiple, %76,5'i tekti. En sık tutulan bölgeler, sırasıyla baş-boyun (%42,4) ve ekstremiteler-gövde (%34,1) idi. Vakalarımızda hemanjiomların %42,4'ü yüzeysel, %22,4'ü derin ve %35,3'ü karma tipteydi. Hastaların %7,1'inde hipotiroidi saptandı. Hastaların %32,9'unda kozmetik problem, %5,9'unda ülserasyon, %5,9'unda kanama ve %5,9'unda da diğer komplikasyonlar görüldü. Ortalama propranolol tedavisi $8,3\pm 4,6$ ay verildi. Hastalardan 2 kişide solunum sıkıntısı, 1 kişide hipoglisemi ve 1 kişide hipotansiyon şeklinde ilaç

yan etkisi görüldü. Ortalama tedavi öncesi ultrasonografi alanı $209,7 \pm 207,5$ mm² iken, tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalarak $105,1 \pm 145,7$ mm²'ye düşmüştür ($p < 0,001$). Benzer şekilde ortalama hemanjiom aktivite skoru tedavi öncesi $3,8 \pm 0,9$ iken, tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalarak $1,3 \pm 0,8$ 'e düşmüştür ($p < 0,001$). Hastaların infantil hemanjiomlarında tedavi ile fotoğrafik olarak belirgin şekilde farkedilen iyileşme gözlendi ve ailelerin %82'si de tedavi sonucundan memnundu.

Sonuç: Çalışmamızda; infantil hemanjiyom tedavisinde kullanılan propranolol tedavisinin fotoğrafik değerlendirme, ultrasonografi verileri ve hemanjiom aktivite skoru değerlendirmesine göre etkili bir tedavi seçeneği olduğu sonucuna varılmıştır.

Anahtar kelimeler: İnfant, hemanjiom, propranolol, hemanjiom aktivite skoru, ultrasonografi

Sayfa Adedi: 103

Danışman: Doç. Dr. Can ACIPAYAM

**EVALUATION OF CASES WITH INFANTILE HEMANGIOMA REQUIRING
TREATMENT**

(Speciality Thesis in Medicine)

Hüsnü MARAŞLI, MD.

KAHRAMANMARAS SUTCU IMAM UNIVERSITY

MEDICAL FACULTY

JUNE -2020

ABSTRACT

Aim: Infantile hemangiomas are the most common benign vascular tumors of infants. Various medical treatments are used in the treatment of the disease. In our study, we aimed to evaluate the effectiveness of propranolol therapy in patients with infantile hemangioma.

Material & Method: Our study, included patients with infantile hemangioma who were between 0-24 months of age and received propranolol treatment between september 2015 and september 2019 at Kahramanmaraş Sütçü İmam University School of Medicine, Department of Pediatric Hematology and Oncology. Gender, ages, anthropometric measurements, features of hemangiomas, blood tests and radiological imaging of the patients who underwent cardiological evaluation before treatment were evaluated. Propranolol was given to the patients in two doses, 1-2 mg/ kg/ day. Hemangioma activity score, ultrasonographic imaging and photographic evaluations were performed before treatment and at the 6th month of treatment. The observations of the families regarding the treatment were questioned.

Results: 85 patients requiring treatment from 236 patients with infantile hemangioma were included in the study. 20 patients were boys and 65 patients were girls. The average age of starting treatment was 7.2 ± 5.9 months. 84.7% of patients were term births, 80.0% of them were born at a weight of 2500 gr and above. 76.5% of hemangiomas were single, 23.5% were multiple. The most frequently affected areas were head and neck (42.4%) and limb-trunk (34.1%), respectively. 42.4% of hemangiomas were superficial, 22.4% deep, and 35.3% mixed-type. Hypothyroidism was detected in 7.1% of patients. Cosmetic problems were observed in 32.9% of the cases, ulceration in 5.9% and bleeding in 5.9%. Average propranolol treatment was

given 8.3 ± 4.6 months. Drug side effects were observed in 2 of our patients as respiratory distress, 1 in hypoglycaemia and 1 in hypotension. While the mean pre-treatment ultrasonography field was 209.7 ± 207.5 mm², it decreased statistically significantly after treatment and decreased to 105.1 ± 145.7 mm² ($p < 0.001$). Similarly, while the average hemangioma activity score was 3.8 ± 0.9 before treatment, it decreased statistically significantly after treatment and decreased to 1.3 ± 0.8 ($p < 0.001$). Significantly noticeable improvement in the infantile hemangiomas of patients was observed with treatment and 82% of the families were satisfied with the treatment result.

Conclusion: In our study; it has been concluded that propranolol therapy used in the treatment of infantile hemangioma can be used as an effective treatment according to photographic evaluation, ultrasonography data and hemangioma activity score evaluation.

Key words: Infant, hemangioma, propranolol, hemangioma activity score, ultrasonography

Page Counts: 103

Advisor: Assoc. Prof. Dr. Can ACIPAYAM

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	v
İÇİNDEKİLER	vii
TABLolar DİZİNİ	x
RESİMLER DİZİNİ.....	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xiii
KISALTMALAR DİZİNİ	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 İnfantil Hemanjiomlar	3
2.2 Epidemiyoloji.....	4
2.3 Etiyoloji	4
2.4 Patogenez	5
2.5 Genetik Özellikler	6
2.6 Klinik Özellikler.....	6
2.7 Tanı.....	13
2.8 Eşlik Edebilen Sendromlar	14
2.8.1 PHACE sendromu	14
2.8.2 LUMBAR sendromu	15
2.9 İnfantil Hemanjiomlarda Komplikasyonlar	16
2.9.1 Ülserasyon.....	16
2.9.2 Görme kusuru	18
2.9.3 Hava yolu obstrüksiyonu	18
2.9.4 Kanama	20

2.9.5 Kozmetik problemler	20
2.9.6 Psikososyal problemler	22
2.9.7 Hipotiroidizm	22
2.9.8 İşitme kaybı.....	22
2.9.9 Kardiyak problemler	23
2.10 İnfantil Hemanjiomlarda Ayırıcı Tanı	23
2.10.1 Konjenital hemanjiyomlar.....	26
2.10.2 Tufted anjiyom	26
2.10.3 İğsi (Spindle) hücreli hemanjiom	27
2.10.4 Epitelioid hemanjiom.....	27
2.10.5 Piyojenik granülom (lobüler kapiller hemanjiom)	27
2.10.6 Kaposiform hemanjioendotelyoma.....	28
2.10.7 Retiform hemanjioendotelyoma	28
2.10.8 Papiller intralenfatik anjiyoendotelyoma (PILA).....	28
2.10.9 Kompozit hemanjioendotelyoma.....	29
2.10.10 Kaposi sarkoma	29
2.10.11 Anjiyosarkoma	30
2.10.12 Epitelioid hemanjioendotelyoma.....	30
2.11 İnfantil hemanjiomlarda tedavi yöntemleri.....	30
2.11.1 Steroidler.....	32
2.11.2 Beta blokerler	33
2.11.3 İnterferon ile tedavi.....	34
2.11.4 Vinkristin ile tedavi	35
2.11.5 İmiquimod (Imidazoquinoline %5)	35
2.11.6 Lazer tedavisi	36
2.11.7 Cerrahi tedavi	36
3. MATERYAL VE METOT	38

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	38
3.2 Hastaların Demografik Özellikleri	38
3.3 Hasta Takibi	38
3.4 Veri Analizi Ve İstatistiksel Yöntemler	41
4. BULGULAR	42
4.1. Hastaların propranolol tedavisi öncesi ve sonrasındaki fotoğraflık değerlendirmeleri:	52
5. TARTIŞMA	65
6. SONUÇLAR	69
7. EKLER DİZİNİ.....	71
8. KAYNAKLAR	72
9. EKLER	82
10. ÖZGEÇMİŞ	85

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1. Vasküler tümörlerin ISSVA sınıflandırması (45).....	24
Tablo 2. Resim 27'deki örneklere ait HAS skorlamaları (80)	40
Tablo 3. Olgularda Cinsiyet, Anne-Baba Akralılık Durumu.....	42
Tablo 4. Olguların Yaş, Doğum Haftası, Vücut ağırlığı, Boy ve Baş Çevresi Değerlerine Ait Tanımlayıcı Bilgiler	42
Tablo 5. Olguların Doğum Haftası ve Doğum Kilosuna Ait Sıklıklar	43
Tablo 6. Hemanjiom Sayısı ve Tutulum Yerleri	45
Tablo 7. Hastaların İnfantil Hemanjiomlarının Visseral Tutulum Varlığı	45
Tablo 8. Hemanjiom Sayısına Göre Tutulum Yerlerinin Karşılaştırılması	46
Tablo 9. Hemanjiomun Cilt Üzerindeki Dağılımı.....	46
Tablo 10. Hemanjiom Komplikasyonlarının Dağılımı	46
Tablo 11. Olguların Hemogram Parametre Değerlerine Ait Tanımlayıcı Bilgiler.....	48
Tablo 12. Olguların Biyokimya Parametre Değerlerine Ait Tanımlayıcı Bilgiler	49
Tablo 13. Olguların Hipotiroidi Sonuçlarına Ait Sıklıklar	49
Tablo 14. Olgulara Tedavide Verilen Propranolol Dozu ve Kesilme Zamanının Değerlendirilmesi	50
Tablo 15. Propranolole Bağlı Komplikasyon Durumu.....	50
Tablo 16. Olgulara Fotoğrafik Değerlendirme Yapılma Durumu.....	50
Tablo 17. Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası USG'de Lezyon Alanı ve HAS Skoru Değişimi	51

RESİMLER DİZİNİ

Resim 1. Çeşitli infantil hemanjiom örnekleri.	3
Resim 2. Sağ bukkal mukoza yerleşimli bir hemanjiom	4
Resim 3. Yüzeysel tipte infantil hemanjiom örnekleri.	7
Resim 4. Derin tipte infantil hemanjiom örnekleri.	7
Resim 5. Karma tipte infantil hemanjiom örnekleri	8
Resim 6. Baş yerleşimli hemanjiomlar.	8
Resim 7. Baş yerleşimli infantil hemanjiomlar.	9
Resim 8. Baş yerleşimli infantil hemanjiomlar.	9
Resim 9. Ekstremitelerde yerleşimli infantil hemanjiomlar.....	10
Resim 10. Ekstremitelerde yerleşimli infantil hemanjiomlar.....	10
Resim 11. Gövde yerleşimli infantil hemanjiomlar.....	11
Resim 12. Gövde yerleşimli infantil hemanjiomlar.....	11
Resim 13. Boyun sol tarafında derin hemanjiomu olan bir hastanın 2 farklı resmi.	13
Resim 14. Ülsere dev bir hemanjiom.....	17
Resim 15. Ülsere infantil hemanjiomlar.	17
Resim 16. Perioküler yerleşimli infantil hemanjiomlar.	18
Resim 17. Hırıltılı solunuma neden olan epiglot komşuluğunda bir hemanjiom.....	19
Resim 18. Uvula sağ tarafında gözlenen bir hemanjiom	19
Resim 19. Kozmetik sorun teşkil eden baş yerleşimli infantil hemanjiomlar.....	20
Resim 20. Kozmetik sorun teşkil eden nazal komşuluklu hemanjiomlar.	21
Resim 21. Kozmetik sorun teşkil eden dudak komşuluklu infantil hemanjiomlar.....	21
Resim 22. Sağ taraflı postaurikuler bir hemanjiom	22
Resim 23. Kavernöz hemanjiom örnekleri.....	23
Resim 24. Kapiller hemanjiomlar.....	24
Resim 25. Kasabach-merritt fenomeni ile ilişkili bir hemanjiom	25
Resim 26. Gövde yerleşimli dev hemanjiom.	31

Resim 27. HAS skorlaması için çeşitli infantil hemanjiom örnekleri.	39
Resim 28. Ense bölgesinde yerleşimli aynı hastaya ait infantil hemanjiom resimleri. .	53
Resim 29. Dudakta yerleşimli aynı hastaya ait infantil hemanjiom resimleri.	53
Resim 30. Gövdede yerleşimli aynı hastaya ait infantil hemanjiom resimleri.	54
Resim 31. Frontal bölge ve batın sol üst kadranda yerleşimli infantil hemanjiomlar. ...	54
Resim 32. Baş yerleşimli infantil hemanjiomlar	55
Resim 33. Yüz bölgesinde ve kolda yerleşimli infantil hemanjiomlar.	55
Resim 34. Göz kapağı ve batında yerleşimli infantil hemanjiomlar.	56
Resim 35. Baş ve kol yerleşimli infantil hemanjiomlar.	56
Resim 36. Ekstremitelerde yerleşim gösteren aynı hastaya ait farklı infantil hemanjiomlar.	57
Resim 37. Baş yerleşimli infantil hemanjiomlar.	57
Resim 38. Baş ve ekstremitelerde yerleşimli infantil hemanjiomlar.	58
Resim 39. Baş yerleşimli infantil hemanjiomlar.	58
Resim 40. Baş ve ekstremitelerde yerleşimli hemanjiomlar.	59
Resim 41. Gövde ve baş yerleşimli infantil hemanjiomlar.	60
Resim 42. Ekstremitelerde ve baş yerleşimli infantil hemanjiomlar.	61
Resim 43. Gövde ve başta yerleşim gösteren infantil hemanjiomlar.	61
Resim 44. Baş ve boyunda yerleşim gösteren aynı hastaya ait infantil hemanjiomlar. .	62
Resim 45. Aksillada yerleşimli infantil hemanjiom.	62
Resim 46. Sağ taraf bukkal mukozada yerleşimli infantil hemanjiom.	63
Resim 47. Boyun sol tarafında yerleşimli ağlamakla belirginleşen infantil hemanjiom.	63
Resim 48. Gövde yerleşimli 2 farklı hastaya ait infantil hemanjiomlar.	64
Resim 49. Baş ve ekstremitelerde yerleşimli aynı hastaya ait infantil hemanjiomlar.	64

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Olguların Yaş Dağılımına (ay) Ait Histogram Grafiği.....	43
Şekil 2. Olgulara Ait Doğum Haftası Sıklıklarını Gösteren Çubuk Grafik.....	44
Şekil 3. Olgulara Ait Doğum Kilosu Sıklıklarını Gösteren Çubuk Grafik	44
Şekil 4. Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası USG’de Lezyon Alanlarının Dağılımı	51
Şekil 5. Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası HAS Skorlarının Dağılımı	52



KISALTMALAR DİZİNİ

b-FGF	: Temel fibroblast büyüme faktörü
VEGF	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VEGFR	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü reseptörü
GLUT-1	: Glukoz taşıyıcı izoform 1
MMP-9	: Matris metaloproteinaz-9
PDL	: Darbeli boya lazer
HSS	: Hemangioma Severity Scale (Hemanjiom Şiddet Ölçeği)
HAS	: The Haemangioma Activity Score (Hemanjiom Aktivite Skoru)
USG	: Ultrasonografi
VEGF-A	: Vasküler endotelyal büyüme faktörü A
SDF-1- α	: Stromal derived factor-1 alpha
HIF-1- α	: Hypoxia-inducible factor 1-alpha
IGF-2	: İnsülin benzeri büyüme faktörü 2
ISSVA	: International Society For The Study Of Vascular Anomalies
PILA	: Papiller intralenfatik anjiyoendotelyoma
RICH	: Rapidly involuting congenital hemangioma
NICH	: Noninvoluting congenital hemangioma
ALHE	: Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia
Nd: YAG	: Neodymium-doped yttrium aluminum garnet
LANA	: The latency-associated nuclear antigen
FDA	: Food and Drug Administration
EMA	: European Medicines Agency
IL-10	: Interleukin 10
IL-12	: Interleukin 12
IL-18	: Interleukin 18

LP-PDL	: Long-pulse pulsed dye laser
EKO	: Ekokardiyografi
SPSS	: Statistical Package for the Social Sciences
cm	: Santimetre
gr	: Gram
PDA	: Patent Duktus Arteriozus
ASD	: Atrial Septal Defekt
VSD	: Ventriküler Septal Defekt
WBC	: White Blood Cell
mm³	: Milimetreküp
RBC	: Red Blood Cell
g/dl	: Gram/desilitre
HCT	: Hematokrit
MCV	: Mean Corpuscular Volume
fl	: Femtoliter
MCH	: Mean Corpuscular Hemoglobin
pg	: Pikogram
MCHC	: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration
RDW	: Red Cell Distribution Width
MPV	: Red Cell Distribution Width (Eritrosit dağılım genişliği)
Hb	: Hemoglobin
PLT	: Trombosit sayısı
mg/dl	: Miligram/desilitre
BUN	: Blood urea nitrogen
AST	: Aspartate transaminase (Aspartat transaminaz)
ALT	: Alanine transaminase

LDH	: Lactate dehydrogenase (Laktat Dehidrogenaz)
Na	: Sodyum
mmol/L	: Milimol/Litre
K	: Potasyum
Ca	: Kalsiyum
Mg	: Magnezyum
ng/dl	: Nanogram/desilitre
TSH	: Thyroid-stimulating hormone
mm²	: Milimetrekare
KBB	: Kulak Burun Boğaz
HASI	: Hemangioma Activity and Severity Index
IHReS	: Infantile Hemangioma Referral Score
VAS	: Visual analog scale

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Bebeklerde ve çocuklarda vasküler hastalıklar iki geniş kategoriye ayrılır: vasküler tümörler ve vasküler malformasyonlar. İnfantil hemanjiomlar en sık görülen vasküler tümör tipidir (1). Kızlarda, ikizlerde, erken doğmuş veya düşük doğum ağırlıklı bebeklerde ve beyaz yenidoğanlarda daha yaygındır. İnfantil hemanjiomların patogenezi henüz tam olarak tanımlanmamıştır (2). Bazı ciddi proliferatif infantil hemanjiom vakaları kanama, enfeksiyon, ülserasyon, dış kulak yolu tıkanıklığı ve hava yolu tıkanıklığı gibi fonksiyonel veya organik komplikasyonlara neden olabilir. Bazı hemanjiomlar yaşla birlikte kendiliğinden küçülebilse de, hastalık bölgesinde kalıcı yara izi, cilt gevşemesi ve diğer kalıcı sekellere neden olma olasılığı daha yüksektir (3). İnfantil hemanjiomlar derinliklerine göre yüzeysel, karışık veya derin alt tiplere ayrılır. Morfolojik alt tipler arasında lokalize, segmental veya belirsiz morfoloji bulunur (4).

Tipik bir infantil hemanjiom yaklaşık 2 haftalıkken ortaya çıkar ve 6-10 ay içinde hızla çoğalır. 7-10 yıl sonra kendiliğinden geriler. İnfantil hemanjiomların mevcut yönetim seçenekleri arasında aktif gözlem, tıbbi tedavi ve cerrahi müdahale bulunmaktadır. Tedavinin amacı kozmetik şekil bozukluklarını, psikososyal problemleri ve hayatı tehdit eden komplikasyonları önlemektir. İnfantil hemanjiomlar bireysel, hasta merkezli bir yaklaşımla yönetilmelidir. Genellikle 18 aya kadar komplike olmayan infantil hemanjiomlar gözlenebilir. Bununla birlikte infantil hemanjiomlar, kanama, ülserasyon, fonksiyonel işlev bozukluğu ve lezyonda gerileme olmaması gibi durumlarda tedavi edilmelidir (5). Tedavi seçenekleri çeşitlendirilebilir. Seçici olmayan bir beta bloker olan propranolol, tedavinin temel dayanağı haline gelmiştir. Beta blokerlerin öngörülen mekanizması vazokonstriksiyon ve anjiyojenik faktörlerin ekspresyonunun azalmasıdır. İnfantil hemanjiomlarda bir diğer yaygın tıbbi yaklaşım, özellikle beta-blokerler kontrendike olduğunda veya karmaşık infantil hemanjiomlar için oral kortikosteroid tedavisidir. İnfantil hemanjiomların diğer tıbbi tedavileri, interferon- α ve vinkristin dahil olmak üzere büyük ölçüde ikinci planda kalmıştır. Kapsamlı bir meta-analizde, infantil hemanjiomun tedavisinde darbeli boya lazer (PDL) tedavisinin etkinliği incelenmiştir. Cerrahi tedavi de infantil hemanjiomların tedavisindeki bir diğer seçenektir (5).

Klinisyenlerin hastalık şiddetini ve tedavi yanıtını değerlendirmelerine yardımcı olmak için iki sistem önerilmiştir. 2012 yılında oluşturulan Hemanjiom Şiddet Ölçeği

(HSS), hastaların tedavi ihtiyacını yönlendirmeye yardımcı olmak ve komplikasyon riski profiline göre alt gruplara ayrılması için oluşturulmuştur. Hemanjiom Aktivite Skoru (HAS) 2011 yılında geliştirilmiştir ve büyük ölçüde infantil hemanjiom lezyonlarının renk profillerine dayanmaktadır (4). Yapılan çalışmalarda propranololun tedavideki etkinliği belirlenirken fotoğrafik değerlendirmeler ve USG verileri ile değerlendirmeler de yapılmıştır (6, 7). İnfantil hemanjiomların takibinde fotoğrafik değerlendirme, HAS skoru ve USG verilerinin birlikte kullanıldığı çalışma literatürde görülmemiştir.

Çalışmada propranolol tedavisi alan infantil hemanjiomlu hastalarda propranololun tedavideki etkinliğini HAS skorları, USG verileri, fotoğrafik değerlendirmeler ve ailelerin memnuniyetleri ile objektif bir şekilde değerlendirmek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 İnfantil Hemanjiomlar

İnfantil hemanjiomlar sık görülürler, benign tümör olarak kabul edilirler ve görülme sıklığı %5-10 olarak bilinir. Yapılan araştırmalarda infanıl hemanjiomların %57'sinden fazlasının maksillofasiyal alana yerleştiği tespit edilmiştir. İnfanıl hemanjiomların beyaz ırkta daha fazla görüldüğü de tespit edilmiştir. Cinsiyet de infanıl hemanjiomların görülme sıklığını etkilemekte olup kız cinsiyette daha fazla görülmektedir. Lezyonlar doğumda soluk veya telenjektazi görünümünde olabilir ancak 8 aya kadar lezyonların proliferasyon olduğu görülür. Olguların çoğunda lezyonlar hafif ve gerileyici tarzda olup tedaviye bile gerek duyulmasa da bazı olgulardaki lezyonlar hayati risk teşkil etmekte, yüz gibi bölgelerde ülserasyonla seyredabilmektedir (8).

Derin hemanjiomlar yaşamın 2 ile 4. ayına kadar belirgin olmayabilir. İnfanıl hemanjiomlar genellikle baş ve boyun bölgesinde görülmekle beraber vücudun herhangi bir yerinde ciltte veya iç organlarda görülebilir. İnfanıl hemanjiomlar büyüme ve takiben gerileme eğiliminde olup 48 ay içerisinde yaklaşık %90 gerileme gösterir. İnfanıl hemanjiomlar literatürde çilek nevüs, kapiller hemanjiom, jüvenil hemanjiom ve kırmızı leke isimlerinde belirtilmiştir (5).

Resim 1 ve 2'de vücudun çeşitli yerlerinde yerleşim gösteren infanıl hemanjiom örnekleri verilmiştir.



Resim 1. Çeşitli infanıl hemanjiom örnekleri.

(a) sternum komşuluğunda bir hemanjiom); (b) burun üzerinde yerleşimli bir hemanjiom; (c) sağ omuzda yerleşimli bir hemanjiom; (d) el parmağında yerleşimli bir hemanjiom; (e) sağ kaş üzerinde yerleşimli bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 2. Sağ bukkal mukoza yerleşimli bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

2.2 Epidemiyoloji

İnfanstil hemanjiomlar bebeklerin %4-5 inde en sık görülen iyi huylu vasküler tümörlerdir. Genellikle doğumda bulunmazlar ve en sık 3-6 hafta arasındaki bebeklerde teşhis edilirler (9-11). İnfantil hemanjiomların risk faktörleri arasında çoğul gebelik, kız cinsiyet, prematürelilik, beyaz ırk, plasenta previa, preeklamsi, ileri anne yaşı sayılabilir (10, 12). Diğer risk faktörleri arasında tanısal amaçlı yapılan koryonik villus örnekleme, amniyosentez, fertilité ilişkili kullanılan ilaçlar, eritropoietin, makat geliş ve ilk doğum gösterilebilir (10).

2.3 Etiyoloji

İnfanstil hemanjiomların etiyojisi hakkında araştırmalar hala devam etmektedir. Öne sürülen birkaç teori bulunmaktadır. Etiyojide hipoksinin ana rolü oynadığı düşünülmektedir (5, 13). Araştırmalar prematürite, ilerlemiş yaştaki çoklu gebelikler ve 1500 gr altı düşük doğum ağırlığının infanstil hemanjiomlar için risk faktörleri arasında olduğunu göstermiştir (5, 12, 14). İnfantil hemanjiomun etiyojisinde tanımlanan bir

mutasyon olmamasına rağmen, genetik faktörlerin de etiyolojide rol aldığı düşünülmektedir (14).

2.4 Patogenez

İnfantil hemanjiomların patogenezini tam olarak anlayamamış olmasına rağmen histopatolojik ve hücre yüzey araştırmaları infantil hemanjiomun patogenezinin anlaşılması noktasında olumlu gelişmeler olarak öne çıkmıştır. Genetik faktörlerin infantil hemanjiom kalıtımında rolü olabileceği düşünülmektedir (12).

İnfantil hemanjiom patogenezini araştıran araştırmacılar multipotent kök hücrelerini ve plasental orijinli hücreleri içeren iki potansiyel hücre menşesi çizgisi tanımladı (14). Hemanjiom kök hücrelerinin dahil olduğu hemanjiom progenitör hücreleri proliferatif infantil hemanjiomda bulunur. Daha önce yapılan çalışmalarda hemanjiom kök hücreleri immün yetmezlikli farelere nakledildiğinde farelerde infantil hemanjiomdaki gibi GLUT-1 pozitif kanallar oluştuğu gözlenmiştir (14, 15).

Progenitör hücrelerden damarların de novo oluşumu olarak adlandırılan vaskülogenez ve önceden var olan damarların çoğalması veya göçü olarak adlandırılan anjiogenez infantil hemanjiomun patogenezinde rol almaktadır. İn vivo infantil hemanjiom hücreleri, endotel hücrelerini ve immatür vasküler belirteçleri eksprese eder (12).

Yapılan çalışmalarda proliferatif hemanjiom hastalarından örnekler alınmış ve doğum sonrası anjiyogenez için gerekli olan hipoksi kaynaklı faktör düzeyleri araştırılmıştır. VEGF-A ve MMP-9 kanda ölçülmüş ve SDF-1- α , MMP-9, VEGF-A ve HIF-1- α doku kesitlerinde ölçülmüş. Neticede proliferatif hemanjiomlu çocuklarda tüm faktörlerin aslında artmış olduğu anlaşılmıştır. Ayrıca, östrojenin, hemanjiomlarda bulunan endotel progenitör hücrelerini arttırmak için in vitro hipoksi ile sinerjistik olarak etki ettiği bulunmuştur (5, 16).

GLUT-1 (glukoz transporter 1) infantil hemanjiomun önemli bir belirteçidir. Bu belirteç, infantil hemanjiomun vasküler malformasyon, hemanjiyoendotelyoma veya piyojenik granüloma gibi diğer vasküler yapılardan ayırt edilmesine yardımcı olur (5, 17). GLUT-1 yüksek afiniteli bir glukoz taşıyıcı ve hipoksi sensörüdür (5, 17). North ve arkadaşları GLUT-1'in ayrıca plasental koryonik villusla da eksprese edildiğini ve

infantil hemanjiom için plasenta kökenli olduğunu gösterdi (18). İnsülin benzeri büyüme faktörü 2 (IGF-2) proliferatif faz sırasında yüksek miktarlarda ve invloüsyon sırasında düşük miktarlarda eksprese edilen bir diğer belirteçtir (19). IGF-2'nin GLUT1 ekspresyon seviyelerini arttırdığı gösterilmiştir (5).

Carlos Lopez Gutierrez ve ark. (20) yaptığı bir çalışmada infantil hemanjiomlu bebeklerin annelerinin ve infantil hemanjiomu olmayan bebeklerin annelerinin plasenta incelemeleri karşılaştırıldığında infantil hemanjiomu olan bebeklerin annelerinin plasentalarında patolojik değişiklik belirgin şekilde farkedilmiş ve bu durum da plasenta ve infantil hemanjiom arasındaki ilişkiyi ortaya koymuştur.

Yapılan bir çalışmada serum basic fibroblastic growth factor (b-FGF) seviyeleri infantil hemanjiomlu olgularda yüksek bulunmuştur (21).

2.5 Genetik Özellikler

İnfantil hemanjiomlar genetik geçiş gösterebilir. Nadiren kromozom 5 anormalliğinden kaynaklanır ve otozomal dominant geçiş gösterir (11, 22). Yapılan geniş kapsamlı bir çalışmada infantil hemanjiom kalıtımının otozomal dominant ve maternal geçişli olduğu üzerine öneriler olmakla birlikte infantil hemanjiom kalıtımının açıklığa kavuşabilmesi için yeni genetik çalışmalar yapılması gerektiği üzerinde durulmuştur (23).

2.6 Klinik Özellikler

İnfantil hemanjiomların çoğu doğumda yoktur ancak cildin soluk renkte olması, telenjektazi ve hipopigmentasyon gibi prekürsör lezyonlar sıklıkla görülür. Bu lezyonlar kapiller malformasyonlar ve doğum travmasına sekonder oluşan lezyonlarla karıştırılabilir (11).

İnfantil hemanjiomlar dermiste yüzeysel, subkutan dokuda derin veya bunların bileşimi olarak kombine şekilde veya visseral organlarda bulunabilir. Kombine yerleşimli infantil hemanjiomlar sık görülürler. İnfantil hemanjiomlar genelde baş ve boyunda bulunmalarına rağmen vücudun değişik kısımlarında bulunabilirler (11).

Resim 3'ten Resim 12'ye kadar çeşitli tip ve yerleşimde infantil hemanjiom örnekleri verilmiştir.



Resim 3. Yüzeysel tipte infantil hemanjiom örnekleri. **(a)** sağ alt dudak komşuluğunda bir hemanjiom; **(b)** Lomber bölgede bir hemanjiom; **(c)** sırt orta hatta bir hemanjiom; **(d)** sağ kolda bir hemanjiom; **(e)** sağ bacakta bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 4. Derin tipte infantil hemanjiom örnekleri. **(a)** ense komşuluğunda bir hemanjiom; **(b)** sırt bölgesinde torakolomber yerleşimli bir hemanjiom; **(c)** sol supraklavikuler yerleşimli bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 5. Karma tipte infantil hemanjiom örnekleri. (a) kolda yerleşimli bir hemanjiom; (b) sol bacakta yerleşimli bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 6. Baş yerleşimli hemanjiomlar. (a) sol temporal bölgede yerleşimli bir hemanjiom; (b) sol frontal bölgede yerleşimli bir hemanjiom; (c) sağ frontotemporal bölgede yerleşimli bir hemanjiom; (d) sağ parietal bölgede yerleşimli bir hemanjiom; (e) sağ maksiller bölgede yerleşimli bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 7. Baş yerleşimli infantil hemanjiomlar. (a) sol frontoparietal yerleşimli bir hemanjiom; (b) saçlı deride bir hemanjiom; (c) sağ postaurikuler bir hemanjiom; (d) sağ parietal yerleşimli bir hemanjiom; (e) sağ yanakta bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 8. Baş yerleşimli infantil hemanjiomlar. (a) sağ taraf ensede yerleşimli bir hemanjiom; (b) sol temporoparietal yerleşimli bir hemanjiom; (c) sağ taraf dudak komşuluğunda bir hemanjiom; (d) sağ yanak, sağ göz ve sağ dudak komşuluğunda hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 9. Ekstremitelerde yerleşimli infantil hemanjiomlar. (a) sağ ayakta yerleşimli bir hemanjiom; (b) sağ kolda yerleşimli bir hemanjiom; (c) sol bacakta yerleşimli bir hemanjiom; (d) Kolda yerleşimli bir hemanjiom; (e) sağ kolda yerleşimli bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 10. Ekstremitelerde yerleşimli infantil hemanjiomlar. (a) sol ayak baş parmağında yerleşimli bir hemanjiom; (b) bacakta yerleşimli bir hemanjiom; (c) sol ayak 5.parmakta yerleşimli bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 11. Gövde yerleşimli infantil hemanjiomlar. (a) karın bölgesinde yerleşimli bir hemanjiom; (b),(d) sırt bölgesinde yerleşimli hemanjiom örnekleri; (c),(e) batın sol üst kadranda yerleşimli hemanjiom örnekleri (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 12. Gövde yerleşimli infantil hemanjiomlar. (a),(b),(c),(d) toraks duvarında yerleşimli hemanjiom örnekleri; (e) sağ skapula komşuluğunda bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

İnfanfil hemanjiomlar proliferasyon evresi, büyümenin durduğu plato evresi ve büyümenin gerilediği involüsyon evresi olmak üzere 3 evrede ele alınır. İnfantil hemanjiomlar doğumdan sonra hızlı proliferasyon evresinin ardından 3-7 yıl süren yavaş involüsyon fazına girerler (24).

İnfanfil hemanjiomların proliferatif fazda deri görünümü koyu kırmızıdır, serttir ve hafif sıcaktır. Daha sonra lezyonun rengi açılır, daha yumuşak bir hal alır ve sıcaklığı azalır. İnvölüsyon süreci birkaç yıl sürebilir ve involüsyon başladığında büyüme nadirdir (11). Büyüme hormonu kullanan hastalarda involüsyon fazından sonra yeniden büyüme saptanmıştır (25). Daha fazla çalışmada hemanjiom hücrelerinde büyüme hormonu reseptörleri bulunmuştur, bu durum hemanjiom büyümesinin etiolojisi konusundaki araştırmalara faydalı olabilir. İnfantil hemanjiomların involüsyon fazından sonra ciltte kalıcı telenjektazi, kalıcı yüzeysel komponent ve cilt fazlalığı gibi patolojik cilt bulguları gözlenebilir (11).

Yüzeysel tipteki infanfil hemanjiomlar pürüzsüz veya hafif lobule tipte yüzeysel yapıya sahiptirler ve parlak kırmızı renktedirler. Derin tipteki infanfil hemanjiomların rengi komşu doku rengiyle aynıdır veya hafif mavi renktedir, sert tümör yapısı vardır, bazen yüzeylelerinde ince telenjektaziler de olabilir. Derin hemanjiomlar genellikle yüzeysel hemanjiomlardan birkaç hafta sonra görünür ve daha uzun sürede çoğalırlar. Kombine (karışık) tipteki hemanjiomlar yüzeysel hemanjiomun rengine ve derin hemanjiomun hacmine sahip olabilir, bu iki tip hemanjiomun özelliklerini sergileyebilirler (26).

İnfanfil hemanjiomlar anatomik konfigürasyonlarına göre lokalize, segmental, multifokal ve tanımlanamayan infanfil hemanjiomlar şeklinde de sınıflandırılmıştır. Lokalize infanfil hemanjiomlar tek odak noktasından kaynaklanırlar, ayrıık lezyonlardır. Segmental infanfil hemanjiomlar muhtemelen nöroektodermal plaklarla belirlenen bölgeleri kapsayan, genellikle plak benzeri daha büyük lezyonlardır. Tanımlanamayan infanfil hemanjiomlar lokalize veya segmental infanfil hemanjiom sınıfına dahil edilemezler. Multifokal infanfil hemanjiomlarda birden fazla lokalize infanfil hemanjiom vardır ve bu sayı 5 i geçerse hepatik hemanjiomun olabileceği akla gelmelidir. Segmental infanfil hemanjiomlar ekstrakutanöz manifestasyonlarla ilişkili olabilir (10).

2.7 Tanı

İnfanıl hemanjiom tanısı büyük ölçüde öykü, klinik prezentasyon ve fizik muayeneye dayanır. Biyopsi kesin tanıya götürebilir ancak çoğu zaman biyopsi ihtiyacı olmaz (5). Görüntüleme her zaman gerekli olmayabilir. Ultrasonografi görüntüleme yöntemlerinden biridir. Teşhis belirsiz olduğunda, kapsamlı değerlendirilmesi gerektiğinde, infanıl hemanjiom olası bir PHACE veya LUMBAR sendrom belirteci olduğunda veya tedaviye yanıtın izlenmesi gerektiğinde görüntüleme gerekli olabilir. Manyetik rezonans görüntüleme lezyonun boyutunu göstermede ultrasonografiden daha iyidir (10). Manyetik rezonans görüntüleme, derin hemanjiomlarda tercih edilebilir. Kranial hemanjiomlarda ve visseral hemanjiomlarda görüntüleme yöntemlerinden faydalanılabilir. Hastaların tanısında ve ayırıcı tanısında laboratuvar parametrelerinden de faydalanılır.

Resim 13’de ağlamakla beliren derin tipte bir hemanjiom gösterilmiştir.



Resim 13. Boyun sol tarafında derin hemanjiomu olan bir hastanın 2 farklı resmi. (a),(b) ağlamakla belirgin bir hal alan hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

2.8 Eşlik Edebilen Sendromlar

Hemanjiomlar her ne kadar bir deri hastalığı olarak karşımıza çıksada küçük bir grupta yapısal anormallik olabilir ve cerrahi işlem gereksinimi doğurabilir. Bu grup anatomik bir bölgeyi kapsayan segmental hemanjiomlarla birliktelik gösterir. İnfantil hemanjiomlar öncelikli olarak yüzü ve daha az ölçüde ventral gövde ve ekstremiteleri içerdiği PHACE sendromu ve alt gövdeyle ilişkili anomalilerin olduğu LUMBAR sendromu olarak iki grupta incelenebilir (27).

2.8.1 PHACE sendromu

Büyük yüz hemanjiomları, merkezi sinir sistemi malformasyonlarıyla, özellikle Dandy-Walker posterior fossa malformasyonlarıyla ilişkilendirmiş olabilir. PHACE kısaltması, arka fossa beyin malformasyonlarını, yüzün hemanjiomlarını (tipik olarak büyük ve segmental), arteriyel anomalileri, kardiyak anomalileri, aort koarktasyonunu ve göz anormalliklerini ifade eder. Sternal clefting veya supraumbilical raphe gibi ventral gelişimsel kusurlar mevcut olduğunda bu birlikteliğe “PHACES” denir. PHACE Sendromunun nedeni bilinmemektedir. İnfantil hemanjiomda olduğu gibi kızlarda daha sık görülür. Prematürel PHACE’ye karşı koruyucu olmamakla birlikte bir risk faktörü de değildir (27).

PHACE'li hastaların yaklaşık %90'ında 1'den fazla ekstrakutanöz manifestasyon vardır; ancak, çoğu PHACE kısaltması tarafından belirtilen bulguların hepsine sahip değildir. Havayolu hemanjiomları, PHACE sendromunun hayatı tehdit edici bir komplikasyonu olabilir. Yapılan bir çalışmada PHACE sendromu nedeniyle takip edilen olguların %52 sinde havayolu hemanjiomu saptanmıştır. Bu nedenle solunum şikayeti olan tüm PHACE Sendromlu hastalara laringoskopi ve bronkoskopi ile değerlendirme yapılması önerilmektedir (28). Serebrovasküler değişiklikler, PHACE'nin en yaygın ekstraktanöz tezahürüdür. Bulgular tipik olarak infantil hemanjiomla ipsilateraldir (29). PHACE Sendromu ile görülen aort koarktasyonu belirgindir. Transvers aortanın uzun segmentte daralması valvüler tutulum olmaksızın sıklıkla görülür. İntrakardiyak defektler, sıklıkla da ventriküler septal defektler görülür ve müdahale genelde gerektirmezler (27, 30).

Arteriyopati ve akut inme riski PHACE Sendromu ile ilişkilidirler. PHACE Sendromlu olgularda birkaç inme vakası bildirilmiş olmakla beraber PHACE Sendromunda kesin arteriyel inme riski bilinmemektedir (31).

2.8.2 LUMBAR sendromu

1986'da Goldberg ve arkadaşları sonunda LUMBAR sendromu olarak bilinen benzersiz bir anormallik kombinasyonuna sahip beş bebekten bahsetti. Bu vakalarda sakral hemanjiom, imperfore anüs, anal fistül, renal anomali, anormal genital yapı (bifid skrotum dahil), kemik deformitesi ve lipomeningomyelosel vardı. O zamanlar, bu anomaliler arasında bir ilişki kurulamamıştı (32).

2006 yılında Girard ve arkadaşları bu sendromun karakteristik bulgularını vurgulamak için PELVİS sendromu kısaltmasını önerdi, buna göre;

- Perineal hemanjiom,
- Dış genital malformasyonlar,
- Lipomyelomeningosel,
- Vezikorenal anormallikler,
- İmperfore anüs ve
- Skin tag PELVİS sendromuna eşlik ediyordu (33).

2007 yılında Stockman ve arkadaşları perineal hemanjiomlarda SACRAL kısaltmasını önerdi, buna göre;

- Spinal disrafizm,
- Anogenital anomaliler,
- Kutanöz anomaliler,
- Renal ve ürolojik anomaliler ve
- Lumbosakral bölgeyle ilişkili anjiomlar SACRAL sendromuna eşlik ediyordu (34).

Son yapılan çalışmalarda yeni bir teşhis terimi olan “LUMBAR” sendromu (alt vücut infantil hemanjiomu ve diğer cilt defektleri, ürogenital anomaliler ve ülserasyon, miyelopati, kemik deformasyonları, anorektal malformasyonlar, arteriyel anomaliler ve böbrek anomalileri) benimsenmiştir. Yapılan çalışmalarda hemanjiomların segmental olduğu kaydedildi (32).

LUMBAR sendromunun patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır. İnfantil hemanjiomun tek bir endotel hücresindeki somatik mutasyonlardan kaynaklandığında dair kanıtların olması LUMBAR sendromun genetik mozaizm ile ilişkisini düşündürmektedir (32).

2.9 İnfantil Hemanjiomlarda Komplikasyonlar

İnfantil hemanjiomların olası komplikasyonları arasında kalıcı şekil bozukluğu, ülserasyon, skar, kanama, solunum yolu tıkanıklığı, konjestif kalp yetmezliği ve ölüm yer almaktadır. Ağız, yüz, burun, göz, lumbosakral bölge ve genital bölgelerdeki hemanjiomlar ülserasyon gelişme ihtimali ve fonksiyonel bozukluk açısından yüksek risk altındadır (35).

2.9.1 Ülserasyon

İnfantil hemanjiomlardaki ülserasyonun patogenezi hala tam olarak açıklanamamıştır. Travma ve sürtünmeden kaynaklanan iskemi ve nekrozun, fazla oksijenize kan desteğiyle hızlı büyüyen hemanjiomun ülserasyona sebep olabileceği düşünülmektedir. Dudaklardaki, boyundaki, bebek bezi alanındaki, genital bölgedeki hemanjiomlar ve segmental infantil hemanjiomlar ile büyük infantil hemanjiomlar daha yüksek ülserasyon riskine sahiptir. Ülserasyon kaynaklı ortaya çıkan ağrı uyku bozukluğuna, dudaktaki lezyonlardan dolayı oluşan ağrı beslenme güçlüğüne, genital yerleşimli lezyonlardan dolayı oluşan ağrı da idrar çıkarma ve dışkılamada sorunlara neden olabilir. Ülserasyon ve erozyonlar sekonder bakteriyel enfeksiyon riskini artırır (36).

Resim 14 ve Resim 15’ te ülserasyonun eşlik ettiği infantil hemanjiom örnekleri verilmiştir.



Resim 14. Ülsere dev bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 15. Ülsere infantil hemanjiomlar. (a) sağ periorbital yerleşimli ülsere bir hemanjiom; (b) batın orta hatta yerleşimli ülsere bir hemanjiom; (c) sağ aksillada yerleşimli ülsere bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

2.9.2 Görme kusuru

İnfanstil hemanjiomda görme kusuru da bir diğer korkulan durumdur. En sık görülen komplikasyon ambliyopidir (36). Perioküler infanstil hemanjiomda ambliyopi riskinin %43-76 arasında olduğu bildirilmiştir (37).

Resim 16’da periorbital yerleşimli infanstil hemanjiom örnekleri verilmiştir.



Resim 16. Perioküler yerleşimli infanstil hemanjiomlar. (a) sol göz kapağı üzerinde bir hemanjiom; (b) sol göz nazal komşuluğunda bir hemanjiom; (c) sağ periorbital yerleşimli bir hemanjiom; (d) sol göz lateral komşulukta bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

2.9.3 Hava yolu obstrüksiyonu

Segmental yüz hemanjiomları için önerilen dört anatomik patern (S1-S4) mevcuttur. S1 segmenti lateral alın, anterior temporal kafa derisi ve lateral frontal kafa derisinden oluşur. S2 ve S3 segmentleri sırasıyla maksiller ve mandibular çıkıntılara karşılık gelirken, S4 segment medial frontal kafa derisi, burun köprüsü, nazal uç, ala ve philtrumunu kapsar. “Sakal alanı” (S3 segmenti: preauriküler alan, mandibula, çene, alt dudak ve ön boyun) bölgesindeki infanstil hemanjiomun tanınması, hava yolu hemanjiomu riskinin yüksek olması sebebiyle önemlidir (36). Sakal alanı bölgesindeki

bilateral prezentasyon ile birden fazla görülen infantil hemanjiomlar hava yolu hemanjiomu riskini artırmaktadır (36).

Kısık sesle ağlama, inspirasyon ve ekspirasyon sırasında duyulan stridor, gürültülü solunum subglottik hemanjiomların klasik belirtileridir. Bu lezyonların çoğu bronkoskopi esnasında kazara saptanmaktadır. Bu nedenle kutanöz infantil hemanjiomu olmaksızın solunum belirtileri olan olgularda otolaringolojik değerlendirme yapılması gerekmektedir (36).

Resim 17 ve Resim 18'de havayolunda yerleşim gösteren infantil hemanjiom örnekleri verilmiştir.



Resim 17. Hırıltılı solunuma neden olan epiglot komşuluğunda bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 18. Uvula sağ tarafında gözlenen bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

2.9.4 Kanama

İnfanfil hemanjiomlarda bir diğer istenmeyen problem de kanamadır. Ülserasyona sekonder kanama da olabilir.

Gastrointestinal kanama infanfil hemanjiomun nadir görülen bir komplikasyonudur. Gastrointestinal kanama ile ilişkili kutanöz hemanjiomun segmental paterni, alt gastrointestinal sistemin segmental infanfil hemanjiomunu akla getirmelidir (38).

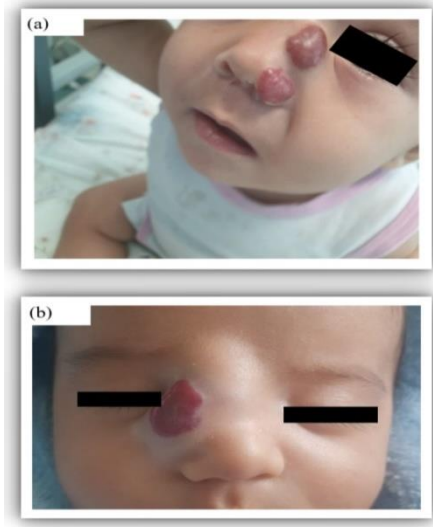
2.9.5 Kozmetik problemler

İnfanfil hemanjiomlarda gözlenen bir diğer durum şekil bozukluğu olmasıdır. Etkin tedaviyle bu durum azaltılabilir veya tamamen giderilebilir. Ülserasyon ve diğer durumlar gibi estetik sorunlar da tedavi edilen infanfil hemanjiomların en yaygın nedenlerindendir (36). Göğüs bölgesindeki infanfil hemanjiomun meme bezi gelişimini de etkileyebileceği, memede hipoplaziye neden olarak şekil bozukluğuna neden olabileceği unutulmamalıdır (39).

Resim 19, Resim 20 ve Resim 21’de kozmetik sorun teşkil eden infanfil hemanjiom örnekleri verilmiştir.



Resim 19. Kozmetik sorun teşkil eden baş yerleşimli infanfil hemanjiomlar. **(a)** sağ taraf frontal bölgede bir hemanjiom; **(b)** sol yanakta bir hemanjiom; **(c)** sağ maksiller bölgede bir hemanjiom; **(d)** sağ yüz yarımını büyük ölçüde kaplayan bir hemanjiom; **(e)** sağ temporal, aurikuler, periorbital yerleşimli hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 20. Kozmetik sorun teşkil eden nazal komşuluklu hemanjiomlar. (a) burun sol tarafında yerleşimli 2 adet hemanjiom; (b) sağ nazal-periorbital yerleşimli bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 21. Kozmetik sorun teşkil eden dudak komşuluklu infantil hemanjiomlar. (a) üst dudağın sağ tarafını büyük ölçüde kaplayan bir hemanjiom; (b) üst dudakta bir hemanjiom; (c) alt dudağı tutmuş belirgin bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

2.9.6 Psikososyal problemler

Yüz gibi estetik bölgelerde yerleşim gösteren ve tedavi almamış çocuklar sosyal açıdan olumsuz etkilenir, tedavi alan olgular sosyal beceri açısından daha iyi düzeydedirler. Bu durum da psikolojik açıdan infantil hemanjiomların istenmeyen etkilerinin üzerinde durulmasını gerektirir (40).

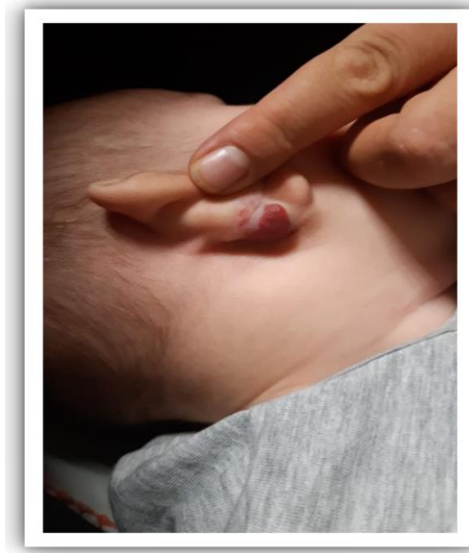
2.9.7 Hipotiroidizm

İnfantil hemanjiyomlara hipotiroidizm eşlik edebilir. Tüketim hipotiroidizmi, fazla miktarda tiroid hormonu inaktive edici tip 3 iyodotironin deiodinaz enzimi üreten masif infantil hemanjiomlara bağlı bir durumdur (41).

2.9.8 İşitme kaybı

Kulağı tutan hemanjiomlar dış işitsel kanalı tıkayabilir, otitis eksterna ile sonuçlanabilir veya işitsel iletimde sonuçta konuşmada gecikmeye neden olabilecek bir azalmaya neden olabilir (42).

Resim 22’de kulak kepçesinde yerleşimli bir hemanjiom örneği verilmiştir.



Resim 22. Sağ taraflı postaurikuler bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

2.9.9 Kardiyak problemler

Hemanjiomlar kalpte nadiren görülen tümörlerdendir. Genelde yapılan otopside, kalp ameliyatında ve diğer klinik değerlendirmelerde saptanabilirler. Zaman zaman valvüler bozukluk, aritmi, koroner arter tıkanması ve diğer kardiyak problemlerle karşımıza çıkabilirler (43). Yüksek çıkış kalp yetmezliği, genellikle hepatik hemanjiomlar gibi yüksek akımlı tümörlerle ilgilidir ve hayatı tehdit eden bir komplikasyondur (36).

2.10 İnfantil Hemanjiomlarda Ayırıcı Tanı

İnfantil hemanjiomlar bebeklik döneminde en sık görülen iyi huylu vasküler tümörlerdir ancak diğer birçok vasküler anomaliyi taklit edebilir. Bir çok vakada lezyonun görünümü, başlangıç zamanı, büyüme paterni ve diğer infantil hemanjiom bulgularının olması doğru tanının konulmasını sağlar (44).

Resim 23 ve Resim 24'de çeşitli infantil hemanjiom örnekleri verilmiştir.



Resim 23. Kavernöz hemanjiom örnekleri. (a) sol kulak komşuluğunda yerleşimli bir kavernöz hemanjiom; (b) sağ periorbital yerleşimli bir kavernöz hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

Vasküler anomalileri ayırt etmek için lezyonunun vasküler malformasyon mu, vasküler tümör mü olduğunu anlamak önem taşır. Vasküler tümörler endotel hücre proliferasyonu ile oluşur, vasküler malformasyonlar ise embriyogenez esnasında normal dönüş hızına sahip anormal damarsal oluşumlardan meydana gelir (44).



Resim 24. Kapiller hemanjiomlar. (a) frontal bölge orta kesimde yerleşimi bir hemanjiom; (b) sağ yanakta yerleşimli bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

Vasküler anomaliler için ISSVA (International Society For The Study Of Vascular Anomalies) sınıflandırması yapılmıştır. Buna göre vasküler anomaliler vasküler tümörler ve vasküler malformasyonlar olarak ikiye ayrılmıştır (Tablo 1) (45).

Tablo 1. Vasküler tümörlerin ISSVA sınıflandırması (45).

Vasküler Tümörler
Benign Vasküler Tümörler
İnfanstil hemanjiom
Konjenital hemanjiom
Tufted anjiyom
İğsi (Spindle) hücreli hemanjiom
Epitelioid hemanjiom
Piyojenik granülom (lobüler kapiller hemanjiom olarak da bilinir)
Diğerleri
Lokal Agresif Veya Borderline Vasküler Tümörler
Kaposiform hemanjioendotelyoma
Retiform hemanjioendotelyoma
Papiller intralenfatik anjiyoendotelyoma (PILA), Dabska tümörü
Kompozit hemanjioendotelyoma
Kaposi sarkoma
Diğerleri
Malign Vasküler Tümörler
Anjiyosarkoma
Epitelioid hemanjioendotelyoma
Diğerleri

ISSVA sınıflamasına göre vasküler malformasyonlar da kendi aralarında sınıflara ayrılmıştır. Vasküler malformasyonlar arasında kapiller, venöz, lenfatik, arteriyovenöz malformasyonlar ve arteriyovenöz fistül yer alır. Bu malformasyonlar kendi aralarında birliktelik gösterebilirler ve kendi aralarında alt gruplara ayrılabilirler. Bu malformasyonlara bazı anomaliler eşlik edebilir. Bu anomaliler arasında klippel-trenaunay sendromu, parkes weber sendromu, servelle-martorell sendromu, sturge-weber sendromu, maffucci sendromu, CLOVES sendromu, proteus sendromu, bannayan-riley-ruvalcaba sendromu ve CLAPO sendromu gibi diğer bazı anomaliler ve sendromlar yer alır (45).

Kasabach-Merritt fenomeni, spesifik vasküler tümörler, kaposiform hemanjiyom ve tufted anjiyom ile ilişkili nadir bir tüketim koagülopatisidir (Resim 25). Kasabach-Merritt fenomeni derin trombositopeni, hipofibrinojenemi, yüksek fibrin yıkım ürünleri ve hızlı tümör büyümesi ile karakterizedir ve hayati tehdit oluşturabilir. Şiddetli semptomatik anemi de mevcut olabilir. Hızlı tanı ve tedavi ile Kasabach-Merritt fenomeni tedavi edilebilir ve vasküler tümörlerin gerilediği gösterilmiştir (46).



Resim 25. Kasabach-merritt fenomeni ile ilişkili bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

2.10.1 Konjenital hemanjiyomlar

Konjenital hemanjiomlar tamamen doğumda bulunan hemanjiomlardır. Hızla gerileyen konjenital hemanjiom (RICH) ve gerilemeyen konjenital hemanjiom (NICH) olarak olası iki tipi vardır (47). Konjenital hemanjiomlar soliterdir, merkezi soluktur, periferik soluk haleler vardır, kalın telenjektaziler eşlik edebilir. Daha çok ekstremiteleri tutarlar. Erkek ve kız cinsiyete göre sıklığı değişmez. RICH doğumdan hemen sonra görülür ve 1 yaşına kadar geriler. İlaç tedavisinin involüsyonu hızlandırdığı gözlenmemiştir. İnvölüsyondan sonra dokudan görülen atrofi rekonstrüksiyon gerektirebilir. NICH'ler farmakolojik tedaviyi içermeyen veya yanıt vermeyen stabil lezyonlardır. NICH şekil bozukluğuna ve psikososyal morbiditeye neden olursa, rezekt edilebilir. Alternatif olarak, lezyonun rengi darbeli boya lazeri ve/veya skleroterapi ile iyileştirilebilir. Konjenital hemanjiomların tanısında ultrasonografi ve manyetik rezonans görüntüleme yol göstericidir (48). Konjenital hemanjiomlar doğumda gözlenebilirken infantil hemanjiomlar doğumda tam gelişmemiştir veya gözlenemezler (47).

2.10.2 Tufted anjiyom

Tufted anjiyom nadir görülen, benign anjiyomatöz bir durumdur. Nagakawa anjiyoblastomu olarak da bilinir. Her iki cinsiyeti eşit şekilde etkiler. Lezyonlar genellikle 1-5 yaş arasında ortaya çıkar. Bazen lezyonlar doğumda bulunabilir. Yetişkinlerde veya yaşlılıkta nadiren gelişebilirler. Tufted anjiyomun kısmi spontan gerilemesi olabilir, ancak tam düzelme oldukça nadir görülür (49).

Klinik olarak lezyonlar eritemli papüller plaklar ve nodüller ile karakterize edilir. En sık tutulan bölgeler boyun, üst gövde ve ekstremitelerin proksimal kısımlarıdır. Kasabach-Merrit fenomeni, trombositlerin vasküler yapıda tutulması ve trombositopenik koagülopatiye yakalanması ile karakterizedir. Kasabach-Merrit fenomeni peteşi ve ekimoza neden olur ve tufted anjiyomun nadir görülen bir komplikasyonudur (49).

Tufted anjiyom için kullanılan çeşitli tedaviler arasında güçlü topikal steroidler, sistemik steroidler, interferon alfa, tam cerrahi eksizyon, kriyocerrahi, radyoterapi ve darbeli boya lazeri (pulsed dye laser) bulunur (49).

2.10.3 İğsi (Spindle) hücreli hemanjiom

İğsi hücreli hemanjiom, çocuklarda ve genç erişkinlerde daha sık görülen, iyi huylu, vasküler bir lezyondur. Sıklığını cinsiyet farklılığı etkilemez. Çoğunlukla distal ekstremitelerin dermiş ve subkutan dokusunda görülür. Ağrılı olabilen tek nodül veya bazen çok sayıda nodül şeklinde görülür. Nodüllerin çapları 0,5-2,5 cm arasında değişir. Nodüller ten renginde veya mavimsi renktedir ve sert kıvamlıdır. Yavaş büyüme eğilimindedirler. Multipl lezyonlar Maffucci sendromu ile ilişkilidir. İğsi hücreli hemanjiomun standart tedavisi lokal eksizyondur ve bu tedavide rekürrens riski yüksektir. Skleroterapi de tedavide kullanılabilen bir seçenektir (50).

2.10.4 Epitelioid hemanjiom

Diğer adıyla ALHE (eozinofilinin eşlik ettiği anjiolenfoid hiperplazi) olarak bilinen epitelioid hemanjiom nadir görülen, etiyojisi bilinmeyen, vasküloproliferatif bir hastalıktır. Bu hastalık genellikle orta yaştaki erişkinlerde kafa ve boyun bölgesinde ayrıık veya toplu halde papüller, plaklar ve nodüller şeklinde ortaya çıkabilir. Benign bir hastalık olmasına rağmen tedavi sonrası kozmetik sorunlar ve rekürrens görülebilir (51).

Sistemik / intralezyonel steroid tedavisi, radyoterapi ve kimyasal tedavi dahil olmak üzere değişik tedavi yöntemleri kullanılmıştır. Cerrahi eksizyon en yaygın kabul gören tedavi seçeneği olmaya devam etmektedir (52).

2.10.5 Piyojenik granülom (lobüler kapiller hemanjiom)

Piyojenik granülom, ciltte veya ağız boşluğunda sıkça oluşan ve travma ile ilişkili polipoid bir hemanjiyom şeklidir (53). Bu lezyonlar genellikle genç kadınların yaşamlarının ikinci dekadında görülür. Etiyolojide kadınlardaki hormonal aktivitenin vasküler etkisi düşünülmektedir. Piyojenik granüloma genellikle hemorajiktir. Pedinküllü veya pedinkülsüz bir zemin üzerinde küçük, kırmızı eritematöz papüller şeklinde ortaya çıkan, pürüzsüz veya lobulasyonlu bir egzofitik lezyondur. Lezyonun rengi lezyonun yaşına bağlı olarak pembeden kırmızıya, kırmızıdan mora değişik renkte olabilir. Eksizyonel cerrahi tercih edilen tedavi olmasına rağmen, Nd: YAG lazer, flaş lamba darbeleri boya lazeri, kriyoşirürji, etanol veya kortikosteroid enjeksiyonu ve sodyum tetradeçil sülfat skleroterapi kullanımı gibi bazı tedavi yöntemleri mevcuttur (54).

2.10.6 Kaposiform hemanjiyodotelyoma

Kaposiform hemanjiyodotelyoma, öncelikle yenidoğanlarda ve çocuklarda görülen nadir, lokal agresif/borderline bir vasküler tümördür. Kaposiform hemanjiyodotelyoma zaman zaman Kasabach-Merritt fenomeni ile ilişkilidir ve kötü bir klinik prognoza sahip olma eğilimindedir. Tufted anjiyom ve kaposiform hemanjiyodotelyomanın histolojik özellikleri benzerlik gösterebilir. Tufted anjiyomlar daha iyi huyludurlar ve görülme lokalizasyonları kaposiform hemanjiyodotelyoma ile benzerlik gösterebilir. Kaposiform hemanjiyodotelyomanın diğer histolojik ayırıcı tanıları, infantil hemanjiom, konjenital hemanjiom, iğsi hücreli hemanjiom, verrüköz malformasyon / hemanjiom ve kaposi sarkomudur. Bir zamanlar rezeksiyon kaposiform hemanjiyodotelyomanın kesin tedavisi olarak düşünülmüştür ancak lezyonun boyutu nedeniyle tam olarak çıkarılamama durumundan dolayı kaposiform hemanjiyodotelyomalı hastalarda tekli veya çoklu kemoterapi tedavisi uygulanmıştır. Sirolimusun da komplike ve karışık kaposiform hemanjiyodotelyomalı olguların tedavisinde kullanıldığı bildirilmiştir (55).

2.10.7 Retiform hemanjiyodotelyoma

Retiform hemanjiyodotelyoma ilk olarak 1994 yılında, en sık genç yetişkinlerin ekstremitelerinde ortaya çıkan, düşük dereceli anjiyosarkomun kendine özgü bir formu olarak tanımlandı. Retiform hemanjiyodotelyoma genellikle tek bir deri plağı veya deri altı nodülü şeklinde görülür, asemptomatik olabilir veya lokal sorun oluşturabilir. Karakteristik histomorfolojik özellikleri rete testisine benzeyen retiform bir düzende düzenlenmiş arborize kan damarlarının proliferasyonunu içerir. Retiform hemanjiyodotelyoma sitolojik atipi ve yüksek mitotik oranlardan yoksun olmasıyla anjiyosarkomlardan ayrılır. Retiform hemanjiyodotelyoma yavaş büyür ve sıklıkla tekrarlar, nadiren metastaz yapar. Retiform hemanjiyodotelyoma tedavisinde geniş cerrahi eksizyon en uygun tedavi yöntemidir. Radyasyon tedavisi de diğer bir tedavi seçeneğidir (56).

2.10.8 Papiller intralenfatik anjiyodotelyoma (PILA)

Dabska tümörü olarak da adlandırılan PILA, lenfatik vasküler orijinli çok nadir bir neoplazmdir. Önceden var olan bir lenfatik veya vasküler lezyondan kaynaklanan,

yavaş büyüyen, soliter, asemptomatik, viyolensel yama ya da nodül şeklinde görülür. Yumuşak doku ve kemiği de invaze edebilir. PILA baş, boyun, gövde ve ekstremitelerin deri ve yüzeysel yumuşak dokularında görülebilir. PILA'nın dil, dalak, kemik, kas ve testiste ortaya çıktığı da bildirilmiştir. Tipik olarak çocuklarda ve genç erişkinlerde görülen PILA yaşlıları da etkileyebilir (57).

2.10.9 Kompozit hemanjiyodotelyoma

Kompozit hemanjiyodotelyomalar, benign, düşük dereceli malign ve malign vasküler bileşenlerin kompleks karışımı ile karakterize olan, nadir vasküler neoplazmlardır. Hem yetişkinleri hem de çocukları etkileyebilirler ve çoğunlukla dermiste ve ekstremitelerin alt kesimlerinde uzun süredir devam eden lezyonlar olarak bilinirler, ancak ağız boşluğu, böbrek ve dalak gibi iç organlar da dahil olmak üzere diğer bölgelerde de görülme sıklığı artan şekilde bildirilmiştir. Bunlarda genellikle yüksek lokal nüks oranı mevcuttur. Bu tümörlerde nadiren lenf nodu ve uzak metastaz bildirilmiş olup, ölüm bildirilmemiştir. Geniş morfolojik spektrum nedeniyle tanınması zor olabilir, ancak doğru tanı ve doğru tedavi için kesin tanı çok önemlidir. Bu tümörlerin nadir olması nedeniyle iyi bir tedavi yaklaşımı henüz oluşturulmamış olmakla beraber, geniş eksizyon ve yakın takip gerektirirler (58).

2.10.10 Kaposi sarkoma

Kaposi sarkoma, bugün HIV ile yaşayan insanların en yaygın neoplazmidir. Sahraaltı Afrika'da kaposi sarkoma, genel olarak erkeklerde en yaygın kanserler arasındadır. Kaposi sarkoma ile ilişkili herpes virüsü veya insan herpes virüsü 8 ile enfekte olmuş, bağışıklık sistemi zayıflamış herhangi bir kişi (yaşlılar, endemik bölgelerdeki çocuklar ve nakil alıcıları) risk altındadır. Kaposi sarkoma tanısı biyopside viral protein LANA'nın saptanmasına dayanır. Kaposi sarkoma vakalarının tümü aynı değildir, bu nedenle aynı tedaviye cevap vermeyebilirler. Standart kaposi sarkoma tedavisi 20 yılda değişmedi, yeni tedavi seçenekleri üzerinde çalışılmaktadır. Doksil ve Paklitaksel kaposi sarkomaya karşı etkilidir, ancak aynı zamanda önemli toksisite ile de ilişkilidir. Sirolimus, VEGF/VEGF reseptör inhibitörleri ve immün modülatör ajanlar gibi daha yeni yaklaşımlar umut vaat etmektedir, ancak henüz hangi kaposi sarkoma türlerinin ve hangi tür hastaların bu yeni ajanlardan en fazla fayda sağlayacağı bilinmiyor (59).

2.10.11 Anjiyosarkoma

Anjiyosarkom, lenfatik veya vasküler orijinli, agresif, malign endotel hücreli bir tümördür. Lokal nüks ve metastaz oranı yüksektir. Anjiyosarkom, genel olarak kötü prognozludur ve 6-16 ay arasında değişen genel sağkalım ile tüm yumuşak doku sarkomlarının $\leq 1\%$ 'ini temsil eder. Anjiyosarkom vasküler endotelial hücrelerden kaynaklanır (60).

Görülme yaşı 60-71 yaşları arasında siktir. Kutanöz lezyonlar erkeklerde siktir, haricinde cinsiyet farkı yoktur. Kutanöz form en yaygın olanıdır, tüm tümörlerin yaklaşık yarısını oluşturur ve en sık baş ve boyun bölgesinde görülür (60).

Tedavi seçenekleri cerrahi, radyoterapi ve kemoterapiyi içerir, ancak sonuçlar çok değişkendir ve tümörün lokalizasyonuna, boyutuna, rezektabilitesine ve tümör tipine göre değişir (60).

2.10.12 Epitelioid hemanjiyotelyoma

Epitelioid hemanjiyotelyoma, vasküler endotelial veya pre-endotelial hücrelerden köken alan, epitelial ve histiyositoid görünümlü nadir bir vasküler tümördür. Tüm vasküler tümörlerin %1'inden daha azını temsil eder ve ilk kez 1975'te Dail ve Liebow tarafından pulmoner epitelioid hemanjiyotelyoma olarak tanımlandı (61).

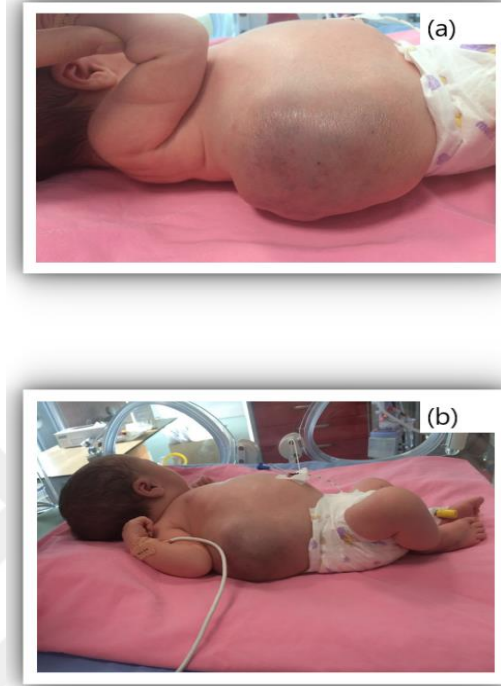
Pulmoner epitelioid hemanjiyotelyoma sıklıkla tesadüfi olarak teşhis edilir ve hastaların %50-76'sından fazlası asemptomatiktir, genellikle sağlık muayeneleri sırasında anormal göğüs radyografisi ile tespit edilir. Göğüs ağrısı veya plöretik ağrı ile birlikte solunum semptomları pulmoner epitelioid hemanjiyotelyoma tespitinde tipiktir. Çok az hastada alveoler kanama, hemoptizi, anemi ve kilo kaybı bildirilmiştir. Hemolitik anemi ve tüketim koagülopatisi nadiren tarif edilmiştir. Başarılı küratif rezeksiyon iyi sonuçlar verir. Yardımcı kemoterapi ve/veya radyasyon terapisinin rolü belirsizdir (61).

2.11 İnfantil hemanjiyomlarda tedavi yöntemleri

İnfantil hemanjiyomlar esas olarak iyi huylu tümörler olduğundan ve yaşamın ikinci yılı itibariyle kendiliğinden gerileme eğiliminde olduğundan, çoğu durumda tedavi gerekli değildir. Öte yandan, tüm obstrüktif (göz, hava yolları, anogenital sistem) ve ülserli

infantil hemanjiomlar acil tedavi gerektirir. Büyük hemanjiomlar da kalp yetmezliği durumunda tedavi gerektirir (62).

Resim 26'da dev hemanjioma bir örnek verilmiştir.



Resim 26. Gövde yerleşimli dev hemanjiom. (a),(b) gövdenin sağ tarafını büyük ölçüde kaplamış aynı hastaya ait 2 farklı resim (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

İnfantil hemanjiomların hızlı büyümesi halinde, estetik açıdan problem oluşturması halinde, tekrarlayan kanamalarında, ülserasyonları durumunda, infantil hemanjiomla ilişkili enfeksiyon varlığında, önemli fonksiyonlarda (görme, nefes alma, işitme, beslenme) problem oluşması durumunda ve kalp yetmezliğine sebebiyet oluşturması halinde infantil hemanjiomlar sistemik tedavi gerektirir (63).

Sistemik steroidler, beta bloker tedavisinin kullanımından önce 2008 yılına kadar infantil hemanjiomların tedavisinde köşe taşıydı. Propranolol kullanılmadığı durumlarda steroidler yine ilk tercih edilen tedavi seçeneğidir. Lazer tedavisi erken lezyonların veya rezidüel telenjiektazinin tedavisinde faydalı olabilir. Proliferatif bir infantil hemanjiomun rezeksiyonu genellikle bebeklik döneminde önerilmemektedir, çünkü genç hastalar daha yüksek cerrahi komplikasyon riski taşımaktadır. Ameliyatın

bebeklik sonrasına ertelenmesi involüsyona izin verir ve daha iyi sonuçların elde edilmesine olanak sağlar (64).

İnfanfil hemanjiomlarda hastanın kliniği, eşlik eden durumlar, lezyonun büyüklüğü, lezyonun lokalizasyonu ve hastanın yaşı göz önünde bulundurularak, tedavi gerekip gerekmediğine karar verilip yol haritası çizilmelidir. İnfantil hemanjiomların tedavisi için farklı seçenekler mevcuttur.

Mevcut çeşitli tedavi seçenekleri arasında sistemik, topikal ve intralezyonel steroidler, beta-bloker ilaçlar, topikal imiquimod ve enjekte edilebilir pingyangmisin, bleomisin, polidosanol ve diğer sklerozanlar vardır. Ancak bu tedavi seçeneklerinin çoğu küçük çocuklarda önemli derecede yan etki potansiyeline sahiptir (65).

Transarteryel embolizasyon yüksek akımlı vasküler anomalilerin tedavisinde kullanılmaktadır (66). Antianjiyojenik ajanlar (bevacizumab, anti-VEGF, rapamisin vb.) infanfil hemanjiyom tedavisinde kullanılan yeni tedavi seçenekleri arasında yer almaktadırlar (67).

2.11.1 Steroidler

Sistemik kortikosteroidler, 2-5 mg/kg/gün (tipik olarak 2-3 mg/kg/gün) dozlarında, tarihsel olarak tedavinin dayanak noktası olmuştur (68). Steroid tedavisinde cevap değişiklik gösterebilir. Yapılan bir çalışmada olguların üçte birinde regresyon, diğer üçte birinde büyümenin stabilizasyonu ve diğer üçte birinde tedaviye cevap alınmadığı gösterilmiştir. Steroidlerin olumsuz etkileri yaygındır. Sinirlilik, gastrointestinal sistem rahatsızlığı, uyku bozukluğu, cushingoid yüz görünümü, adrenal supresyon, immünoşüpresyon, hipertansiyon, kemik demineralizasyonu, kardiyomiyopati ve büyüme geriliği görülen yan etkiler arasındadır. Tedavi süresi ve kortikosteroidlere yaklaşım, tedavi yanıtına, çocuğun yaşına, infanfil hemanjiomun doğal büyüme özelliklerine ve tedavinin komplikasyonlarına bağlı olduğundan değişkendir. Örneğin, daha genç bebekler infanfil hemanjiomun büyümesi için daha büyük potansiyelleri göz önüne alındığında (aylar) daha uzun süre tedavi olma eğilimindedir; oysa infanfil hemanjiomların proliferatif evresinin sonuna yaklaşan daha büyük bebeklerin uzun süreli tedaviye ihtiyaçları daha az olasıdır. Pnömosistis pnömonisine karşı koruma sağlamak için steroid tedavisi alan bebeklerde trimetoprim ve sulfametoksazol kombinasyonu ile profilaksi göz önünde bulundurulmalıdır (68).

İntralezyonel ve topikal kortikosteroidlerin de infantil hemanjiomların boyutunu azalttığı veya büyümelerini yavaşlattığı bildirilmiştir. İntralezyonal triamsinolon dozları, tedavi başına 3-5 mg/kg'ı geçmemelidir. Tekrarlayan enjeksiyonlar tedavinin devamı için gerekir. Santral retinal arter tıkanıklığı enjeksiyon sırasında basıncın sistolik basıncı aşmasının sonucu oluşabilir, bu durum bu bölgedeki triamsinolon kullanımını sınırlar. İntralezyonal kortikosteroidlerle ilgili diğer komplikasyonlar arasında cilt atrofisi ve nekrozu, kalsifikasyon ve nadiren adrenal supresyon (doza bağlı) bulunur (68).

2.11.2 Beta blokerler

Propranolol, 1964'ten beri mevcut olan ve pediatrik kardiyolojide yaygın olarak kullanılan, lipofilik, seçici olmayan bir beta blokerdir. Terapötik etkinin, infantil hemanjiomdaki kılcal damarlar üzerindeki vazokonstriktif bir etkiden kaynaklandığı düşünülmektedir. Propranolol ayrıca vasküler endotel büyüme faktörü ve fibroblast büyüme faktörü ekspresyonunu azaltır ve kılcal endotel hücrelerinin apoptozisini uyarır. Öngörülen başka bir mekanizma, beta blokörlerin, infantil hemanjiyom GLUT-1 reseptörlerini bloke ederek apoptozu indükleyebilmeleridir (69).

2008 yılında Labreze ve arkadaşları non-selektif bir beta (β)-bloker olan propranololun, infantil hemanjiom tedavisinde oldukça etkili olduğunu bildirdi (70). β -blokerler, infantil hemanjiom tedavisinde oldukça etkilidirler ve yan etkiler bildirilmiş olmasına rağmen iyi tolere edilmektedirler. Beta bloker tedavisi uygun şekilde monitorize edildiği takdirde, β -blokerlerin sistemik steroidlere göre daha güvenli ve daha üstün bir alternatif tedavi yöntemi olduğu kanıtlanmıştır (71).

Oral propranolol, infantil hemanjiomlara yaklaşımı önemli ölçüde değiştirmiştir, çünkü etkinliği neredeyse %100'dür ve hızlıdır. Önemli yan etki oluşturmaz. FDA ve EMA'nın resmi onayı İlkbahar 2014'te alınmıştır (63).

Yapılan çalışmalarda, vakalarda 1-3 mg/kg/gün olarak oral propranolol kullanım dozları bildirilmiş olmakla beraber sıklıkla bu doz 2 mg/kg/gün olarak kullanılmıştır. Oral propranolol ile tedavi süresinin 2 hafta ile 1 yıl arasında değiştiği de bildirilmiştir (72). Propranolol tedavisi alan olgularda bronkospazm, semptomatik wheezing, semptomatik hipoglisemi, duygudurum bozuklukları, uyku bozuklukları, bradikardi ve hipotansiyon gibi istenmeyen yan etkiler görülebilir (69, 72).

Yapılan bir çalışmada atenololün infantil hemanjiom tedavisinde etkili ve güvenilir bir ilaç olduğu gösterilmiş ve propranolole alternatif olabileceği belirtilmiştir (73).

İnfanfil hemanjiomlarda propranolol tedavisi ve ardından uygulanan timolol tedavisi propranolol kullanım süresini azaltarak gelişebilecek yan etkileri de en aza indirebilir (74). Topikal timolol, önemli bir yan etki belirtilmediği için küçük infantil hemanjiomlar için etkili bir tedavi yöntemidir. Bununla birlikte, güçlü randomize kontrollü çalışmalara hala ihtiyaç vardır (75).

2.11.3 İnterferon ile tedavi

Antiviral bir ajan olan interferon- α , steroid-dirençli hemanjiomların tedavisinde etkili bir ilaç olarak kullanılmıştır. Bununla birlikte, tedaviye iyi yanıt verilmesine rağmen, bu ilacın kullanımıyla ciddi yan etkiler ortaya çıkabilir. Bunlar arasında en dikkate değer geri dönüşümsüz spastik diplejidir. Bu nedenle vinkristin gibi daha etkili tedavi seçeneği veya diğer benzer etkili seçenekler varken hayati tehdit eden durumlarda tek seçenek olmadıkça interferon tedavisi önerilmez (76).

İnterferon tedavisinin yan etkileri arasında ateş, grip benzeri semptomlar, döküntü, gastrointestinal semptomlar, geçici nötropeni ve karaciğer enzim yüksekliği de yer alır. İnterferon tedavisinin en ciddi komplikasyonu motor ve kortikal fonksiyonları etkileyebilen nörotoksisitedir. Yan etkiler arasında periferik nöropati de bildirilmiştir. Yan etkiler tedavi kesildikten sonra genellikle geri dönüşlüdür (77). Spastik dipleji hastaların %20'sini etkiler. Spastik dipleji interferon tedavisi kesilse bile düzelmeyebilir. İnterferon toksisitesinin mekanizması bilinmemekle beraber günlük tedavi dozuyla değil de tedavi süresiyle ilişkili olduğu düşünülmektedir. Tedavi sırasında nörolojik değerlendirme ve laboratuvar parametreleri takibi önemlidir (77).

İnterferon- α , endotel hücrelerinin hareketini in vitro olarak inhibe eder, fibroblast büyüme faktörü-2'yi inhibe eder ve anjiyogenezi inhibe ettiği gösterilmiştir (77).

İnterferon- α , masif veya hayati tehdit eden steroid-dirençli infantil hemanjiomların tedavisinde etkili olsa da, potansiyel ciddi yan etkilerinden dolayı kullanımını sınırlıdır. Toksisiteleri ve daha etkili tedavi seçeneklerinin ortaya çıkması

nedeniyle interferon, problemlili infantil hemanjiomlarda son çare olarak kullanılmalıdır (77).

2.11.4 Vinkristin ile tedavi

Vinkristin, ağırlıklı olarak mitoz inhibitörleri olarak işlev gören, vinca alkaloidleri sınıfına ait bir ilaçtır. Vinkristin, hücre mitozunun inhibisyonu yoluyla hücre çoğalmasını önleyerek anjiyogenezi inhibe eder. İnfantil hemanjiomda kullanımı sınırlı olsa da hayatı tehdit eden steroid ve/veya interferon dirençli infantil hemanjiomlarda kullanımı belgelenmiştir (77).

Vinkristinin yan etkileri arasında sinirlilik, nörotoksisite, derin tendon reflekslerinin kaybı, kabızlık, karın ağrısı, paralitik ileus, kraniyal sinir felci, alopesi, döküntü, nadiren miyelosupresyon ve kemik ağrısı (genellikle çenede) vardır. Nörotoksisite genelde yaşlılarda görülür, çocuklarda ve bebeklerde nadiren görülür. Vinkristin deriyi yakabilir, kabartabilir ve uygulanırken ekstrevasyasyon riski vardır. Bu nedenle santral venöz kateter yoluyla veya dikkatli bir şekilde periferik yoldan uygulanması önerilmektedir (77).

2.11.5 İmiquimod (İmidazoquinoline %5)

Bu topikal immün yanıt modifiye edici, doğal immün sistemi interferonları (α , β ve γ) dahil olmak üzere sitokinlerin (IL-10, IL-12 ve IL-18; ve tümör nekroz faktörü) üretimini artırarak uyarır. Bu ajanlar hücre aracılı immüniteyi artırır ve apoptozu tetikler. Bununla birlikte, imiquimodun infantil hemanjiom üzerindeki terapötik etkisinin, bu sitokinler tarafından anjiyogenezin inhibe edilmesi ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (67).

2002'de, scalp'ta yerleşim gösteren infantil hemanjiomların tedavisinde imiquimodun başarılı bir şekilde kullanıldığı rapor edildi. Tahriş ve kabuklanma en sık görülen yan etkilerdir. Bu yan etkiler arasında ülserasyon da bazen görülebilir ve bu yan etkiler nedeniyle imiquimodun kullanımı sınırlıdır. Derin infantil hemanjiomlarda kullanımı yoktur (67).

2.11.6 Lazer tedavisi

İnfanfil hemanjiomlarda lazer tedavisi involüsyon fazını hızlandırabilir ve tam klinik düzelme sağlanmasında faydalı olabilir. Ancak lazer tedavisi üzerinde hala tartışma olduğu bildirilmektedir (78).

595 nm dalga boyuna ve dinamik epidermal soğutma ilavesine sahip uzun darbeli atımlı-boya lazeri (LP-PDL), porto şarabı lekelerinin tedavisinde standart hale gelmiştir. Bu modalitenin, ülser olmuş hemanjiomların tedavisinde etkili olduğu kanıtlanmıştır ve epidermal soğutma ilavesinin, uzun darbe genişlikleri ile birlikte kullanıldığında advers olayların sıklığını azalttığı gösterilmiştir (78).

Darbeli boya lazeri (PDL) infanfil hemanjiomda sıklıkla lezyonun büyümesini durdurmak amacıyla kullanılır. Lazer tedavisi ile ilişkili advers etkiler arasında cilt atrofisi, kanama, skar, ülserasyon purpurası ve pigmentasyon değişiklikleri bulunmaktadır (79).

2.11.7 Cerrahi tedavi

Proliferatif fazdaki infanfil hemanjiomun rezeksiyonu genellikle önerilmemektedir. Çocuk yaş grubunda yapılan cerrahi girişimler daha ileri yaşlarda yapılan cerrahi girişimlere göre daha fazla anestezi morbidite, kan kaybı ve iyatrojenik yaralanma riski teşkil eder (10).

Cerrahi tedavi endikasyonları:

- Bebeklik döneminde medikal tedaviye cevapsız kritik bir infanfil hemanjiom varlığında,
- Elverişli konumda fokal bir lezyon varlığında
- İnvölüsyon fazından sonra planlanan elektif cerrahi ile bebeklik döneminde yapılacak olan cerrahi girişim arasında aynı şekilde skar bırakarak sonuçlanabileceği öngörülen durumlarda cerrahi girişimin yeri vardır (10).

Cerrahi girişimin bebeklik döneminden sonra planlanması involüsyon fazına izin verir ve böylece infanfil hemanjiomun boyutu küçülür ve vasküler yapıları azalır. Sonuçta bu şekildeki tedavi planıyla daha güvenli ve olumlu sonuçlar elde edilir, daha az skar görülür. 4 yaşından sonra infanfil hemanjiom daha fazla gerilemez, bu nedenle bu dönemde yapılacak cerrahi girişim, şekil bozukluğunun erken dönemde

düzeltilmesiyle çocukların uzun süreli hafıza kurmadan ve özsaygılarına zarar vermeden tedavisini mümkün kılar (10).

Cerrahi tedavi sonrası deri greftlerine ve lokal fleplere nadiren ihtiyaç duyulur. Cerrahi girişimlerde lezyon benign olduğu için amaç görünümü düzeltmektir. Subtotal eksizyon genellikle planlı yapılır (10).



3. MATERYAL VE METOT

3.1 Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

Çalışmamıza 2015 eylül-2019 eylül tarihleri arasında Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Kliniği'nde infantil hemanjiom tanısı ile yaşları 0-24 ay arasında olan, oral olarak propranolol tedavisi almaya başlayan ve sonrasında takip edilen hastalar dahil edildi. Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan çalışmayla ilgili 17.01.2018 tarih ve 08 karar numaralı etik kurulu onayı (Ek 1) alındı.

Çalışmaya dahil edilen hastalardan ayrıntılı anamnez alındı. Propranolol tedavisi için kontrendikasyon oluşturabilecek kardiyolojik patolojileri ekarte etmek için hastalar kardiyolojik açıdan fizik muayene, EKO ve EKG ile değerlendirildi. Hastalarda propranolole bağlı kontrendikasyon oluşturabilecek astım ve ilaç alerjisi gibi durumlar da tedavi öncesi detaylı olarak sorgulandı. Propranolol tedavisi başlanmadan önce ailelerden onam alındı. Ailelere propranolole bağlı gelişebilecek komplikasyonlar detaylı olarak anlatıldı. Hastalar kliniğimize yatırılarak ilaç başlandı. İlaç başlanmadan hastalar monitorize olarak yakın takipteyken iki gün süreyle ilaç düşük doz 0,5 mg/kg/gün ile başlanıp 2 mg /kg/gün' e kadar çıkıldı. Hastalara yattığı süreçte tansiyon, nabız, solunum ve kan şekeri takibi yapıldı.

3.2 Hastaların Demografik Özellikleri

Olguların cinsiyetleri, yaşları, vücut ağırlıkları, boyları ve baş çevreleri alındı. Hemanjiom yeri, boyutu ve hemanjiyom tipi dosyalarından kaydedildi. Hastaların laboratuvar tetkikleri (hemogram, biyokimya ve tiroid fonksiyon testleri) yapıldı. Radyolojik görüntülemeler olarak yüzeysel, batın ve transfontanel ultrasonografiler yapıldı. Bazı hastalarda manyetik rezonans görüntüleme yapıldı.

3.3 Hasta Takibi

Hastalar propranolol tedavisi başladıktan sonraki ilk ay içinde haftalık, ilk aydan sonra aylık kontrollere çağrıldı. Ailelere beklenmeyen bir durumda iletişime geçmeleri gerektiği anlatıldı. Propranolol yan etkileri not edildi. Hastaların hemanjiom boyutları ultrasonografik ve fotoğrafik değerlendirmeye her ay düzenli olarak yapıldı. Ultrasonografiler ve fotoğraflar bir önceki verilerle kıyaslandı. Hastaların tedavi öncesi

ve tedavinin ortalama 6. ayındaki fotoğrafları 2011 yılında yayınlanan Janmohamed ve ark. (80)

yaptığı ‘‘Scoring the proliferative activity of haemangioma of infancy:the Haemangioma Activity Score (HAS)’’ isimli çalışmadaki skorlamaya göre değerlendirildi ve hastaların skorlamaları tedaviye yanıt için kaydedildi (Resim 27).



Resim 27. HAS skorlaması için çeşitli infantil hemanjiom örnekleri. (a) boyunda yerleşimli bir hemanjiom; (b) sternum üzerinde bir hemanjiom; (c) sağ taraf torakolomber bölge yerleşimli bir hemanjiom; (d) sağ parietal bölge yerleşimli bir hemanjiom; (e) sol bacakta yerleşimli bir hemanjiom; (f) sol temporal bölge yerleşimli bir hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

Tablo 2. Resim 27'deki örneklere ait HAS skorlamaları (80)

Madde başlığı	Puan	Resim (a)	Resim (b)	Resim (c)	Resim (d)	Resim (e)	Resim (f)
Başlangıçta belirgin gerginlik ve şişlikte hemanjiom	6 puan	6			6	6	
Takipte hemanjiom gerginlik ve şişliğinde %50'den az gerileme olması veya değişiklik olmaması	4 puan						
Takipte hemanjiom gerginlik ve şişliğinde %50'den fazla gerileme olması	2 puan						
Takipte gerginlik ve şişlik olmaması (ilk seferde gerginlik ve şişlik yoksa bu adım atlanabilir)	0 puan						
Her yerde parlak / parlayan kırmızı veya parlak kırmızı kenar (İnfantil hemanjiom parlak kırmızı ise, kenar puanlanmaz)	5 puan / 4 puan						
Kırmızı veya kırmızı mor veya mat kırmızı kenar	3 puan		3	3	3		3
Mavi renk (derin hemanjiomda)	2 puan	2				2	
Gri renk	1 puan			1			
Tedaviden sonra ten renginde olması	0 puan						
Ön HAS skoru= total puan/ puan verilen madde sayısı		4	3	2	4.5	4	3
Ülser ≤ 1 cm ²	0.5 puan						
Ülser 1-25 cm ²	1 puan						
Ülser ≥ 25 cm ²	2 puan						
HAS Skoru= ön HAS skoru + ülser skoru		4	3	2	4.5	4	3

Hastaların hemanjioma bağlı gelişen komplikasyonları ve propranolole bağlı gelişen ilaç komplikasyonları hastaların rutin kontrollerinde değerlendirildi. Hemanjioma ve propranolole bağlı gelişen komplikasyonlara müdahale yapıldı. Bazı hastalar (hemanjioma bağlı ülserasyon, kanama gelişen ve propranolole bağlı solunum sıkıntısı, hipoglisemi, hipotansiyon gelişen vb.) yatırılarak veya ayaktan tedavi edildi.

Hastaların propranolol tedavisi alma süreleri ve propranolole bağılı ilaç komplikasyonları not edildi. Hastaların propranolol tedavisi öncesi, tedavinin 6. ayında ve tedaviden sonra yapılan fotografik değerlendirmeleri, USG verileri, HAS skorları ve ailelerinin gözlemleri ile kıyaslama yapıldı.

3.4 Veri Analizi Ve İstatistiksel Yöntemler

İstatiksel analiz SPSS 22.0 for Windows (SPSS, Inc.; Chicago, USA) paket programı kullanılarak yapılmıştır. Tanımlayıcı değerler sayı (n), yüzde (%), ortalama (ort.), standart sapma (SS), ortanca (medyan) olarak belirtilmiştir. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare ve Fisher testleri kullanılmıştır. Sürekli değişkenler, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile yapılan normallik değerlendirmesine göre normal dağılıma uyduğu yerlerde parametrik testler (paired sample t testi ve bağımsız gruplarda t testi) ile normal dağılıma uymadığı yerlerde ise nonparametrik testler (Wilcoxon, Mann-Whitney U ve Kruskal Wallis testi) ile karşılaştırılmıştır. Anlamlılık düzeyi $p < 0,05$ alınmıştır.

4. BULGULAR

2015 eylül-2019 eylül tarihleri arasında toplamda 236 hasta hemanjiom tanısıyla kliniğimize başvurdu. Bu hastalardan 85 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların 20'si erkek (%23,5), 65'i kız (%76,5) idi. Olguların %14,1'inin anne-babası arasında akrabalık bağı vardı (Tablo 3).

Tablo 3. Olgularda Cinsiyet, Anne-Baba Akrabalık Durumu

	n	%
Cinsiyet		
Erkek	20	23,5
Kız	65	76,5
Akrabalık		
Var	12	14,1
Yok	73	85,9

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

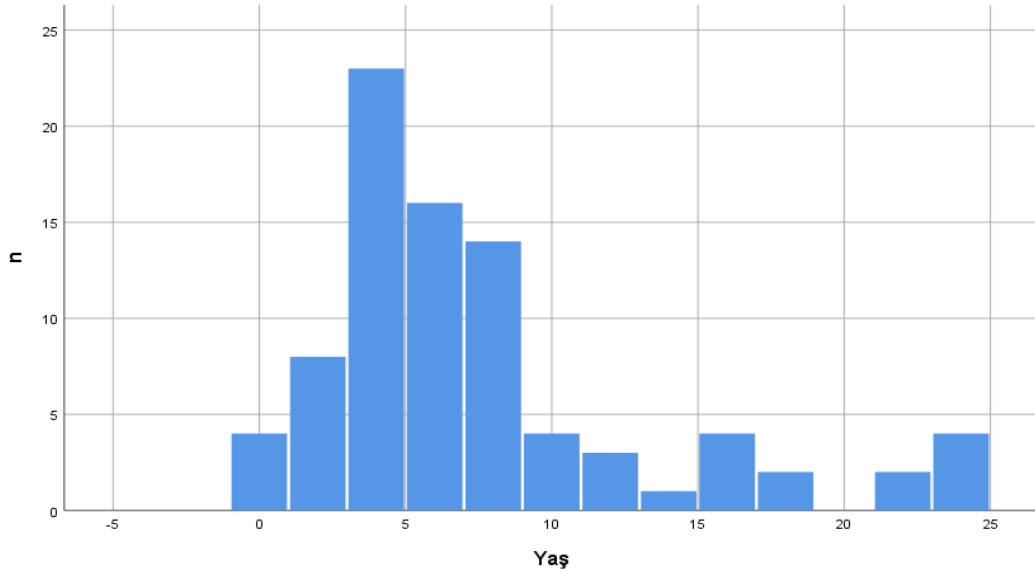
Olguların yaş, doğum haftası, vücut ağırlığı, boy ve baş çevresi değerleri incelendi. Ortalama yaş $7,2\pm 5,9$ ay, doğum haftası $37,5\pm 2,2$ hafta, doğum kilosu $3039,2\pm 749,0$ gram, vücut ağırlığı $7469,2\pm 2195,9$ gram, boy $66,7\pm 9,6$ cm ve baş çevresi $42,2\pm 4,0$ cm idi (Tablo 4).

Tablo 4. Olguların Yaş, Doğum Haftası, Vücut ağırlığı, Boy ve Baş Çevresi Değerlerine Ait Tanımlayıcı Bilgiler

	Birim	n	Ortalama±SS	Ortanca	Minimum-Maksimum
Yaş	ay	85	$7,2\pm 5,9$	5,0	0-24
Doğum haftası	hafta	85	$37,5\pm 2,2$	38,0	29-41
Doğum kilosu	gr	85	$3039,2\pm 749,0$	3100,0	745-4700
Vücut ağırlığı	gr	85	$7469,2\pm 2195,9$	7000,0	955-14000
Boy	cm	85	$66,7\pm 9,6$	66,0	33-95
Baş çevresi	cm	85	$42,2\pm 4,0$	42,0	23,5-49,0

n=sıklık, SS=standart sapma

Şekil 1'de olguların yaş dağılımına (ay) ait histogram grafiği verilmiştir.



Şekil 1. Olguların Yaş Dağılımına (ay) Ait Histogram Grafiği

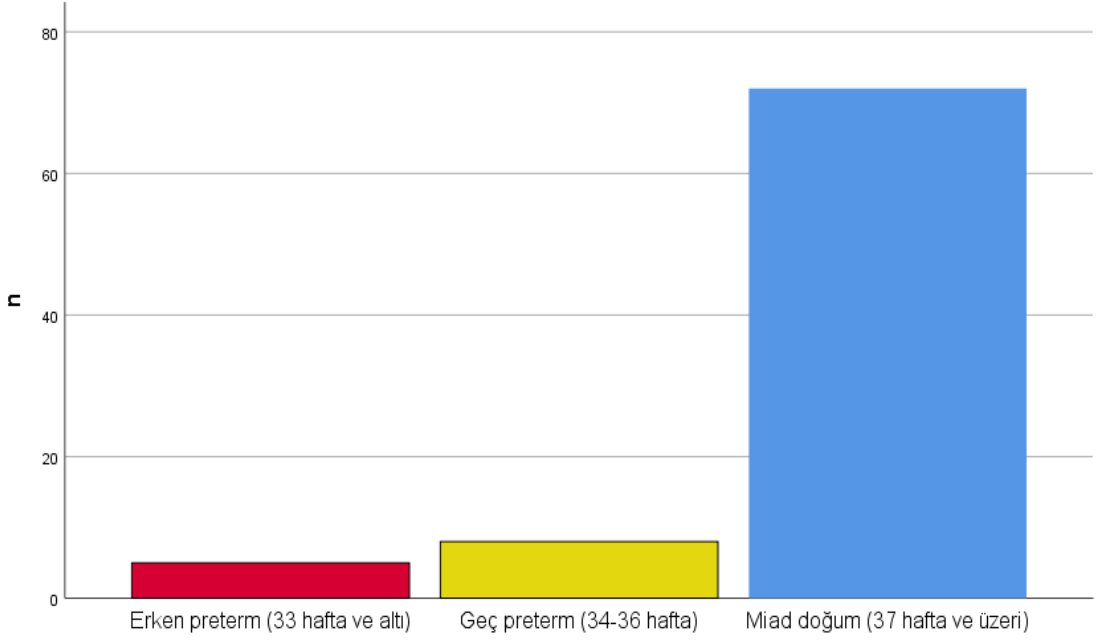
Olguların doğum haftası ve doğum kilosuna ait sıklıklar incelendi. Buna göre; olguların %5,9'u erken preterm, %9,4'ü geç preterm, %84,7'si miad doğumdu. Ayrıca, %1,2'si 1000 gr altı, %1,2'si 1000-1500 gr, %17,6'sı 1500-2500 gr ve %80,0'ı 2500 gr ve üzeri kiloda doğmuştu (Tablo 5).

Tablo 5. Olguların Doğum Haftası ve Doğum Kilosuna Ait Sıklıklar

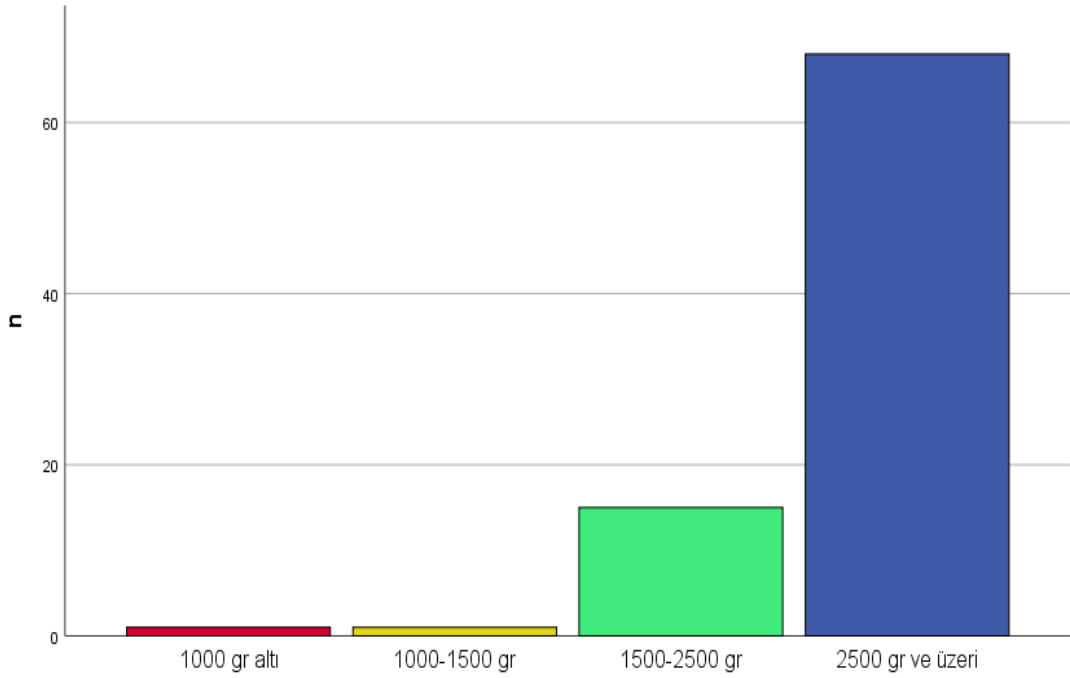
	n	%
Doğum haftası		
Erken preterm (33 hafta ve altı)	5	5,9
Geç preterm (34-36 hafta)	8	9,4
Miad doğum (37 hafta ve üzeri)	72	84,7
Doğum kilosu		
1000 gr altı	1	1,2
1000-1500 gr	1	1,2
1500-2500 gr	15	17,6
2500 gr ve üzeri	68	80,0
Toplam	85	100,0

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

Şekil 2'de olgulara ait doğum haftası sıklıklarını ve şekil 3'te ise doğum kilosu sıklıklarını gösteren çubuk grafikler verilmiştir



Şekil 2. Olgulara Ait Doğum Haftası Sıklıklarını Gösteren Çubuk Grafik



Şekil 3. Olgulara Ait Doğum Kilosu Sıklıklarını Gösteren Çubuk Grafik

Hemanjiom sayısı ve tutulum yerlerine ait sıklıklar değerlendirildi. Buna göre; hemanjiomların %76,5'i tek iken, %23,5'i multiple idi. En sık tutulan bölgeler, %42,4

ile baş-boyun, %34,1 ile ekstremitte-gövde, %9,4 ile perioküler ve %9,4 ile anogenital bölgeler idi. İç organ ve ağız içi tutulumu ise %2,4 düzeyinde kalmıştı (Tablo 6).

Tablo 6. Hemanjiom Sayısı ve Tutulum Yerleri

	n	%
Tek hemanjiom	65	76,5
Multiple hemanjiom	20	23,5
Baş-boyun	36	42,4
Ekstremitte-gövde	29	34,1
Perioküler	8	9,4
Anogenital	8	9,4
İç organ	2	2,4
Ağız içi	2	2,4
Toplam	85	100,0

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

Olguların visseral tutulum varlığı durumu incelendi. Buna göre, sadece 2 olguda (%2,4) visseral tutulum vardı ve bu tutulum karaciğerde idi (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların İnfantil Hemanjiomlarının Visseral Tutulum Varlığı

	n	%
Yok	83	97,6
Karaciğer	2	2,4
Toplam	85	100,0

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

Hemanjiom sayısına göre tutulum yerlerinin karşılaştırılması yapıldı. Tek hemanjiomlar, %43,1 baş-boyun, %33,8 ekstremitte-gövde, %12,3 anogenital bölgede görülürken; multiple hemanjiomlar, %40,0 baş-boyun, %35,0 ekstremitte-gövde, %10,0 iç organlarda görülmekte idi. Hemanjiomun tek veya multiple olması ile buldukları yer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ($p=0,063$) (Tablo 8).

Tablo 8. Hemanjiom Sayısına Göre Tutulum Yerlerinin Karşılaştırılması

Hemanjiom Yeri	Hemanjiom Sayısı			
	Tek Hemanjiom		Multiple Hemanjiom	
	n	%	n	%
Baş-boyun	28	43,1	8	40,0
Ekstremiteler-gövde	22	33,8	7	35,0
Perioküler	5	7,7	3	15,0
Anogenital	8	12,3	0	0,0
İç organ	0	0,0	2	10,0
Ağız içi	2	3,1	0	0,0

n=sıklık, %=sütun yüzdesi, Pearson Ki-kare p=0,063

Hemanjiomun cilt üzerindeki dağılımı ile ilgili değerlendirme yapıldı. Buna göre; vakalarımızda hemanjiomların %42,4 yüzeysel, %22,4 derin ve %35,3 karma olduğu görüldü (Tablo 9).

Tablo 9. Hemanjiomun Cilt Üzerindeki Dağılımı

	n	%
Yüzeysel	36	42,4
Karma	30	35,3
Derin	19	22,4
Toplam	85	100,0

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

Hemanjiom komplikasyonları da değerlendirildi. Buna göre; hastaların %49,4'ünde komplikasyon yok iken, %32,9'unda kozmetik problem, %5,9'unda ülserasyon, %5,9'unda kanama ve %5,9'unda diğer komplikasyonlar görüldü (Tablo 10).

Tablo 10. Hemanjiom Komplikeasyonlarının Dağılımı

	n	%
Yok	42	49,4
Kozmetik problem	28	32,9
Ülserasyon	5	5,9
Kanama	5	5,9
Ülserasyon + kanama + kozmetik problem	2	2,4
Havayolu obstrüksiyonu	1	1,2
Kanama + kozmetik problem	1	1,2
Kasabach Merritt sendromuna sekonder mortal seyirli	1	1,2
Toplam	85	100,0

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

Hastaların kardiyoljik açıdan değeriendirilmesi neticesinde hastaların propranolol kullanmasına engel herhangi bir kalp hastalığı saptanmadı. Bazı hastaların ekokardiyografik değeriendirmesinde PDA, ASD, VSD, duktus arteriyozus ve asimetrik septal hipertrofi gibi hemodinamik önemi olmayan ve hastalık yaş grubunda görülebilen, takipte düzelebilecek minör anomaliler görüldü. PDA'sı olan hastaların hemodinamik bozukluğu yoktu ve bu hastalar takibe alındı.

Olguların hemogram değeriilerine ait tanımlayıcı veriler incelendi. Ortalama değeriiler; WBC (beyaz küre) için $10731,9 \pm 3041,1$ (mm^3), RBC için $4,4 \pm 0,6$ ($\times 10^6 / \text{mm}^3$), hemoglobin için $11,2 \pm 1,3$ g/dl, HCT için $\%33,7 \pm 3,0$, MCV için $77,2 \pm 8,1$ fL idi. Diğeri parametrelerden MCH için $25,7 \pm 3,5$ pg, MCHC için $33,2 \pm 2,1$ g/dl RDW için $\%14,7 \pm 2,4$ ve MPV için $9,3 \pm 1,2$ fL idi. Kan hücrelerinin ortalama sayıları nötrofil $2661,5 \pm 1290,4$, lenfosit $6764,8 \pm 2259,2$, monosit $807,8 \pm 345,4$, eosinofil $379,5 \pm 272,0$ (mm^3) ve platelet $437294,1 \pm 135584,9$ ($\times 10^3 / \text{mm}^3$) idi. Vaka grubunda hemoglobini 5.9 g/dl olan hastanın yapılan tetkiklerde vitamin B12 eksikliği olduğı tespit edildi. Hastaya vitamin B12 tedavisi verilerek transfüzyona gerek kalmadan anemisi düzeltildi (Tablo 11).

Tablo 11. Olguların Hemogram Parametre Değerlerine Ait Tanımlayıcı Bilgiler

	Ortalama±SS	Ortanca	Minimum-Maksimum
WBC (mm ³)	10731,9±3041,1	10430,0	4790,0-19890,0
RBC (x10 ⁶ / mm ³)	4,4±0,6	4,5	2,0-5,6
Hb (g/dl)	11,2±1,3	11,3	5,9-15,6
HCT (%)	33,7±3,0	33,4	26,2-45,2
MCV (fL)	77,2±8,1	76,1	56,9-103,4
MCH (pg)	25,7±3,5	25,2	12,8-35,7
MCHC (g/dl)	33,2±2,1	33,4	22,4-36,1
RDW (%)	14,7±2,4	14,2	11,1-26,5
MPV (fL)	9,3±1,2	9,3	5,9-12,7
Nötrofil (mm ³)	2661,5±1290,4	2450,0	520,0-7100,0
Lenfosit (mm ³)	6764,8±2259,2	6340,0	3420,0-15340,0
Monosit (mm ³)	807,8±345,4	740,0	270,0-2090,0
Eosinofil (mm ³)	379,5±272,0	320,0	40,0-1380,0
PLT (x10 ³ /mm ³)	437,294±135,584	423,0	172,0-797,0

SS: Standart Sapma, WBC: White Blood Cell (lökosit sayısı), RBC: Red Blood Cell (eritrosit sayısı), HGB: Hemoglobin, HCT: Hematokrit, MCV: Mean Corpuscular Volume (Ortalama eritrosit hacmi), MCH: Mean Corpuscular Hemoglobin (Ortalama eritrosit hemoglobini), MCHC: Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (Ortalama eritrosit hemoglobin konsantrasyonu), RDW: Red Cell Distribution Width (Eritrosit dağılım genişliği), PLT: Trombosit sayısı, MPV: Mean Platelet Volume (Ortalama trombosit hacmi).

Olguların biyokimya parametre değerlerine ait tanımlayıcı bilgiler incelendi. Ortalama glukoz 90,3±10,9 mg/dl, BUN 8,5±3,3 mg/dl, kreatinin 0,2±0,1 mg/dl, total bilirubin 0,6±1,4 mg/dl ve direk bilirubin 0,2±0,2 mg/dl idi. Ayrıca, ortalama AST 47,6±40,9 U/L, ALT 28,8±34,6 U/L, LDH 327,9±92,8 U/L, ürik asit 3,1±0,8 mg/dl idi. Ortalama Na düzeyi 139,2±2,3 mmol/L iken, K 5,0±0,5 mmol/L, Ca 10,2±0,5, Mg 2,2±0,2 mg/dl, serbest T4 41,2±0,2 ng/dl ve TSH 2,9±2,1 mIU/L idi. Bir olgunun TSH değeri 101,0 olduğu için uç değer olarak kabul edilmiş ve bu kişinin TSH değeri analiz dışı bırakılarak TSH için değerler 84 kişi üzerinden hesaplanmıştır (Tablo 12).

Tablo 12. Olguların Biyokimya Parametre Değerlerine Ait Tanımlayıcı Bilgiler

	Ortalama±SS	Ortanca	Minimum-Maksimum
Glukoz (mg/dl)	90,3±10,9	89,0	63,0-126,0
BUN (mg/dl)	8,5±3,3	8,0	3,0-17,0
Kreatinin (mg/dl)	0,2±0,1	0,2	0,0-0,5
AST (U/L)	47,6±40,9	41,0	21,0-403,0
ALT (U/L)	28,8±34,6	22,0	10,0-319,0
Total bilirubin (mg/dl)	0,6±1,4	0,3	0,1-11,5
Direk bilirubin (mg/dl)	0,2±0,2	0,1	0,0-0,9
LDH (U/L)	327,9±92,8	311,0	220,0-963,0
Ürik asit (mg/dl)	3,1±0,8	3,1	1,3-6,1
Na (mmol/L)	139,2±2,3	139,0	135,0-146,0
K (mmol/L)	5,0±0,5	4,9	3,9-6,1
Ca (mg/dl)	10,2±0,5	10,2	8,8-11,1
Mg (mg/dl)	2,2±0,2	2,2	1,7-2,5
Serbest T4 (ng/dl)	1,2±0,2	1,2	0,7-1,8
TSH (mIU/L)	2,8±1,9	2,4	0,8-14,7

SS=standart sapma

Olguların periferik yayma değerlendirmeleri ve tiroid fonksiyon testleri incelendi. Periferik yaymada en sık %84,7 ile normokrom özellikte yayma görüldü. Onu %10,6 ile hipokrom özellikte, %3,5 ile makrositer özellikte ve %1,2 ile lökositöz gözlenen yayma takip etti. Olguların %7,1'inde hipotiroidi vardı (Tablo 13).

Tablo 13. Olguların Hipotiroidi Sonuçlarına Ait Sıklıklar

	n	%
Hipotiroidi		
Var	6	7,1
Yok	79	92,9
Toplam	85	100,0

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

Olgulara tedavide verilen propranolol dozu ve kesilme zamanının değerlendirilmesi yapıldı. Buna göre; olguların %18,8'ine 1 mg/kg/gün dozunda propranolol verildi, %81,2'sine ise 2 mg/kg/gün dozunda propranolol verildi. Ortalama propranolol kesilme zamanı 8,3±4,6 (ortanca 8 ay) aydı (Tablo 14).

Tablo 14. Olgulara Tedavide Verilen Propranolol Dozu ve Kesilme Zamanının Değerlendirilmesi

	n	%
Propranolol dozu		
1 mg/kg	16	18,8
2 mg/kg	69	81,2
	Ortalama±SS	Ortanca (min-maks)
Propranolol kesilme ayı	8,3±4,6	8 (0,25-20,00)
Toplam	85	100,0

n=sıklık, %=sütun yüzdesi, SS=standart sapma

Propranolole bağlı komplikasyon durumu incelendi. Buna göre; 4 kişide (%4,7) propranolole bağlı komplikasyon görüldü. Bunlar; 2 kişide solunum sıkıntısı, 1 kişide hipoglisemi ve 1 kişide hipotansiyon şeklinde idi (Tablo 15).

Tablo 15. Propranolole Bağlı Komplikasyon Durumu

	n	%
Solunum sıkıntısı	2	2,4
Hipoglisemi	1	1,2
Hipotansiyon	1	1,2
İlaç ilişkili komplikasyon yok	81	95,3
Toplam	85	100,0

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

Çalışmaya alınan olguların %78,8'inin sonografik lezyon boyutu ölçüldü, ayrıca %3,5'inde ölçülebilecek patoloji görülmedi. Kalan olguların %14,1'inin USG değerlendirmesi rutin yapılmamışken, %3,5 olgu ise takipsiz olarak kaydedildi. 70 olguya fotoğrafik değerlendirme yapılmış olup sıklık %82,4'tü (Tablo 16).

Tablo 16. Olgulara Fotoğrafik Değerlendirme Yapılma Durumu

	n	%
Fotoğrafik değerlendirme		
Yapılmış	70	82,4
Yapılmamış	15	17,6

n=sıklık, %=sütun yüzdesi

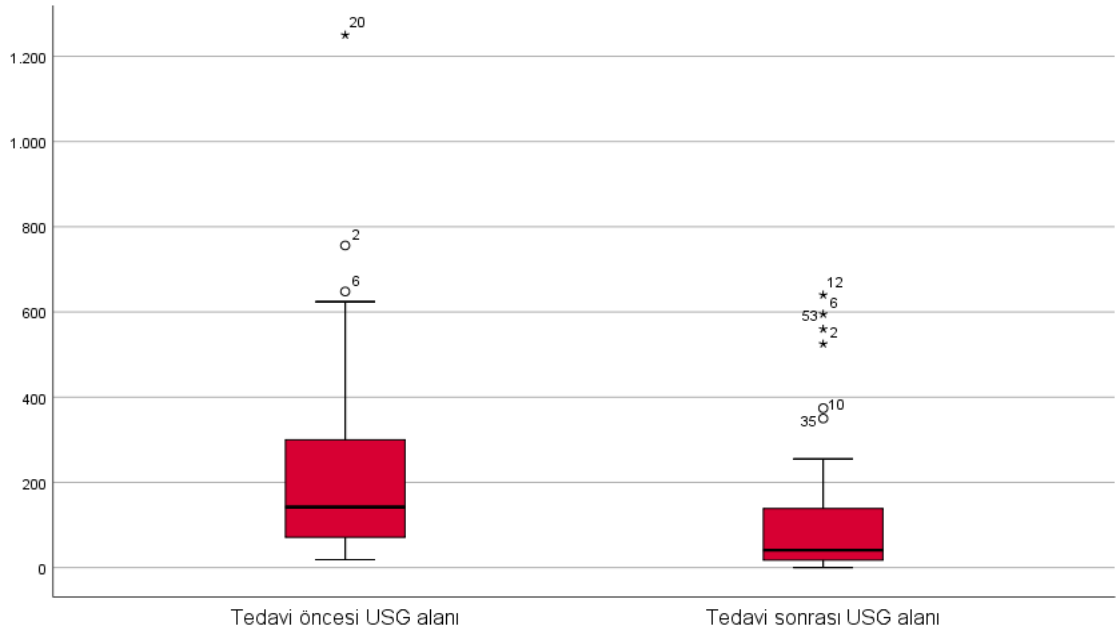
Olguların tedavi öncesi ve sonrası USG’de lezyon alanı ve HAS skoru değişimi incelendi. Buna göre; ortalama tedavi öncesi USG alanı $209,7 \pm 207,5$ mm² iken, tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalarak $105,1 \pm 145,7$ mm²’ye düştü ($p < 0,001$). Benzer şekilde ortalama HAS skoru tedavi öncesi $3,8 \pm 0,9$ iken, tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalarak $1,3 \pm 0,8$ ’e düştü ($p < 0,001$) (Tablo 17).

Tablo 17. Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası USG’de Lezyon Alanı ve HAS Skoru Değişimi

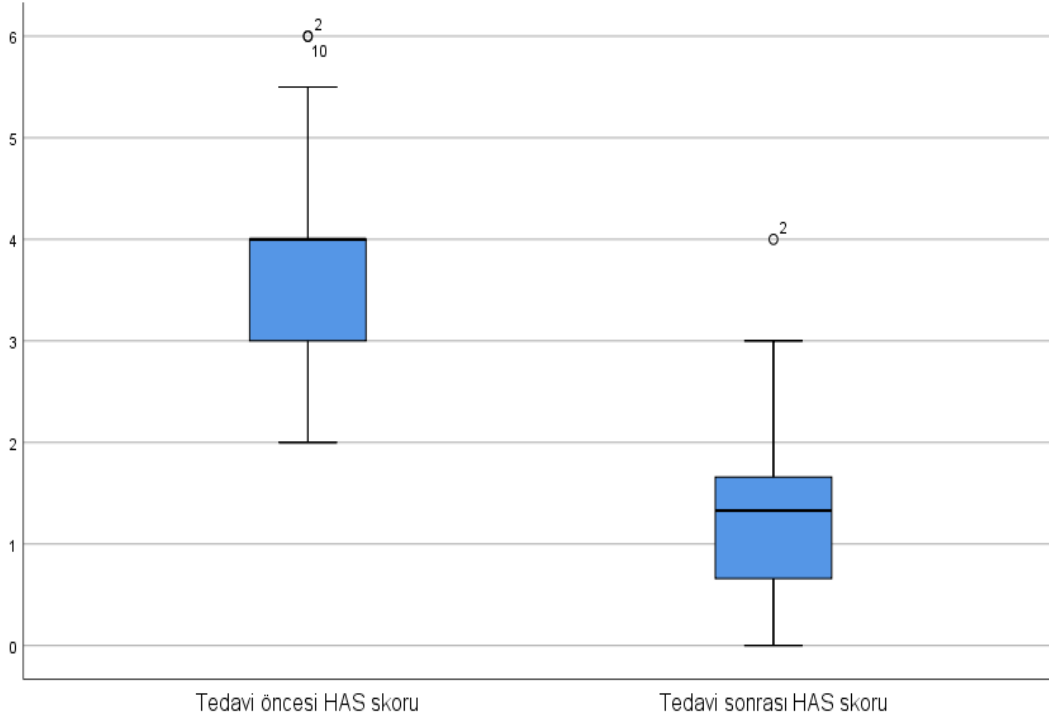
	n	Ortalama±SS	Ortanca	Minimum-Maksimum	p*
Tedavi öncesi USG alanı	75	209,7±207,5	126,0	3,0-1250,0	<0,001
Tedavi sonrası USG alanı	75	105,1±145,7	41,0	0,0-640,0	
Tedavi öncesi HAS skoru	70	3,8±0,9	4,0	2,0-6,0	<0,001
Tedavi sonrası HAS skoru	70	1,3±0,8	1,3	0,0-4,0	

HAS=Haemangioma Activity Score, *Wilcoxon testi

Şekil 4’te olguların tedavi öncesi ve sonrası USG’de lezyon alanlarının dağılımı ve şekil 5’te olguların tedavi öncesi ve sonrası HAS skorlarının dağılımı verilmiştir.



Şekil 4. Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası USG’de Lezyon Alanlarının Dağılımı



Şekil 5. Olguların Tedavi Öncesi ve Sonrası HAS Skorlarının Dağılımı

Hastaların ailelerinin yaklaşık %82 si propranolol tedavisinin gözle görülür şekilde infantil hemanjiom boyutlarını küçülttüğünü, rengini soluklaştırdığını belirtti. %18'lik kısımda ilaç komplikasyonu nedeniyle tedavisi kesilenler olması ve takipsiz vakalar olması nedeniyle ailelerinin değerlendirmesi mümkün olmadı.

4.1. Hastaların propranolol tedavisi öncesi ve sonrasındaki fotoğrafik değerlendirmeleri:

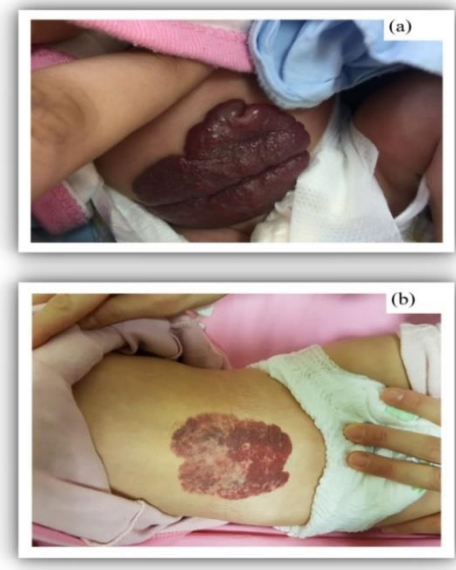
Resim 28'den Resim 49'a kadar hastaların tedavi öncesi ve tedaviden sonraki fotoğraflarına yer verilmiştir.



Resim 28. Ense bölgesinde yerleşimli aynı hastaya ait infantil hemanjiom resimleri. **(a)** tedavi öncesi resim; **(b)** tedavi sonrası resim (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 29. Dudakta yerleşimli aynı hastaya ait infantil hemanjiom resimleri. **(a)** tedavi öncesi resim; **(b)** tedavi sonrası resim (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 30. Gövdede yerleşimli aynı hastaya ait infantil hemanjiom resimleri. **(a)** tedavi öncesi resim; **(b)** tedavi sonrası resim (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 31. Frontal bölge ve batın sol üst kadranda yerleşimli infantil hemanjiomlar.

(1a) sol frontal bölgedeki infantil hemanjioma ait tedavi öncesi resim; (1b) sol frontal bölgedeki infantil hemanjioma ait tedavi sonrası resim; (2a) batın sol üst kadrandaki infantil hemanjioma ait tedavi öncesi resim; (2b) batın sol üst kadrandaki infantil hemanjioma ait tedavi sonrası resim (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 32. Baş yerleşimli infantil hemanjiomlar. (1a) sol yanakta tedavi öncesi hemanjiom; (1b) sol yanakta tedavi sonrası hemanjiom; (2a) sol göz lateral kesimde tedavi öncesi hemanjiom; (2b) sol göz lateral kesimde tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

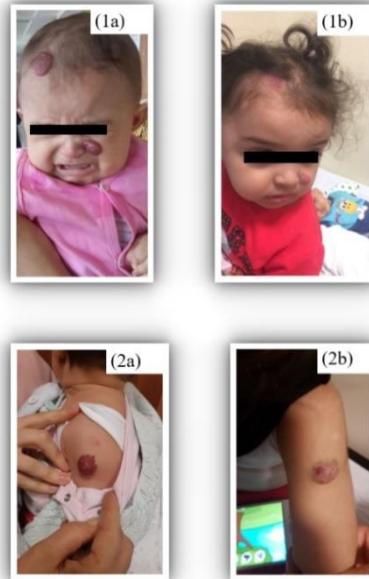


Resim 33. Yüz bölgesinde ve kolda yerleşimli infantil hemanjiomlar.

(1a) sağ yüz bölgesinde, saçlı deride ve kulakta da gözlenen tedavi öncesi hemanjiom; (1b) sağ yüz bölgesinde, saçlı deride ve kulakta da gözlenen tedavi sonrası hemanjiom; (2a) kolda yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; (2b) kolda yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 34. Göz kapağı ve batında yerleşimli infantil hemanjiomlar. (1a) sol göz kapağında tedavi öncesi hemanjiom; (1b) sol göz kapağında tedavi sonrası hemanjiom; (2a) batın sol kesimde tedavi öncesi hemanjiom; (2b) batın sol kesimde tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 35. Baş ve kol yerleşimli infantil hemanjiyomlar.

(1a) sağ frontotemporal bölge ve sol nazal komşulukta 2 ayrı tedavi öncesi hemanjiom; (1b) sağ frontotemporal bölge ve sol nazal komşulukta 2 ayrı tedavi sonrası hemanjiom; (2a) sol kolda tedavi öncesi hemanjiom; (2b) sol kolda tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 36. Ekstremitelerde yerleşim gösteren aynı hastaya ait farklı infantil hemanjiomlar. (1a) sağ kolda tedavi öncesi hemanjiom; (1b) sağ kolda tedavi sonrası hemanjiom; (1c) sağ el 3.parmakta tedavi öncesi hemanjiom; (1d) sağ el 3.parmakta tedavi sonrası hemanjiom; (1e) sol bacakta tedavi öncesi hemanjiom; (1f) sol bacakta tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 37. Baş yerleşimli infantil hemanjiomlar. (1a) sol göz kapağında yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; (1b) sol göz kapağında yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom;

(2a) saçlı deride tedavi öncesi hemanjiom; (2b) saçlı deride tedavi sonrası hemanjiom; (3a) frontal orta kesimde tedavi öncesi hemanjiom; (3b) frontal orta kesimde tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 38. Baş ve ekstremitelerde yerleşimli infantil hemanjiomlar. (1a) sol frontal bölgede yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; (1b) sol frontal bölgede yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom; (2a) frontal bölge orta kesimde yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; (2b) frontal bölge orta kesimde yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom; (3a) sol el sırtında yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; (3b) sol el sırtında yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

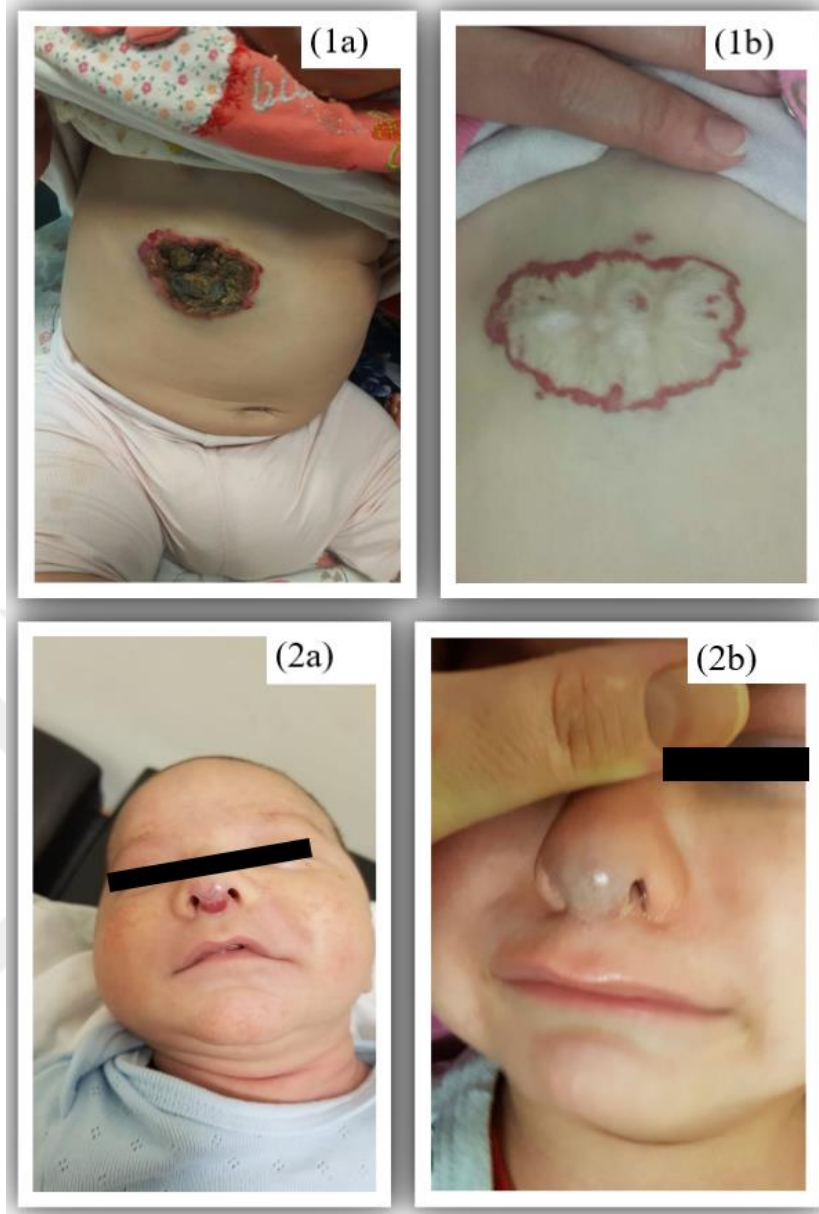


Resim 39. Başta yerleşimli infantil hemanjiomlar. (1a) saçlı deride yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; (1b) saçlı deride yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom; (2a) burun

sağ kanadında yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; **(2b)** burun sağ kanadında yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom; **(3a)** sol göz lateralinde yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; **(3b)** sol göz lateralinde yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 40. Baş ve ekstremitelerde yerleşimli hemanjiomlar. **(1a)** sağ postaurikuler yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; **(1b)** sağ postaurikuler yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom; **(2a)** sol bacak yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; **(2b)** sol bacak yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 41. Gövde ve baş yerleşimli infantil hemanjiomlar. **(1a)** batında yerleşimli ülsere tedavi öncesi hemanjiom; **(1b)** batında yerleşimli ülsere tedavi sonrası hemanjiom; **(2a)** burun ön kısmında yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; **(2b)** burun ön kısmında yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 42. Ekstremitte ve baş yerleşimli infantil hemanjiomlar. **(1a)** kolda yerleşim gösteren tedavi öncesi hemanjiom; **(1b)** kolda yerleşim gösteren tedavi sonrası hemanjiom; **(2a)** sol göz nazal komşuluğunda yerleşim gösteren tedavi öncesi hemanjiom; **(2b)** sol göz nazal komşuluğunda yerleşim gösteren tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 43. Gövde ve başta yerleşim gösteren infantil hemanjiomlar. **(1a)** gövdede yerleşim gösteren tedavi öncesi hemanjiom; **(1b)** gövdede yerleşim gösteren tedavi sonrası hemanjiom; **(2a)** saçlı deride yerleşim gösteren tedavi öncesi hemanjiom; **(2b)** saçlı deride yerleşim gösteren tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 44. Baş ve boyunda yerleşim gösteren aynı hastaya ait infantil hemanjiomlar. **(1a)** saçlı deride yerleşim gösteren tedavi öncesi hemanjiom; **(1b)** saçlı deride yerleşim gösteren tedavi sonrası hemanjiom; **(1c)** boyun sol tarafında yerleşim gösteren tedavi öncesi hemanjiom; **(1d)** boyun sol tarafında yerleşim gösteren tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 45. Aksillada yerleşimli infantil hemanjiom. **(a)** tedavi öncesi; **(b)** tedavi sonrası (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



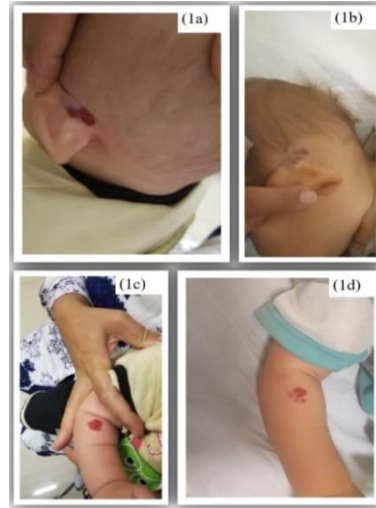
Resim 46. Sağ taraf bukkal mukozada yerleşimli infantil hemanjiom. (a) tedavi öncesi; (b) tedavi sonrası (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 47. Boyun sol tarafında yerleşimli ağlamakla belirginleşen infantil hemanjiom. (a) tedavi öncesi; (b) tedavi sonrası (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 48. Gövde yerleşimli 2 farklı hastaya ait infantil hemanjiomlar. **(1a)** sağ göğüse yakın yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; **(1b)** sağ göğüse yakın yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom; **(1c)** sol gluteal bölgeye yakın yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; **(1d)** sol gluteal bölgeye yakın yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom; **(2a)** sol skapula komşuluğunda derin yerleşimli tedavi öncesi hemanjiom; **(2b)** sol skapula komşuluğunda derin yerleşimli tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).



Resim 49. Baş ve ekstremiteler yerleşimli aynı hastaya ait infantil hemanjiomlar. **(1a)** sol postaurikuler tedavi öncesi hemanjiom; **(1b)** sol postaurikuler tedavi sonrası hemanjiom; **(1c)** sağ kolda tedavi öncesi hemanjiom; **(1d)** sağ kolda tedavi sonrası hemanjiom (KSÜ Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi).

5. TARTIŞMA

İnfantil hemanjiomlar genellikle spontan olarak involüsyon sürecine girmelerine rağmen, bu benign lezyonların doğal seyrini yakından izlemek gereklidir. İnfantil hemanjiomların progresif ilerleyebileceği, buna bağlı olarak istenmeyen sonuçlar doğurabileceği göz önünde bulundurulmalı ve erken tedavinin gerekliliği çok iyi değerlendirilmelidir (81, 82). Çalışmamızda infantil hemanjiomların büyük boyutta olması, kanama ve ülserasyona neden olması, hava yolu obstrüksiyonuna sebep olması ve kozmetik sorun oluşturması gibi endike durumlarda uygulanan propranolol tedavisinin etkin olduğu gösterildi.

Çalışmamızda 4 yıllık süreçte yaşları 0-24 ay arasında olan 85 hasta değerlendirildi. Anderson ve ark. (83) ile Ding ve ark. (3) yaptığı çalışmalarla benzer olarak bizim çalışmamızda da infantil hemanjiom kız cinsiyette daha fazla görülmüştür. Drolet ve ark. (84) ile Boo ve ark. (85) yaptığı çalışmalarda düşük doğum ağırlığı, Dickison ve ark. (86) ile Ding ve ark. (3) yaptığı çalışmalarda ise düşük gestasyon haftası infantil hemanjiom için bir risk faktörü olarak belirtilmişti. Çalışmamızda bu çalışmaların aksine miad doğan ve 2500 gr üzeri doğum ağırlığındaki hastalar daha sıklıkla görüldü. Zimmermann ve ark. (87) çalışması ile benzer şekilde bizim hasta grubumuzda da infantil hemanjiomlar daha çok tek şekilde saptandı. Couto ve ark. (88) çalışmasında yüzeysel hemanjiomlar %40,7 oranda saptanmış olup, bizim çalışmamızda da benzer şekilde yüzeysel hemanjiomlar %42,4 oranında saptandı. Couto ve ark. (88) çalışması ile Zimmermann ve ark. (87) çalışmalarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da infantil hemanjiomlar en sık baş-boyun bölgesinde görüldü. Düzenli Kar ve ark. (89) yaptığı çalışmaya benzer şekilde bizim çalışmamızda da kozmetik problemler daha sık görüldü. Oliveira ve ark. (90) yaptığı bir çalışmada stridoru olan hastalarda hemanjiom olabileceğinin göz ardı edilmemesi gerektiği vurgulanmıştır. Bizim çalışmamızda da stridorla başvuran bir hastada havayolu obstrüksiyonu görüldü. Bir hastamızda kasabach merritt sendromuna sekonder mortalite gözlemlendi. Çalışmamızda propranolol tedavisi öncesi bakılan tiroid fonksiyon testleri neticesinde 85 hastamızın 6'sında hipotiroidi saptandı. Yang ve ark. (91) ile Ainipully ve ark. (92) çalışmalarına benzer şekilde bizim çalışmamızda da propranolol tedavisinin infantil hemanjiomlar üzerinde etkili olduğu tespit edildi. Maalesef çalışmamızdaki hastalardan biri de yazarlardan Maraşlı'nın oğluydu ve hastanın sol bacağındaki hemanjiomunda propranolol tedavisiyle belirgin bir iyileşme sağlandı (Resim 40, (2a) ve (2b)). Dilek ve ark. (93)

yaptığı çalışmada infantil hemanjiomlarda tedavi endikasyonları arasında fonksiyon kaybına yol açma, kanama, enfeksiyon, ülserasyon, hızlı büyüme ve büyük lezyon olma gibi durumlar belirtilmiştir. Bizim tedavi endikasyonlarımız da bu çalışmayla benzerdi. Yapılan bir çalışmada infantil hemanjiom tedavisinde 1-1,5 mg/kg/gün dozunda propranololun güvenli ve etkili olduğundan bahsedilmiştir (94). Yine yapılan bir çalışmada propranololun infantil hemanjiom tedavisinde terapötik dozunun 2 mg/kg/gün olduğu ve iki bölünmüş doz şeklinde verilmesinin uygun olduğundan bahsedilmiştir (95). Bizde propranololu literatüre uygun şekilde kullandık. Al-Mahdi ve Al-Sada (96) ile Zhang ve ark. (97) yaptığı çalışmalarda infantil hemanjiom tedavisinde verilen propranololun yan etkileri arasında uyku bozukluğu, diyare ve bronkospazmdan bahsedilmiştir. Bizim çalışmamızda görülen yan etkiler arasında ise solunum sıkıntısı, hipoglisemi ve hipotansiyon vardı.

Propranolol tedavisinin infantil hemanjiomlar üzerindeki etkinliği çeşitli çalışmalarda araştırılmıştır. Ölçüt olarak radyografik görüntülemeler ve skorlamalar kullanılmıştır. Bizim çalışmamızda da kullandığımız Haemangioma Activity Score (HAS) ile Moyakine ve ark. (98) çalışması olan Hemangioma Severity Scale (HSS) infantil hemanjiomların tedavisini değerlendirmede kullanılan skorlamalardandır. Haggstrom ve ark. (99) yaptığı çalışmada Hemanjiom Şiddet Ölçeğinin (HSS) infantil hemanjiomun klinik sonuçlarını değerlendirmede önemli olduğundan bahsedilmiştir. Janmohamed ve Arnold' a göre (100) Hemangioma Activity and Severity Index (HASI), HAS VE HSS'de yapılan küçük değişikliklere dayanmakta ve bu değişikliklikler HASI'yı, daha subjektif, karmaşık ve zaman alıcı yapmaktadır. Yazarlar HAS'ın fotoğraflarda kullanım için daha uygun olduğunu düşünmektedirler. Yine Janmohamed ve ark. (101) yaptığı bir çalışmada infantil hemanjiomun tedaviye cevabının değerlendirilmesinde HAS'ın HSS'ye tercih edildiği sonucuna varılmıştır. Léauté-Labrèze ve ark. (102) yaptığı bir çalışmada toplam 12 sorudan oluşan 2 parçalı bir algoritma olan Infantile Hemangioma Referral Score (IHReS), infantil hemanjiomlu hastaların doğru ve zamanında yönlendirilmesini kolaylaştırmak amacıyla birincil hekimler için kullanımı kolay bir araç olduğu ve uygulayıcıların hastaları uzman merkezlere sevk etme kararlarında yardımcı olabileceği belirtilmiştir. Mull ve ark. (103) ile Moyakine ve ark. (104) yaptıkları çalışmalarda Hemangioma Severity Scale (HSS)'nin infantil hemanjiomu olan hastalarda tedavi başlama kararı almada katkısı olabileceği belirtilmiştir. Literatürdeki veriler ışığında biz de hastalarımızın propranolol

tedavisine yanıtını değerlendirmek için HAS skorlamasını çalışmamızda kullandık. HAS skorunun tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı görüldü ($p<0,001$).

Bazı çalışmalarda tedaviye cevabı değerlendirmek için HAS ve HSS gibi skorlamalar haricinde fotoğrafik değerlendirme yapılmış, bazı çalışmalarda ise USG ile değerlendirme yapılmıştır. Al-Mahdi ve ark. (96) yaptığı çalışmada 12 hastanın tedavi takibi USG eşliğinde yapılmış ve sonuçları mükemmel, iyi, orta ve kötü olarak rapor edilmiştir. Sonuç olarak, oral propranololun, infantil hemanjiyomun proliferatif fazı sırasında güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olduğu gösterilmiştir. Ginguerra ve ark. (105) yaptığı çalışmada hastaların takipleri fotoğrafik değerlendirme ve USG ile yapılmıştır. Sonuç olarak propranololun infantil hemanjiomdaki etkinliği klinik ve radyolojik olarak saptanmıştır. Jamshidian-Tehrani ve ark. (7) yaptığı çalışmada da infantil hemanjiomlu olguların değerlendirilmesi USG eşliğinde yapılmış ve propranololun infantil perioküler hemanjiyom için güvenli ve etkili olduğu gösterilmiştir. Jamshidian-Tehrani ve ark. (7) ultrasonografi ve renkli doppler görüntüleme yönteminin, tedavi yanıtını izlemek ve değerlendirmek için yararlı yöntemler olduğunu belirtmişlerdir. Çalışmamızda hastaların tedavi öncesi, tedavi alırken ve tedavi sonrası USG değerlendirmeleri yapılarak hastaların takipleri yapıldı. USG alanının tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde azaldığı saptandı ($p<0,001$).

Ainipully ve ark. (92) yaptığı çalışmada infantil hemanjiomlu hastaların takiplerinde çekilen fotoğrafların görsel analog skalası ile (visual analog scale (VAS) yorumlanması, hemanjiom boyutlarının uzunluk ve genişlik olarak ölçülmesi ve ebeveynlerin memnuniyetinin değerlendirilmesi ile propranololun infantil hemanjiomdaki etkinliği araştırılmıştır. Kridin ve ark. (106) yaptığı çalışmada oral propranolol alan hastalarının klinik değerlendirmesinde her vakanın kontrollerde çekilen fotoğrafları görsel bir analog ölçek kullanılarak değerlendirilmiştir. Kim ve ark. (6) yaptığı çalışmada da infantil hemanjiomu olan ve propranolol tedavisi alan hastaların kontrollerinde fotoğrafik değerlendirme yapılmıştır. Çalışmamızda her hastanın tedavi öncesi, tedavi alırken ve tedavi sonrası fotoğrafik değerlendirmeleri yapıldı ve propranolol tedavisiyle infantil hemanjiomlarda belirgin iyileşme görüldü. Hastaların ailelerinin yaklaşık %82 si propranolol tedavisinin gözle görülür şekilde infantil hemanjiom boyutlarını küçülttüğünü, rengini soluklaştırdığını belirtti. %18'lik

kısımda ilaç komplikasyonu nedeniyle tedavisi kesilenler olması ve takipsiz vakalar olması nedeniyle ailelerinin değerlendirmesi mümkün olmadı.

Çalışmamızda propranolol tedavisine yanıtı değerlendirirken HAS Skorlaması, USG verileri ve fotoğrafik değerlendirme ölçüt olarak alındı. Her kontrolde ailelerin memnuniyeti sorgulandı. Literatürdeki diğer çalışmalara bakıldığında bizim çalışmamızda tedaviye yanıtı değerlendirirken kullandığımız HAS skoru, USG verileri ve fotoğrafik değerlendirme birlikte kullanıldığından çalışmamızın daha objektif bir çalışma olduğu kanaatindeyiz. Çalışmamız bu anlamda USG, HAS skoru ve fotoğrafik değerlendirme parametrelerinin birlikte kullanıldığı ilk çalışmadır. Tüm bu değerlendirmeler neticesinde bizim çalışmamızda da propranolol tedavisinin infantil hemanjiomlar üzerinde etkin ve güvenilir bir tedavi modalitesi olduğu saptanmıştır.

6. SONUÇLAR

1. Çalışmamızdaki infantil hemanjiomların 20'si erkek (%23,5), 65'i kız (%76,5) olmak üzere kız cinsiyette daha sık görüldüğü tespit edildi.
2. Hastalarda tedaviye başlama yaşı ortalama $7,2\pm 5,9$ ay (median 5 ay, dağılım 0-24 ay) idi.
3. Olgularımızın anne-babaları arasında akrabalık oranı %14,1 olarak saptandı.
4. Tedavi alan olgularımızın büyük çoğunluğu miad gebelikten doğmuş idi.
5. Olguların büyük çoğunluğunun doğum kilosu 2500 gr üzeri idi.
6. En sık tutulan bölgeler, %42,4 ile baş-boyun, %34,1 ile ekstremitte-gövde, %9,4 ile perioküler ve %9,4 ile anogenital bölgeler idi, iç organ ve ağız içi tutulumu ise %2,4 düzeyinde kalmış idi.
7. Çalışmamızda sadece 2 olguda (%2,4) visseral tutulum vardı ve bu tutulum karaciğerde idi.
8. Hemanjiomun tek veya multiple olması ile buldukları yer arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi ($p=0,063$).
9. Çalışmamızdaki infantil hemanjiomların %76,5'i tek iken, %23,5'i multiple idi.
10. Vakalarımızda infantil hemanjiomların %42,4'ünün yüzeysel, %22,4'ünün derin ve %35,3'ünün karma olduğu görüldü.
11. Çalışmamızda infantil hemanjiomlara bağlı olguların %49,4'ünde komplikasyon yok iken, %32,9'unda kozmetik problem, %5,9'unda ülserasyon, %5,9'unda kanama ve %5,9'unda da diğer komplikasyonlar görüldü.
12. Olguların %7,1'inde hipotiroidi vardı.
13. Hastalarda kardiyoljik açıdan değerlendirme neticesinde propranolol kullanmaya engel herhangi bir kalp hastalığı saptanmadı.
14. Propranolol, hastaların %18,8'ine 1 mg/kg/gün dozunda, %81,2'sine ise 2 mg/kg/gün dozunda verildi.
15. Ortalama propranolol kesilme zamanı $8,3\pm 4,6$ (ortanca 8 ay) ay idi.
16. Tedavi verdiğimiz olguların infantil hemanjiomlarının ortalama tedavi öncesi USG alanı $209,7\pm 207,5$ mm² iken, tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalarak $105,1\pm 145,7$ mm²'ye düştü ($p<0,001$).
17. Tedavi verdiğimiz olguların infantil hemanjiomlarının ortalama HAS skoru tedavi öncesi $3,8\pm 0,9$ iken, tedaviden sonra istatistiksel olarak anlamlı şekilde azalarak $1,3\pm 0,8$ 'e düştü ($p<0,001$).

18. Hastaların ailelerinin yaklaşık %82 si propranolol tedavisinin gözle görülür şekilde infantil hemanjiom boyutlarını küçülttüğünü, rengini soluklaştırdığını belirtti.
19. Propranolole bağlı olarak 2 kişide solunum sıkıntısı, 1 kişide hipoglisemi ve 1 kişide hipotansiyon şeklinde yan etki gözlemlendi.

Çalışmamız sonucunda; infantil hemanjiom tedavisinde kullanılan propranolol tedavisinin fotografik değerlendirme, USG verileri, HAS skoru değerlendirmesi ve ailelerin gözlemine göre etkin bir tedavi seçeneği olarak kullanılabileceği sonucuna varılmıştır.



7. EKLER DİZİNİ

EK 1. Etik Kurulu Karar Formu.....	82
EK 2. İntihal Raporu	84



8. KAYNAKLAR

1. Chen ZY, Wang QN, Zhu YH, Zhou LY, Xu T, He ZY, et al. Progress in the treatment of infantile hemangioma. *Ann Transl Med.* 2019; 7:692.
2. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics.* 2019; 143.
3. Ding Y, Zhang J-Z, Yu S-R, Xiang F, Kang X-J. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World Journal of Pediatrics.* 2019.
4. Satterfield KR, Chambers CB. Current treatment and management of infantile hemangiomas. *Surv Ophthalmol.* 2019; 64:608-18.
5. Soliman YS, Khachemoune A. Infantile hemangiomas: our current understanding and treatment options. *Dermatol Online J.* 2018; 24.
6. Kim J, Hong JW, Roh TS, Lee WJ. Oral propranolol therapy in 23 infants with infantile hemangioma. *Arch Plast Surg.* 2018; 45:517-24.
7. Jamshidian-Tehrani M, Nabavi A, Taghavi M, Sharif-Kashani S, Kasaei A, Sadeghi-Tari A, et al. Clinical and Ultrasonographic Evaluation of Infantile Periocular Hemangioma Treated With Oral Propranolol. *Ophthalmic Plast Reconstr Surg.* 2019; 35:484-6.
8. Wu C, Guo L, Wang L, Li J, Wang C, Song D. Associations between short-term efficacy and clinical characteristics of infantile hemangioma treated by propranolol. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98:e14346.
9. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol.* 2014; 170:907-13.
10. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma: Executive Summary. *Pediatrics.* 2015; 136:786-91.
11. Board PDQPTE. Childhood Vascular Tumors Treatment (PDQ(R)): Health Professional Version. PDQ Cancer Information Summaries. Bethesda (MD): National Cancer Institute (US); 2002.

12. B Callahan A, Yoon M. Infantile hemangiomas: A review. Saudi journal of ophthalmology : official journal of the Saudi Ophthalmological Society. 2012; 26:283-91.
13. Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? Arch Dermatol. 2010; 146:1295-9.
14. Vivar K, Mancini A. Infantile hemangiomas: An update on pathogenesis, associations, and management. Indian Journal of Paediatric Dermatology. 2018; 19:293.
15. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, Psutka S, Melero-Martin JM, Bartch TC, et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. The Journal of clinical investigation. 2008; 118:2592-9.
16. Kleinman Mark E, Greives Matthew R, Churgin Samara S, Blechman Keith M, Chang Eric I, Ceradini Daniel J, et al. Hypoxia-Induced Mediators of Stem/Progenitor Cell Trafficking Are Increased in Children With Hemangioma. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology. 2007; 27:2664-70.
17. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mihm MC, Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. Hum Pathol. 2000; 31:11-22.
18. North PE, Waner M, Mizeracki A, Mrak RE, Nicholas R, Kincannon J, et al. A Unique Microvascular Phenotype Shared by Juvenile Hemangiomas and Human Placenta. JAMA Dermatology. 2001; 137:559-70.
19. Ritter MR, Dorrell MI, Edmonds J, Friedlander SF, Friedlander M. Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2002; 99:7455-60.
20. Carlos Lopez Gutierrez J, Felipe Avila L, Sosa G, Patron M. Placental Anomalies in Children with Infantile Hemangioma. Pediatric dermatology. 2007; 24:353-5.
21. Tanyildiz HG, Unal EC, Gokce H, Yavuz G, Tacyildiz N, Dincaslan H, et al. Serum Basic Fibroblastic Growth Factor Levels in Children with Infantile Hemangioma. Indian J Pediatr. 2016; 83:937-40.

22. Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial Segregation of Hemangiomas and Vascular Malformations as an Autosomal Dominant Trait. *JAMA Dermatology*. 1998; 134:718-22.
23. Castrén E, Salminen P, Vikkula M, Pitkäranta A, Klockars T. Inheritance Patterns of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2016; 138.
24. Leaute-Labreze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011; 25:1245-53.
25. Munabi NCO, Tan QK, Garzon MC, Behr GG, Shawber CJ, Wu JK. Growth Hormone Induces Recurrence of Infantile Hemangiomas After Apparent Involution: Evidence of Growth Hormone Receptors in Infantile Hemangioma. *Pediatric Dermatology*. 2015; 32:539-43.
26. de la Cruz Fornaguera Y. Hemangioma infantil. *Revista Cubana de Angiología y Cirugía Vascular*. 2015; 16:76-91.
27. Liang MG, Frieden IJ. Infantile and congenital hemangiomas. *Semin Pediatr Surg*. 2014; 23:162-7.
28. Durr ML, Meyer AK, Huoh KC, Frieden IJ, Rosbe KW. Airway hemangiomas in PHACE syndrome. *The Laryngoscope*. 2012; 122:2323-9.
29. Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW, Drolet BA, Siegel DH, Auguste KI, et al. Cervical and Intracranial Arterial Anomalies in 70 Patients with PHACE Syndrome. *American Journal of Neuroradiology*. 2010; 31:1980-6.
30. Bayer ML, Frommelt PC, Blei F, Breur JMPJ, Cordisco MR, Frieden IJ, et al. Congenital Cardiac, Aortic Arch, and Vascular Bed Anomalies in PHACE Syndrome (from the International PHACE Syndrome Registry). *The American Journal of Cardiology*. 2013; 112:1948-52.
31. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, et al. PHACE Syndrome: Consensus-Derived Diagnosis and Care Recommendations. *J Pediatr*. 2016; 178:24-33.e2.
32. Golabi M, An AC, Lopez C, Lee L, Kwong M, Hall BD. A new case of a LUMBAR syndrome. *Am J Med Genet A*. 2014; 164a:204-7.

33. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol*. 2006; 142:884-8.
34. Stockman A, Boralevi F, Taieb A, Leaute-Labreze C. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology*. 2007; 214:40-5.
35. Barrick B, Tollefson M. Clinical Presentation, Complications, and Management of Infantile Hemangiomas: A Case Report and Review of the Literature. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. 2014; 6:20-4.
36. Gontijo B. Complications of infantile hemangiomas. *Clinics in Dermatology*. 2014; 32:471-6.
37. Alniemi ST, Griepentrog GJ, Diehl N, Mohny BG. Rate of Amblyopia in Periocular Infantile Hemangiomas. *JAMA Ophthalmology*. 2012; 130:943-4.
38. Drolet B, Pope E, Juern A, Sato T, Howell B, Puttgen K, et al. Gastrointestinal Bleeding in Infantile Hemangioma: A Complication of Segmental, Rather than Multifocal, Infantile Hemangiomas. *The Journal of pediatrics*. 2012; 160:1021-6.e3.
39. Theiler M, Hoffman WY, Frieden IJ. Breast Hypoplasia as a Complication of an Untreated Infantile Hemangioma. *Pediatric Dermatology*. 2016; 33:e129-e30.
40. Costa VA, Haimowitz R, Cheng YI, Wang J, Silverman RA, Bauman NM. Social Impact of Facial Infantile Hemangiomas in Preteen Children. *JAMA Otolaryngology–Head & Neck Surgery*. 2016; 142:13-9.
41. Vigone MC, Cortinovis F, Rabbiosi S, Di Frenna M, Passoni A, Persani L, et al. Difficult treatment of consumptive hypothyroidism in a child with massive parotid hemangioma. *J Pediatr Endocrinol Metab*. 2012; 25:153-5.
42. Barrio VR, Drolet BA. Treatment of hemangiomas of infancy. *Dermatol Ther*. 2005; 18:151-9.
43. Chao JC, Reyes CV, Hwang MH. Cardiac hemangioma. *South Med J*. 1990; 83:44-7.

44. Perman MJ, Castelo-Soccio L, Jen M. Differential diagnosis of infantile hemangiomas. *Pediatr Ann.* 2012; 41:1-7.
45. Dasgupta R, Fishman SJ. ISSVA classification. *Semin Pediatr Surg.* 2014; 23:158-61.
46. Mahajan P, Margolin J, Iacobas I. Kasabach-Merritt Phenomenon: Classic Presentation and Management Options. *Clinical medicine insights Blood disorders.* 2017;10:1179545X17699849.
47. Amouri M, Mesrati H, Chaaben H, Masmoudi A, Mseddi M, Turki H. Congenital hemangioma. *Cutis.* 2017; 99:E31-E33.
48. Goss JA, Greene AK. Congenital Vascular Tumors. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018; 51:89-97.
49. Rambhia KD, Khopkar US. Tufted angioma. *Indian dermatology online journal.* 2016; 7:62-3.
50. Kramer D, Downey C, Vargas P, Castro A. Multifocal spindle cell hemangioma: Report of two cases. *Indian J Dermatol Venereol Leprol.* 2016; 82:93-5.
51. Devi B, Jena S, Kar D, Patro S, Behera B. Epitheloid hemangioma: a report of two cases. *Indian J Dermatol.* 2014; 59:510-2.
52. Nasr E, Timbang MR, Naffaa L, Doumit GD. Epitheloid hemangioma treated with naproxen sodium. *J Craniofac Surg.* 2014; 25:2059-61.
53. Hoekstra ER, Fockens P, Scholten P. A 15-year-old boy with an esophageal pyogenic granuloma and subsequent Barrett's esophagus (with videos). *Gastrointestinal Endoscopy.* 2007; 65:1086-8.
54. Jafarzadeh H, Sanatkhani M, Mohtasham N. Oral pyogenic granuloma: a review. *Journal of Oral Science.* 2006; 48:167-75.
55. Putra J, Gupta A. Kaposiform haemangioendothelioma: a review with emphasis on histological differential diagnosis. *Pathology.* 2017; 49:356-62.
56. Zhang G, Lu Q, Yin H, Wen H, Su Y, Li D, et al. A case of retiform-hemangioendothelioma with unusual presentation and aggressive clinical features. *Int J Clin Exp Pathol.* 2010; 3:528-33.

57. Kugler A, Koelblinger P, Zelger B, Ahlgrimm-Siess V, Laimer M. Papillary intralymphatic angioendothelioma (PILA), also referred to as Dabska tumour, in an 83-year-old woman. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2016; 30:e59-e61.
58. Shang Leen SL, Fisher C, Thway K. Composite hemangioendothelioma: clinical and histologic features of an enigmatic entity. *Adv Anat Pathol*. 2015; 22:254-9.
59. Schneider JW, Dittmer DP. Diagnosis and Treatment of Kaposi Sarcoma. *American journal of clinical dermatology*. 2017; 18:529-39.
60. Gaballah AH, Jensen CT, Palmquist S, Pickhardt PJ, Duran A, Broering G, et al. Angiosarcoma: clinical and imaging features from head to toe. *The British journal of radiology*. 2017; 90:20170039.
61. Sardaro A, Bardoscia L, Petruzzelli MF, Portaluri M. Epithelioid hemangioendothelioma: an overview and update on a rare vascular tumor. *Oncol Rev*. 2014; 8:259.
62. Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *European Journal of Pediatrics*. 2015; 174:855-65.
63. Gelmetti C, Cavalli R. Beta-blockers for hemangiomas. *G Ital Dermatol Venereol*. 2014; 149:703-9.
64. Randel A. American Academy of Pediatrics Releases Report on Infantile Hemangiomas. *Am Fam Physician*. 2016; 93:526-7.
65. Grover C, Arora P, Kedar A, Pal P, Lal B. Combination of oral corticosteroids and polidocanol sclerotherapy in the management of infantile hemangiomas. *Dermatol Surg*. 2010; 36:2030-6.
66. Ernemann U, Kramer U, Miller S, Bisdas S, Rebmann H, Breuninger H, et al. Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of vascular anomalies. *Eur J Radiol*. 2010; 75:2-11.
67. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015; 136:e1060-104.
68. Holland K, Drolet B. Infantile Hemangioma. *Pediatric clinics of North America*. 2010; 57:1069-83.

69. de Graaf M, Breur J, Raphael MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans S. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: a case series of 28 infants. *J Am Acad Dermatol*. 2011; 65:320-7.
70. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008; 358:2649-51.
71. Shah S, Frieden IJ. Treatment of infantile hemangiomas with beta-blockers: a review. *Skin Therapy Lett*. 2013; 18:5-7.
72. Spiteri Cornish K, Reddy AR. The use of propranolol in the management of periocular capillary haemangioma--a systematic review. *Eye (London, England)*. 2011; 25:1277-83.
73. Wang Q, Xiang B, Chen S, Ji Y. Efficacy and safety of oral atenolol for the treatment of infantile haemangioma: A systematic review. *Australas J Dermatol*. 2019; 60:181-5.
74. Mannschreck DB, Huang AH, Lie E, Psoter K, Puttgen K. Topical timolol as adjunct therapy to shorten oral propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2019; 36:283-9.
75. Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, Svensson A, Wedgeworth E, Flohr C. The Role of Topical Timolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Systematic Review and Meta-analysis. *Acta Derm Venereol*. 2017; 97:1167-71.
76. Hartzell LD, Buckmiller LM. Current management of infantile hemangiomas and their common associated conditions. *Otolaryngol Clin North Am*. 2012; 45:545-56, vii.
77. Itinteang T, Withers AH, Leadbitter P, Day DJ, Tan ST. Pharmacologic therapies for infantile hemangioma: is there a rational basis? *Plast Reconstr Surg*. 2011; 128:499-507.
78. Rizzo C, Brightman L, Chapas AM, Hale EK, Cantatore-Francis JL, Bernstein LJ, et al. Outcomes of childhood hemangiomas treated with the pulsed-dye laser with dynamic cooling: a retrospective chart analysis. *Dermatol Surg*. 2009; 35:1947-54.

79. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med.* 2016; 48:221-33.
80. Janmohamed SR, de Waard-van der Spek FB, Madern GC, de Laat PC, Hop WC, Oranje AP. Scoring the proliferative activity of haemangioma of infancy: the Haemangioma Activity Score (HAS). *Clin Exp Dermatol.* 2011; 36:715-23.
81. Chang SJ, Qiao C, Chang L, Gao W, Jin Y, Ma G, et al. A 7-year follow-up study on untreated deep or mixed facial infantile hemangioma in East-Asian patients: When propranolol was not yet an option. *J Dermatol.* 2019; 46:962-6.
82. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res.* 2017; 109:809-15.
83. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *Journal of the American Academy of Dermatology.* 2016; 74:120-6.
84. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr.* 2008; 153:712-5, 5.e1.
85. Boo NY, Lim SM, Koh KT, Lau KF, Ravindran J. Risk factors associated with low birth weight infants in the Malaysian population. *Med J Malaysia.* 2008; 63:306-10.
86. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011; 28:663-9.
87. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, Eivazi B. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: Review of the literature. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology.* 2010; 74:338-42.
88. Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg.* 2012; 130:619-24.

89. Duzenli Kar Y, Ozdemir ZC, Acu B, Bor O. Infantile hemangioma: Efficacy of low-dose propranolol and of intralesional bleomycin injection for propranolol non-response. *Pediatr Int.* 2019; 61:459-64.
90. Oliveira JC, Azevedo I, Goncalves A, Moreira C. Stridor is not always croup: infantile haemangioma in the airway. *BMJ Case Rep.* 2017; 2017.
91. Yang H, Hu DL, Shu Q, Guo XD. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. *World J Pediatr.* 2019; 15:546-58.
92. Ainipully AM, Narayanan SK, Vazhiyodan AP, Somnath P. Oral Propranolol in Infantile Hemangiomas: Analysis of Factors that Affect the Outcome. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2019; 24:170-5.
93. Dilek M, Bekdaş M, Göksügür SB, Demircioğlu F, Karataş Z, Erkoçoğlu M, et al. Infantile hemangioma and oral propranolol therapy. *SETB.* 2015; 49:148-51.
94. Prasad A, Sinha AK, Kumar B, Prasad A, Kumari M. Individualized dosing of oral propranolol for treatment of infantile hemangioma: a prospective study. *Pan Afr Med J.* 2019; 32:155.
95. Babiak-Choroszczak L, Gizewska-Kacprzak K, Dawid G, Gawrych E, Baglaj M. Safety assessment during initiation and maintenance of propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Adv Clin Exp Med.* 2019; 28:375-84.
96. Al-Mahdi AH, Al-Sada MA. Assessment of Oral Propranolol Administration for Infantile Hemangioma in Oral and Maxillofacial Region Aided by Ultrasonography. *J Craniofac Surg.* 2020; 31:189-92.
97. Zhang L, Wu HW, Yuan W, Zheng JW. Propranolol therapy for infantile hemangioma: our experience. *Drug Des Devel Ther.* 2017; 11:1401-8.
98. Moyakine AV, Spillekom-van Koulil S, Kupers EM, van der Vleuten CJM. Influence of infantile hemangioma severity and activity on QoL of patients and their parents: A cross-sectional study. *Pediatr Dermatol.* 2018; 35:628-34.
99. Haggstrom AN, Beaumont JL, Lai JS, Adams DM, Drolet BA, Frieden IJ, et al. Measuring the severity of infantile hemangiomas: instrument development and reliability. *Arch Dermatol.* 2012; 148:197-202.

100. Janmohamed SR, Oranje AP. Scoring systems for infantile hemangioma: the Hemangioma Activity Score versus the Hemangioma Activity and Severity Index. *Int J Dermatol*. 2016; 55:e416-7.
101. Janmohamed SR, van Oosterhout M, de Laat PC, van Rosmalen J, Madern GC, Oranje AP. Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile hemangioma: A prospective study comparing the Hemangioma Activity Score (HAS) with the Hemangioma Severity Scale (HSS). *J Am Acad Dermatol*. 2015; 73:258-63.
102. Leaute-Labreze C, Baselga Torres E, Weibel L, Boon LM, El Hachem M, van der Vleuten C, et al. The Infantile Hemangioma Referral Score: A Validated Tool for Physicians. *Pediatrics*. 2020; 145.
103. Mull JL, Chamlin SL, Lai JS, Beaumont JL, Cella D, Rancour EA, et al. Utility of the Hemangioma Severity Scale as a Triage Tool and Predictor of Need for Treatment. *Pediatr Dermatol*. 2017; 34:78-83.
104. Moyakine AV, Herwegen B, van der Vleuten CJM. Use of the Hemangioma Severity Scale to facilitate treatment decisions for infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2017; 77:868-73.
105. Ginguerra MA, Saito O, Fernandes J, Castro DS, Matayoshi S. Clinical and Radiological Evaluation of Periocular Infantile Hemangioma Treated With Oral Propranolol: A Case Series. *Am J Ophthalmol*. 2018; 185:48-55.
106. Kridin K, Pam N, Bergman R, Khamaysi Z. Oral propranolol administration is effective for infantile hemangioma in late infancy: A retrospective cohort study. *Dermatol Ther*. 2020:e13331.

9. EKLER

EK 1. Etik Kurulu Karar Formu

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Tedavi Gerektiren İnfantil Hemanjyomlu Olguların Değerlendirilmesi
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	11

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
	AÇIK ADRESİ	KSÜ Tıp Fakültesi Dekanlığı Adres: Kayseri/Kahramanmaraş Yolu Çeşitli Aşkar Yerleşkesi 46000 K.MARAS
	TELEFON	(0344)3003424
	FAKS	(0344)3003499
	E-POSTA	etik@ksu.edu.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Doç.Dr. Can ACIPAYAM			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları AD			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI	KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ			
	DESTEKLEYİCİ	yok			
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 4	<input type="checkbox"/>		
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tabii cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
In vitro tıbbi tam cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma		<input checked="" type="checkbox"/>			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç.Dr. Emel ŞAHİN
İmza:

Not: Etik kurul başkanının, imzasını vermediği bir sayfaya imza atılmasıdır.

**KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU**

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dil			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ	yok			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUM FORMU		06.03.2017	02	Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
OLGU RAPOR FORMU	yok			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ	yok			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>	
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama					
	SİGORTA	<input type="checkbox"/>					
ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>						
BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input type="checkbox"/>						
İLAN	<input type="checkbox"/>						
YELİK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>						
SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>						
GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>						
DİĞER	<input checked="" type="checkbox"/>	Beyanname Etik Kurul, Beyanname Formu, Çeyrekçiler B.S.K.D. Arayışları					
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 08	Tarih: 17.01.2018	Oturum: 2018/02				
	Yukarıda bilgileri verilen beyanname dosyası ile ilgili belgeler araştırma/uygulama süreci, amaç, yöntem ve sonuçları dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırma/uygulama beyanname dosyasında belirtilen maddelerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel olarak bu alanın gerekliliklerini taşıdığı için etik kurul üye tamamının ortak görüşüyle ve karar verilmiştir. Etik Kurul, doku nakli, organ nakli ve yeni bir cerrahi yöntem ile ilgili çalışmalar ve genetik test uygulamaları ve tıbbi araştırmalar ile ilgili çalışmalar için ayrıca Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğünden izin alınmasını gerektirmektedir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yürürlükte Kapsamında yer alan araştırmalar/uygulamalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.						
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU							
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yürürlükte, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu					
BAŞKAN UNVANI / ADI / SOYADI:		Doç. Dr. Emel ŞAHİN					
Unvan/İsmi/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kuruma	Çalışıyor	Araştırma ile ilgili	Konferans*	İmza	
BASKAN Doç. Dr. Emel ŞAHİN	Tıbbi Biyoloji	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Ünvan: Yardımcı Doç. Dr. Cem ACIPAYAM Klinik: Yenidoğan Üye	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Saime KUDRİMLER Çocuk	Fahri Hastalıklar	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ahmet UĞUR AYKIN Çocuk	Nefes Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Güler BAKI Çocuk	Neuroloji ve Nörociğer	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ayşegül ÖZDOĞAN Çocuk	Hastalıklar	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Selma YAMAN Çocuk	Enfeksiyon	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Nuriye İZBER Çocuk	Pediyatri	KSU Tıp Fakültesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Sema BİRGANCI Çocuk	Diş Hekimliği	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Ünvan: Etil. Bilimci Aysel ÖZDEMİR Çocuk	Etik	Uludağ Üniversitesi	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ayhan KARAÇALI Çocuk	İdrar Hastalıkları	KSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Ünvan: Yardımcı Doç. Dr. Mustafa ERGİL Çocuk	Maternal	MSU Tıp Fakültesi	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
Doç. Dr. Ömer ÖZKUMRALI Çocuk	Maternal	Serbest	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	
BAŞKAN YARDIMCI							

*: Toplantıda Bulunmuş

Etik Kurul Başkanı
Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Emel ŞAHİN
İmza:

Not: Etik Kurul Başkanı, imzalarını her sayfaya imza etmelidir.

EK 2. İntihal Raporu

TEDAVİ GEREKTİREN İNFANTİL HEMANJİOMLU OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Yazar Hüsnü Maraşlı

Gönderim Tarihi: 07-Haz-2020 08:15PM (UTC+0400)

Gönderim Numarası: 1339414393

Dosya adı: GEREKT_REN_NFANT_L_HEMANJ_OMLU_OLGULARIN_DE_ERLEND_R_LMES.docx (7.93M)

Kelime sayısı: 11295

Karakter sayısı: 79074

TEDAVİ GEREKTİREN İNFANTİL HEMANJİOMLU OLGULARIN DEĞERLENDİRİLMESİ

ORJİNALLİK RAPORU

%4

BENZERLİK ENDEKSİ

%4

İNTERNET
KAYNAKLARI

%3

YAYINLAR

%3

ÖĞRENCİ ÖDEVLERİ

BİRİNCİL KAYNAKLAR

1

hemophiliacongressofturkey.com

İnternet Kaynağı

%4

2

www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080

İnternet Kaynağı

%1

Alıntılar çıkart

üzerinde

Eşleşmeleri çıkar

< %1

Bibliyografyayı Çıkart

üzerinde

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Hüsnü MARAŞLI

Doğum tarihi ve yeri : 27.09.1989, Gürün

Medeni hali : Evli

Adres : Tavşantepe Mah. Esentepe Konutları E24 Blok Kat:5,
No:11 Onikişubat/Kahramanmaraş

Telefon : 05339649969

e-posta : maraslihusnu@gmail.com

Mezun Olduğu Yüksekokul: Gaziantep Üniversitesi Tıp Fakültesi

Görev Yerleri : Necip Fazıl Şehir Hastanesi, Kahramanmaraş Sütçü
İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi SUA Hastanesi

Yabancı Dil : İngilizce