

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA KİSTİK LENFANJİYOMUN PERKÜTAN
BLEOMİSİN ENJEKSİYONU İLE TEDAVİSİ**

Dr. Afgan HAJIBALAYEV

UZMANLIK TEZİ

ANKARA

2015

**T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ÇOCUKLARDA KİSTİK LENFANJİYOMUN PERKÜTAN
BLEOMİSİN ENJEKSİYONU İLE TEDAVİSİ**

**HAZIRLAYAN
Dr. Afgan HAJIBALAYEV**

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Türkmen ÇİFTÇİ**

**ANKARA
2015**

ÖZET

Hajibalayev, A. ,çocuklarda kistik lenfanjiyomun perkütan bleomisin enjeksiyonu ile tedavisi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Tezi, Ankara, 2015. Bu çalışma, kistik lenfanjiyomu olan çocuklarda perkütan bleomisin enjeksiyonu yöntemi ile gerçekleştirilen tedavinin etkinliğini belirlemek için yapılmıştır. Lenfanjiyom lenfatik sistemin benin, konjenital malformasyonudur. Tedavisinde geleneksel yöntem cerrahi eksizyondur. Ancak cerrahinin olası komplikasyonları ve yüksek rekürrens riski nedeniyle perkütan skleroterapi yöntemi alternatif olarak uygulanabilmektedir.

Bu çalışmada; 2009–2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalında görüntüleme yöntemleri kılavuzluğunda perkütan bleomisin enjeksiyonu yöntemi ile tedavi edilen pediatrik yaş grubundaki 28 kistik lenfanjiyom olgusuna ait demografik veriler, lezyonların boyutları ve yerleşimi, işlem öncesi ve sonrası volümleri, işlemlere ait teknik detaylar ve takip bulguları retrospektif olarak değerlendirilmiştir. 28 olgunun 26'sında işlemler girişimsel radyoloji ünitesinde intravenöz sedasyon altında, 2'sinde ise ameliyathane koşullarında genel anestezi altında gerçekleştirilmiş olup tüm işlemlerde kılavuz yöntem olarak ultrasonografi kullanılmıştır. 28 olguda toplam 45 seans enjeksiyon işlemi yapılmıştır. İşleme bağlı mortalite ya da major komplikasyon görülmemiştir. Minor komplikasyonlar reaktif servikal lenfadenopati, tek taraflı parotit ve enjeksiyon bölgesinde selülit olup toplam 5 hastada görülmüştür (% 17.8). İşlem sonrası takipte lezyonun tam ya da ≥ 90 regresyonu 'mükemmel', %50–89 küçülmesi 'iyi' , %20–49 küçülmesi 'makul' ve < 20 ya da hiç küçülmemesi ise 'kötü' yanıt olarak değerlendirilmiştir. Olguların % 26,9'unda (7 hasta) 'mükemmel', % 53,8'inde (14 hasta) 'iyi' yanıt alınmıştır. Olguların % 19,3'ünde (5 hasta) ise 'makul' yanıt elde edilmiştir. 'Makul' yanıt elde edilen 5 hastadan ikisinin tedavisi devam etmektedir. Olgulardan 2'si kontrole gelmediği için bu hastalarda sonuç bilinmemektedir. Toplam 21 hastada (%80. 7) 'mükemmel' ve 'iyi' sonuç elde edilmesi, mortalite ve major komplikasyon izlenmemesi ve düşük minör komplikasyon oranları göz önünde bulundurulduğunda kistik lenfanjiyomu olan çocuklarda Bleomisin enjeksiyonu ile gerçekleştirilen perkütan skleroterapi işleminin etkin ve güvenilir olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Kelime: Lenfanjiyom, Perkütan, Skleroterapi, Bleomisin, Ultrasonografi.

ABSTRACT

Treatment of cystic lymphangioma in children with percutaneous bleomycin injection, Hacettepe University School of Medicine, Thesis of Radiology, 2015.

This clinical trial was conducted to evaluate the efficacy of percutaneous bleomycin sclerotherapy in children with cystic lymphangioma. Lymphangioma is a benign, congenital malformation of the lymphatic system. Although surgical excision has been considered as a choice of treatment by most of surgeons complications related with surgery and high recurrence rates made clinicians implementing of alternative therapies such as percutaneous sclerotherapy.

In this study we retrospectively evaluated demographical data, dimensions and locations, pre- and post-therapeutic volumes of lesions', technical details related with the procedure and follow-up findings in 28 pediatric patients having cystic lymphangioma treated with percutaneous bleomycin injection at Hacettepe School of Medicine, Department of Radiology in 2009-2015 years' interval. 26 cases out of 28 operated at Interventional Unit with intravenous sedation. Two cases out of 28 operated at operation room under general anesthesia. All injections carried out at ultrasonography guidance. Forty five injections made in 28 patients. No mortality or major complications seen in our study. Minor complications included cervical lymphadenopathies (n=3), unilateral parotitis (n=1) and cellulitis (n=1) in total of 5 patients (%17.8). The response to therapy was considered as an 'excellent' in cases with >%90 regression of the lesion. If the lesion was regressed %50-89 of the original size, the response was considered as a 'good', %20-49 regression considered as a 'fair' and regression <%20 was considered as a 'poor'. Since 2 of the 28 patients have not been attended follow-up periods response is unknown for these patients. The response was 'excellent' in % 26,9 (7 of 26) of patients, 'good' in %53,8 (14 of 26) of patients and 'fair' in % 19,3 (5 of 26) of patients. Two of 'fair' group patients' therapy is on progress. Regarding %80.7 overall succes rate, low minor complication rate and absence of mortality and major complications, percutaneous bleomycin sclerotherapy is effective and safe in children with cystic lymhangioma.

Keywords: Lymphangioma, Percutaneous, Sclerotherapy, Bleomycin, Ultrasonography.

TEŞEKKÜR

Radyoloji eğitimim süresince katkılarından dolayı Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Deniz Akata' nın şahsında bölümün tüm öğretim üyelerine ve eğitimim boyunca yardımlarını esirgemeyen araştırma görevlisi arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi sunarım.

Prof. Dr. Okan Akhan, Prof. Dr. Devrim Akıncı ve Doç. Dr. Türkmen Çiftçi' ye tezimin oluşumunda ayırdığı zaman, verdiği emek ve eğitimim süresince gösterdiği büyük destekten dolayı teşekkür ederim.

Tezimin oluşması aşamasında yardımlarını esirgemeyen tüm hemşire, tekniker ve sekreter arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Radyoloji eğitimim süresince gösterdikleri sonsuz destek ve emekleri için eşime ve aileme teşekkür ederim.

Dr. Afgan HAJIBALAYEV

İÇİNDEKİLER

ÖZET.....	iii
ABSTRACT.....	iv
TEŞEKKÜR.....	v
İÇİNDEKİLER	vi
SİMGELER ve KISALTMALAR	viii
TABLolar	ix
ŞEKİLLER.....	x
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Lenfatik Sistemin Embriyolojisi.....	3
2.1.1. Sentrifugal Gelişim Teorisi.....	4
2.1.2. Sentripedal Gelişim Teorisi	4
2.1.3 .Kombine Venöz-Mezenkimal Kökenli Lenfatik Sistem Teorisi.....	5
2.2. Lenfanjiyomların Patogenezi İle İlgili Teoriler.....	5
2.2.1. Lenfatik Doku Sekestrasyonu.....	5
2.2.2. Lenf Damarlarının Anormal Tomurcuklanması.....	5
2.2.3 .Venöz Sistem İle Birleşmenin Olmaması.....	6
2.2.4. Lenf Damarlarının Tıkanması.....	6
2.3. Yetişkinlerde Lenfanjiyom	6
2.4. Lenfatiklerin ve Lenfanjiyomların Moleküler Karakteristikleri.....	6
2.5. Tanı.....	7
2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi	7
2.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme	7
2.5.3. Fötal Tanı.....	8
2.5.4. Ayırıcı Tanı.....	8
2.6. Tedavi	9
2.6.1. Cerrahi	9
2.6.2. Perkütan Skleroterapi.....	10
2.6.3. Aspirasyon	11
2.6.4. Radyofrekans Ablasyonu.....	11
2.6.5. Lazer	11

3. MATERYAL ve METOT.....	13
3.1. İşlem Öncesi Değerlendirme Ve Hazırlık.....	13
3.2. İşlemler	14
3.3. İşlem Sonrası Takip	14
4. BULGULAR.....	16
4.1. Demografik Bulgular	16
4.2. Prosedürel Bulgular	17
4.3. Takip Bulguları.....	17
5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR	21
KAYNAKLAR	24
EKLER.....	30
Ek 1. Etik Kurul Onayı.....	30

SİMGELER ve KISALTMALAR

BT	Bilgisayarlı Tomografi
cm	Santimetre
cm ³	Santimetre küp
DNA	Deoksiribonükleik Asit
Hb	Hemoglobin
INR	Uluslararası normalize edilmiş oran
İV	İntravenöz
kg	Kilogram
mg	Miligram
ml	Mililitre
MRG	Manyetik Rezonans Görüntüleme
OK-432	Picibanil
Ort	Ortalama
Örn	Örneğin
PEDF	Pigment epiteli kökenli faktör
US	Ultrasonografi
VEGF	Vasküler endotelial büyüme faktörü

TABLolar

Tablo 4.1. Lezyonların Yerleşim Yerlerine Göre Hasta Dağılımı. 16



ŞEKİLLER

Şekil 2.1. 42 Günlük İnsan Embriyosunun Primer Lenf Keselerinin ve Primitif Lenfatik Sisteminin Tanımlanması	3
Şekil 2.2. Sentrifugal Gelişim Teorisi.	4
Şekil 2.3. Sentripedal Gelişim Teorisi.....	5
Şekil 4.1. Kistik Higromalı Hastada İşlem Öncesi Kontrastlı Bt Görüntüleri (a ve b). Aynı Hastanın İşlem Öncesi T2 ve T1 ağırlıklı MRG görüntüleri (c ve d). Tek Seans Bleomisin Skleroterapisi Sonrası T2 ve T1 Ağırlıklı MRG Görüntüleri (e ve f).	19
Şekil 4.2. Mediastinal Uzanımı Olan Kistik Higromalı Hastada İşlem Sırasında Elde Edilen Ultrasonogafi Görüntüsü(a). Aynı Hastanın İşlem Öncesi BT Görüntüsü (b) ve 3. Seans Perkütan Bleomisin Enjeksiyonu Sonrası T1 ve T2 Ağırlıklı MRG Görüntüleri (c ve d).....	20

1. GİRİŞ

Lenfanjiyomlar lenfatik sistemin benign, konjenital malformasyonları olup en sık baş-boyun bölgesinde görülmektedir. Görülme sıklıkları her 1000 canlı doğumda 1,2 ile 2,8 olgu düzeyindedir. Benign lezyonlar olmalarına karşın infiltratif olmaları, özellikle baş-boyun yerleşiminde önemli anatomik yapıları sarmaları ve spontan regresyonun çok nadir görülmesi nedeni ile tedavi edilmeleri gerekmektedir. Tedavide geleneksel yöntem cerrahi eksizyondur. Ancak cerrahi tedavinin yüksek komplikasyon ve rekürrens oranları nedeni ile daha az invaziv ve daha düşük komplikasyon oranları ile uygulanabilen alternatif tedavi yöntemleri geliştirilmiştir. OK-432, doksisisiklin ve bleomisin gibi çeşitli sklerozan ajanların lezyon içerisine doğrudan enjeksiyonu yoluyla gerçekleştirilen perkütan skleroterapi bu alternatif tedavi yöntemlerinin en çok kabul görmüş olanıdır. Perkütan skleroterapi işlemi rutinde görüntüleme kılavuzluğu olmaksızın manüel palpasyon eşliğinde gerçekleştirilmektedir. Ancak enjeksiyonun girişimsel radyoloji ünitesinde ultrasonografi gibi bir eş zamanlı görüntüleme yöntemi kullanılarak yapılması, sklerozan ajanın ekstrevasiyonunun ve buna bağlı olası komplikasyonların önüne geçer. Bu sayede işlem daha güvenli hale gelir. Bu çalışma kistik lenfanjiyomu olan ve ultrasonografi kılavuzluğunda perkütan bleomisin enjeksiyonu ile tedavi edilen çocuklarda tedavinin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçlamaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

Lenfanjiyomlar hemodinamik olarak yavaş akımlı, benign, konjenital vasküler malformasyonlar olup tarihte ilk 1825 yılında Redenbacher tarafından tanımlanmıştır [1]. Histolojik olarak endotel hücreleri ile döşeli, ince duvarlı, genişlemiş, kistik vasküler kanallardan oluşmakta ve proteinöz lenf sıvısı içermektedirler. Geleneksel olarak histolojik görünümüne göre kapiller, kavernöz ve kistik lenfanjiyomlar olarak sınıflandırılmaktadır [2]. Kistik lenfanjiyomlar (kistik higroma) gevşek, gözenekli dokularda oluşma eğilimindedir [3]. Kapiller lenfanjiyomlar karakteristik olarak epidermisi etkilemekte olup kavernöz lenfanjiyomlar çevre dokuları infiltrate etme eğilimindedir. Bu sınıflama klinik davranış ve terapötik cevabın öngörülmesinde yetersiz olduğundan lezyonların morfolojik açıdan makrokistik, mikrokistik ve kombine lenfanjiyomlar olarak ele alındığı başka bir sınıflama tanımlanmıştır [4]. Bu sınıflamada makrokistik lezyonlar en az 2 cm³ kistik boşluğa sahip olan, mikrokistik olanlar 2 cm³'ten küçük kistik boşluğa ve kombine olanlar ise hem makrokistik hem de mikrokistik komponenti olan lezyonlar olarak ele alınmıştır [5].

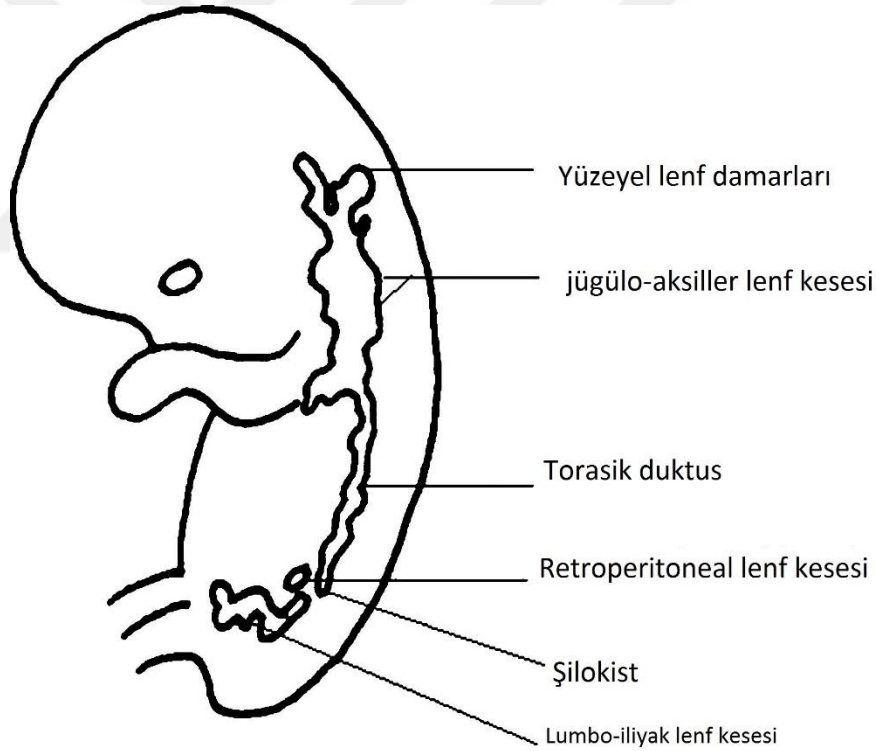
Lenfanjiyomlar ırk ve cinsiyetler arasında eşit dağılım göstermektedir [6]. 6000–16000 canlı doğumda bir görülmektedir [7]. Lenfanjiyomlar çocukluk çağı benign tümörlerinin %6'sını oluşturmaktadır [8]. Bu hastaların yaklaşık olarak yarısında hastalık doğuştan bilinmektedir. Hayatın ilk ya da ikinci yılında klinik belirtilerden dolayı lenfanjiyomların %80-90'ı tanı almaktadır [9]. Tüm lenfanjiyomların %75'i baş ve boyun bölgesinde yer almakta olup aksilla, mediasten, abdomen, retroperiton ve ekstremiteler kısmen daha ender yerleşim bölgeleridir [10, 11].

Lenfanjiyomlar sıklıkla hastaların vücutları ile orantılı olarak büyürler. Yerleşimine bağlı olarak lenfanjiyom boyutlarındaki ani artış (travma, enfeksiyöz ve başka hastalıklara bağlı) fonksiyonel ya da estetik bozuklukların yanında hayatı tehdit eden komplikasyonlara neden olabilmektedir. Enfeksiyonlara genellikle stafilokok ve streptokok suşları neden olmaktadır. Bu enfeksiyonlar hızlı seyredebileceklerinden gecikmeden uygun antibiyotik ile tedavi edilmelidir [12].

2.1. Lenfatik Sistemin Embriyolojisi

Lenfanjiyomlar karakteristik olarak embriyogenez sırasında 6 primitif lenf kesesi tarafından lenfatik sistemin oluşturulduğu bölgelerde en sık görülmektedir. Bu, lenfanjiyom gelişiminin lenfatik sistemin olgunlaşması ile yakından ilişkili olduğunu göstermektedir [13].

Lenfatik sistemin ilk morfolojik örneği embriyonik gelişimin 6–7.haftalarında görülmektedir. Primordiyal lenfatik oluşumlar olan lenf keseleri baş, boyun ve kolların lenf damarlarının tomurcuklandığı subklavyen ven ve internal jügüler ven konflüensindeki iki adet jügülo-aksiller lenf kesesinden oluşmaktadır. Bunun dışında vücudun alt bölgesinin lenf damarlarının kökeni olan retroperitoneal lenf kesesi ve şilokist gibi iki lumbo-iliyak lenf kesesini de içermektedir [14] (Şekil 2.1).

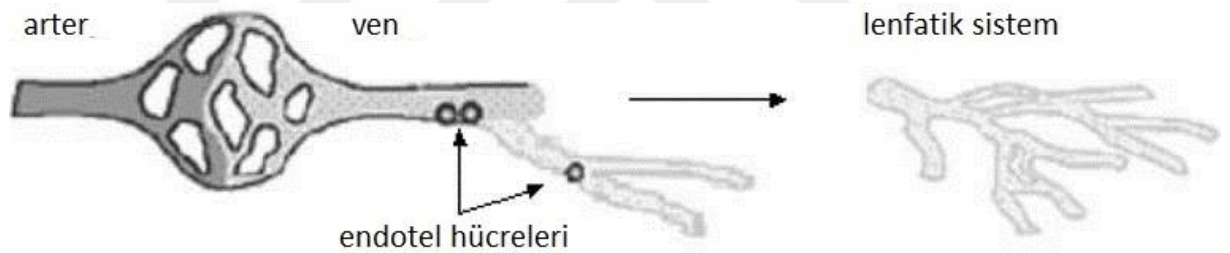


Şekil 2.1. 42 Günlük İnsan Embriyosunun Primer Lenf Keselerinin Ve Primitif Lenfatik Sisteminin Tanımlanması[13].

Lenf damarları ilk olarak 17.yüzyılda Gasparo Aselli tarafından 'venae lactae' olarak tanımlanmıştır ve 20.yüzyılın başından itibaren kapsamlı olarak araştırılmaktadır. Lenfatik sistemin embriyolojik gelişimi karmaşık olduğundan, kökeni ile ilgili çeşitli teoriler ortaya atılmaktadır.

2.1.1. Sentrifugal Gelişim Teorisi

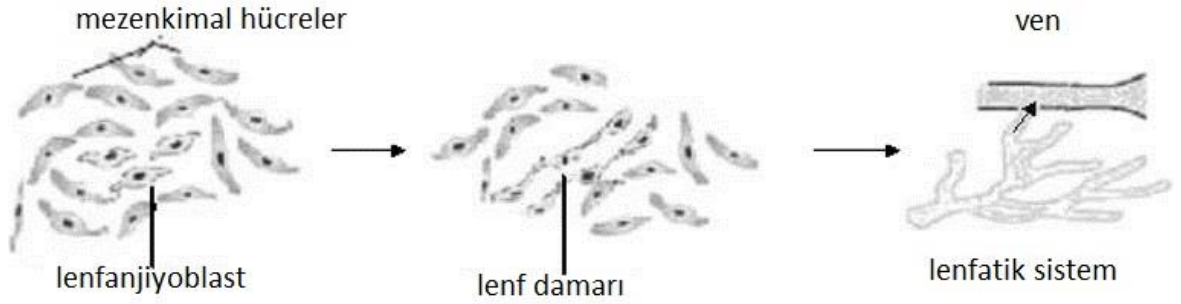
Sabin [15] lenfatik sistemin, var olan venöz sistemin embriyonik venlerinden tomurcuklanarak geliştiğini varsaymaktadır. Bu teoriye göre venlerdeki endotel hücreleri çevre dokulara doğru tomurcuklanmakta ve perivasküler hücrelerarası boşlukların endotel dokusuyla kaplanması ile bütün lenfatik sistem gelişmektedir (Şekil 2.2). Bu nedenle lenfatik endotel hücreleri sırf venöz sistem endotelinden köken almaktadır. Van der Putte [16], Wigle ve arkadaşları [17] ve aynı zamanda Jain ve Padera [18] tarafından yapılan çalışmalar lenfatik sistemin venöz kökenli olduğu varsayımını doğrulamaktadır.



Şekil 2.2. Sentrifugal Gelişim Teorisi [13].

2.1.2. Sentripedal Gelişim Teorisi

Bu teori periferik lenfatik damarların mezenkimal lenfajiyoblastlardan geliştiği varsayımına dayanmaktadır [19]. Mezenkimal yarıkların konflüensi, lenfatik damarların oluşmasına neden olmakta ve bu damarlar sentripedal büyüme ile venlerle birleşmektedir (Şekil 2.3). Bu nedenle sentripedal teoriye göre lenfatik boşluklar venlerden bağımsız olarak ortaya çıkmakta ve diğer boşluklarla birleşerek embriyo periferinden yayılmaktadır. Venöz sistem ile sonradan birleşmektedir. Bu varsayım lenfanjiyoblastların, jügülo-aksiller lenf keselerinin oluşumundan önce periferik mezenkimde mevcut olduğunu gösteren Schneider ve arkadaşları [19] tarafından yapılan çalışmalar ile desteklenmiştir.



Şekil 2.3. Sentripedal Gelişim Teorisi[13].

2.1.3 .Kombine Venöz-Mezenkimal Kökenli Lenfatik Sistem Teorisi

Bu teori sentrifugal ve sentripedal gelişim teorilerini desteklemektedir. Santral lenf damarlarının lenf keselerinden tomurcuklanarak geliştiğini ve bu nedenle venöz kökenli olduğunu ve periferik lenf damarlarının mezenkimal öncüllerden farklılaşarak ve bu nedenle mezenkimal kökenli olduğunu ileri süren van der Jagt [20] tarafından ortaya atılmıştır. Sonuç olarak bu modelde yukarıda bahsedilen iki teorinin eş zamanlı gerçekleştiği ileri sürülmektedir.

2.2. Lenfanjiyomların Patogenezi İle İlgili Teoriler

2.2.1. Lenfatik Doku Sekestrasyonu

Bu teori lenfanjiyomların, primitif lenfatik örneğin sekestrasyonu sonucunda geliştiğini ileri sürmektedir [21]. Embriyonik gelişim sırasında sekestre lenfatik dokuda lenfatik sistem ile normal bağlantılar olmadığından [22] lenf sıvısının drenajı engelleneceği için bu bölgede lenfatik blokaj oluşacak ve lenf sıvısı birikecektir. Bu teori periferik yerleşimli lenfanjiyomların oluşumunu ve morfolojisini açıklayabilir [13].

2.2.2. Lenf Damarlarının Anormal Tomurcuklanması

Bazı çalışmalar lenfanjiyomların primitif lenfatik taslaktaki lenf damarlarının anormal tomurcuklanması ile oluştuğunu varsaymaktadır. Bu yapılar olasılıkla büyüme potansiyeli taşımaktadır fakat primer lenfatik tomurcuklar ile bağımlı kaybettiğinden lenfatik drenaj engellenir ve böylece lenfanjiyomlar gelişebilir [23].

2.2.3 .Venöz Sistem İle Birleşmenin Olmaması

Lenfatik sistemin mezenkimal kökenli olması varsayımı dışında bazı otörler lenfanjiyomların lenf keselerinin venöz sistem ile birleşmemesine bağlı ortaya çıktığını kabul etmektedir [24]. Weingast [25] primordiyal lenfatik keselerin venöz sistem ile birleşmemesi neticesinde genişlediğini ve böylece lenfanjiyomlara dönüşen izole lenfatik kanalların oluştuğunu ileri sürmektedir. Zadvinski ve arkadaşları[23] jügülo-aksiller lenf kesesinin internal jügüler vene drene olmamasının kistik higroma patogenezinden sorumlu olduğunu ileri sürmektedir. Bu varsayım Putte ve arkadaşları tarafından yapılan ve kistik higromaların jügülo-subklavyen bölgede lenfatik sistem ile venöz sistem bağlantısının olmaması ile ilişkili olduğunu ileri süren çalışma ile desteklenmektedir [16].

2.2.4. Lenf Damarlarının Tıkanması

Bunların dışında eferent lenfatik damarların tıkanması, lenfin birikmesi ve obstrüksiyonun proksimalinde lenf kanallarının dilatasyonuna neden olması da lenfanjiyom patogenezinden sorumlu teoriler arasında yer almaktadır[16].

2.3. Yetişkinlerde Lenfanjiyom

Lenfanjiyomların büyük çoğunluğu embriyo, yenidoğan ve ya bebeklerde görülse de erişkinlerde de klinik olarak görülebilir. Çalışmaların çoğu bu vakalarda lenfatik sistemde normal sağlık durumunda kompanse edilebilecek sadece küçük bir defektin olduğunu varsaymaktadır[13]. Böylece lenfatik sıvının artmasına neden olan patolojik durumlar lenfanjiyom oluşumuna neden olabilir. Suk ve arkadaşları [26] yetişkinlerde aniden lenfanjiyom oluşmasının geç hücre proliferasyonuna bağlı olduğunu ortaya atmıştır. Travma ve enfeksiyonun bu proliferasyona neden olduğu ileri sürülmüştür [27].

2.4. Lenfatiklerin ve Lenfanjiyomların Moleküler Karakteristikleri

Bahsedilen teorilerin aksine lenfanjiyomlarda lenfatik damarların tümör benzeri proliferatif davranışı olduğunu ve bu nedenle neoplastik büyüme gösterdiği ileri sürülmüştür [28]. Enzinger ve Weiss [2] lenfanjiyomların, büyüme faktörlerinin düzenlenmesindeki bir bozukluk neticesinde [30], transforme olmuş lenfatik endotel

ve ya stroma hücrelerinin hiperplazisine bağlı ortaya çıktığını ileri sürmüştür. Moleküler karakterli teorilere dayanarak lenfanjiyomların en azından kısmi ve geçici olarak aktif ve hatta artmış lenfanjiyogeneze bağımlı olduğu belirtilmiştir [13]. Bu ilişki neoplastik hastalıklarda ayrıntılı olarak incelendiğinden bu sonuçlara dayanarak büyüme faktörlerinin lenfanjiyogenezi uyarabileceği ve ya inhibe edebileceği düşünülmüştür [13]. Sidle ve arkadaşları [31] lenfanjiyomlarda VEGF ekspresyonunun arttığını ve PEDF ekspresyonunun ise azaldığını ve böylece anjiyogenetik aktivitenin yüksek olduğunu göstermiştir [13]. Bu bilgiler ışığında gelecekte lenfanjiyomların tedavisinde anti-anjiyogenetik tedavilerin faydalı olabileceği öngörülmektedir [32].

2.5. Tanı

Lenfanjiyomların tanısında klinik muayene ve ultrasonografi ilk başvuru yöntemleridir. Klinik olarak boyundaki lezyonlar genelde yumuşak, basılabilir, hassas olmayan ve ışığı geçiren kitleler olarak karşımıza çıkmaktadır [33]. Oral lenfatik malformasyonlar izole, küçük lezyonlar olarak ortaya çıkar ve buldukları yapılarda genişlemeye yol açar (ör; makroglossi). Ultrasonografide lenfanjiyomlar internal septasyonlar içeren, multiseptalı kistik lezyonlar olarak izlenmektedirler. Renkli Doppler inceleme mikst vasküler malformasyonların farklı vasküler karakteristiklerini belirlemede ve hemanjiyomlarla vasküler malformasyonları ayırt etmede yardımcı olmaktadır.

2.5.1. Bilgisayarlı Tomografi

Lenfanjiyomlar BT'de sıvı dolu, hipodens kitleler olarak izlenir. Bazen akut ve ya subakut kanamaya bağlı sıvı-sıvı seviyeleri izlenebilmektedir. Kontrast sonrası görüntülerde duvarda kontrastlanma görülebilir [34]. Genellikle lezyon boyutlarındaki ani artış ve sekonder kompresyonun değerlendirilmesi için kullanılması önerilmektedir.

2.5.2. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Lenfatik malformasyonlar Manyetik Rezonans görüntülemeye (MRG) dokular arasına infiltre multikistik kitleler olarak izlenmektedir. Tüm MRG sekanslarında sıvı karakteristiklerini (T1'de hipointens ve T2'de hiperintens)

yansıtmaktadır. Lenfanjiyomlar değişen oranlarda septasyon ve yağ içerebilmekte ve kist içerisine kanama görülebilmektedir [35]. Bilgisayarlı tomografinin aksine makrokistik ve mikrokistik komponentler kolaylıkla ayırt edilebilmektedir. Mikrokistik lezyonlar T1 ve T2 spin eko sekanslarında ara sinyal intensitelerinde izlenmektedir [36].

Lezyonların yayılımını, havayolu basısını ve mediastinal uzanımını değerlendirmek için MRG önemli bir yere sahiptir. Aynı zamanda orbital lezyonlarda ve optik sinirlerin değerlendirilmesinde de ilk tercih edilecek görüntüleme yöntemidir.

2.5.3. Fötal Tanı

Rutin gebelik kontrollerinde ve ya fötal hava yolu basısına bağlı oluşan polihidramniyoz ile başvuran kadınlarda yapılan ultrasonografik değerlendirmelerde hastaların çoğu tanı almaktadır [37]. Prenatal dönemde özellikle posterior servikal yerleşimli büyük boyutlu kistik lenfanjiyomlar ultrasonografide amniyon sıvısını taklit edebilmektedir [38]. Bu hastalarda tanıda MRG önemli bir role sahiptir. Gastrointestinal obstrüksiyon, nörolojik lezyonlar ve boyun kitleleri polihidramniyoza neden olmaktadır. Teratom, hemanjiyom, brankiyal kleft kisti ve fötal guatr gibi boyun kitleleri hava yolu obstrüksiyonuna neden olarak polihidramniyoza yol açmaktadır. Prenatal USG'de ilk trimestırda saptanan lezyonlar çoğunlukla 20. hafta civarında tamamen gerileyip, kaybolurlar. İkinci trimestırda tespit edildiyse sıklıkla hidrops eşlik eder ve Turner sendromu, trizomi 21, 18 ve 13 gibi kromozom anomalileri ile birliktelik riski çok yüksektir. Son trimestırda saptanan lezyonlar doğumda da sebat etmektedir [39, 40].

2.5.4. Ayırıcı Tanı

Lenfanjiyomların ayırıcı tanısında lipom, hemanjiyom, brankiyal, tiroglossal, dermoid vetimik kistler, laringosel, tiroid kitleleri, birincil neoplastik hastalıklar (nöroblastom, rabdomyosarkom, lenfoma, vb), retrofaringiyal apse ve enfeksiyona ikincil lenfadenopatiler yer almaktadır [8]. Progresif lenfanjiyom, lenfanjiyosarkom ve lenfanjiyomatozis gibi kazanılmış diğer lenfatik tümörlerden ayrı tutulması gerekmektedir. Kazanılmış progresif lenfanjiyom (lenfanjiyoendotelyoma) kütanöz bir neoplazmadır. Tipik olarak üzerlerinde küçük eritematöz papüllerin geliştiği

keskin sınırlı, soliter yama ve ya plak şeklinde ortaya çıkar [41]. Histolojik olarak lenfanjiyoendotelyoma düşük dereceli malignensilere benzemektedir. Dermisi difüz ve yarıcı tarzda infiltre eden vasküler kanallar ile karakterizedir. Lenfanjiyosarkomdan farklı olarak mitotik şekiller ve nükleer polimorfizm görülmemektedir [42]. Dissemine lenfanjiyomatozis yumuşak doku, parankimal organlar, dermis ve iskelet sistemindeki lenf damarlarının proliferasyonu ile karakterize nadir bir hastalıktır. Lenfanjiyosarkom tipik olarak göğüs kanserinde mastektomi ve radyoterapi sonrası üst ekstremitede oluşan kronik lenfödem ve aynı zamanda konjenital ve ya idiopatik lenfödem ile birlikte görülen nadir, agresif, vasküler bir neoplazmadır. Düzensiz, yaygın infiltratif büyüme ve anormal mitotik figürler ile karakterizedir [41].

2.6. Tedavi

Lenfanjiyomlar benign lezyonlar olmalarına karşın infiltratif yapıları, belirsiz sınırları ve önemli yaşamsal organları sarmaları nedeni ile tedavi edilmeleri gerekmektedir. Tedavideki güncel yaklaşımlar non-invaziv tedavileri ve adjuvan tekniklerle kombine edilmiş cerrahileri kapsamaktadır. Tedavide önceleri cerrahi eksizyon tercih edilmekte iken, komplikasyonların sıklığı, çevre dokulara infiltrasyon nedeni ile tamamı çıkarılamayan olguların varlığı, yinelenen olguların görülmesi ve kötü kozmetik sonuçlar nedeniyle basit drenaj, aspirasyon, radyoterapi, lazer tedavisi ve sklerozan madde enjeksiyonu gibi farklı tedavi yöntemleri kullanılmaya başlanılmıştır. Kompleks vakaların tedavisinde sıklıkla cerrahi ile kombine olarak skleroterapi gibi yaklaşımlar tercih edilmektedir [8, 43].

2.6.1. Cerrahi

Lenfatik malformasyonlarda geleneksel tedavi yöntemi cerrahidir. Yaygın ya da orofenks gibi hava pasajını daraltabilecek lokalizasyonlarda bulunan lenfanjiyomlarda cerrahi ciddi komplikasyonlara neden olabilmektedir. Cerrahi öncesi bleomisin gibi bazı sklerozan ajanlar kullanılarak tedavi sonuçlarında iyileşmeler elde edilebilmektedir [41]. Cerrahiye bağlı komplikasyon oranları %12–33 [44, 45] olup cerrahi eksizyon sonrası rekürrens oranı %15–53 [46] olarak bildirilmiştir. Kanama, yara enfeksiyonu, lenfore, skar oluşumu ve sinir hasarı cerrahi sonrası görülen komplikasyonlardır.

2.6.2. Perkütan Skleroterapi

Lenfanjiyom tedavisinde skleroza ajan kullanımı fikri enfekte lenfanjiyomların spontan regresyonu sonrasında akıllara gelmiştir. Skleroterapi ile ilk lenfanjiyom tedavisi 1933 yılında sodyum morrhuate kullanılarak yapılmış olup tedaviden 6 hafta sonra lezyonda tam gerileme görülmüştür [47]. Bu tarihten itibaren iyot, etanol aminoleat, alkol, etiblok, tetrasiklin ve siklofosamid gibi çeşitli skleroza ajanlar kullanılmıştır. Son 30 yılda kullanılan skleroza ajanlardan bleomisin ve OK-432 öne çıkmaktadır.

Perkütan skleroterapi işlemi, uygun steril şartlar altında ultrasonografi kılavuzluğunda 18-21G iğne ile kist ponksiyonu sonrasında kist sıvısı aspire edilip iğne çıkartılmadan kist içerisine aspire edilmiş kist sıvısı kadar seyreltilmiş skleroza ajan enjekte edilerek yapılmaktadır. Enjeksiyon sonrası ajanın lezyon duvarları ile maksimum temasının sağlamak ve ekstrasvazasyonu azaltmak için lezyon üzerine birkaç dakika basınç uygulanmaktadır [41].

Bleomisin (Bleisin-S[®], 15 mg, Nippon Kayaku Ş., Tokyo, Japonya) 1966 yılında Umezawa ve arkadaşları [48] tarafından bulunan, DNA sentezini inhibe eden, *Streptomyces verticillus* tarafından üretilen sitotoksik bir anti-tümör antibiyotik olarak sınıflandırılan kemoterapi ajanıdır. Skuamöz hücreli karsinom, lenfoma, testiküler tümör ve diğer germ hücreli tümörlerin tedavisinde etkin olarak kullanılmaktadır. Vasküler endotel hücreleri üzerinde spesifik skleroza etkisi bulunduğu için bu yan etkisinden yararlanarak Yura ve arkadaşları [49] tarafından lenfatik malformasyonlarda skleroza ajan olarak kullanılmaya başlanılmıştır. Lenfanjiyomlardaki etki mekanizması tam olarak bilinmemekte birlikte fibrozis ile sonuçlanan non-spesifik inflamatuvar bir süreç başlattığı düşünülmektedir. Skleroza ajan olarak bleomisin enjeksiyonu yapıldıktan sonra hafif grip benzeri belirtiler, eritem, ödem, deride pigmentasyon ve geçici saç kaybı gibi tipik komplikasyonlar görülebilmektedir [50]. Pulmoner fibrozis bleomisinin en önemli yan etkisi olup kemoterapötik ajan olarak sistemik kullanımı sonrasında doza bağımlı olarak görülebilmektedir [41]. Bleomisin hidrolaz tüm organlarda bulunmakta olup bleomisinin aktivasyonundan sorumlu bir enzimdir. Deri ve akciğerde ise düşük oranda bulunduğundan bu organlarda bleomisinin yan etkileri daha sık görülür.

OK-432 (Picibanil®), 0.1 mg, Chugai Farmasötik Ş., Tokyo, Japonya), Streptococcus Pyogenes 'in Su suşundan (Grup A, Tip3) ve Penicilin G' den elde edilen liyofilize inaktif preparattır. OK-432, lenfanjiyomların tedavisinde ilk kez 1987 yılında Ogita ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır [51]. Etki mekanizması detaylı olarak aydınlatılamamakla beraber immunolojik reaksiyonlara ikincil kist içinde sklerozan etki gösterdiği düşünülmektedir. Nötrofil ve monositlerin kist içine ulaşmasıyla birlikte interferon- α , TNF, IL-1,IL-2 ve IL-6 gibi bazı sitokinlerin kist içerisindeki miktarı artarak kist duvarının geçirgenliği bozulmakta ve duvar endoteli zarar görmektedir [52]. Ateş, enjeksiyon yerinde hiperemi, şişlik ve ağrı sık görülen yan etkiler olup apse ve geçici fasiyal sinir felci ise ender yan etkileridir[43, 53, 54]. Penisilin alerjisi olan hastalarda kontrendikedir. Diğer sklerozan maddelerin aksine OK-432'nin avantajı lezyon çevresinde fibrozis oluşturmaması ve daha sonra gerekebilecek cerrahi girişimi güçleştirmemesidir[43, 52, 55].

2.6.3. Aspirasyon

Genelde ultrason kılavuzluğunda yapılan aspirasyon lezyon boyutunda küçülme sağlayabilir ve bası bulgularını azaltabilir fakat bu önlem geçici olup aspirasyon sonrası %100 rekürrens görülmektedir [8]. Kalın iğne ile yapılan aspirasyonlarda süte benzer, seröz, serözanjinöz ve ya açık sarı renkli sıvılar görülebilir [56]. Genellikle lezyon boyutlarındaki ani artışa bağlı oluşan bası semptomlarını azaltmak için kullanılmaktadır.

2.6.4. Radyofrekans Ablasyonu

Kısmen yeni olan bu teknikte dokuda kontrollü ısı artışı sağlanarak lokal proteinlerin denatürasyonu sağlanmaktadır. Lazer ve koterin aksine dokularda oluşan buharlaşmadan kaçınılır. Rölatif olarak daha az invazif olduğundan tedavi sonrası ağrı ve morbiditeler diğer yöntemlere göre daha az görülmektedir [57, 58].

2.6.5. Lazer

Özellikle larinks ve oral mukozadaki küçük, mikrokistik ve yüzeysel lezyonları tedavisinde kullanımı giderek artmaktadır. Noktasal hasara neden olduklarından çevre dokulardaki hasarı en aza indirir. Post-operatif komplikasyonlar

daha seyrek görülmekte olup iyileşme daha hızlı gerçekleşmektedir [59, 60]. Lazerle tedavi sonrası rekürrens oranı yüksek olup %40 olarak bildirilmiştir [8].



3. MATERYAL ve METOT

2009–2015 yılları arasında Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim dalı Girişimsel Radyoloji ünitesinde kistik lenfanjiyom tedavisi için refere edilen ve perkütan bleomisin enjeksiyonu yöntemiyle tedavisi gerçekleştirilen tüm pediatrik olgular (14'ü erkek, 14'ü kız olmak üzere toplam 28 hasta) çalışmaya dâhil edilmiştir. Hastalara ait demografik veriler, lezyonların boyutları ve yerleşimi, işlem öncesi ve sonrası volümleri, işlemlere ait teknik detaylar ve takip bulguları perkütan bleomisin enjeksiyonunun klinik etkinliğini ortaya koymak için retrospektif olarak değerlendirilmiştir. Değerlendirme için hastaların dosyaları ve girişimsel radyoloji ünitesinin elektronik ortamda saklı tutulan hasta arşivi kullanılmış, gerekli olan durumlarda hastalar kontrole çağrılarak US ve-veya MRG ile değerlendirilmiş ve son radyolojik bulguları kayıt altına alınmıştır. Çalışma için etik kurul izni Üniversite Etik Kurulundan alınmıştır (27.05.2015-go15/342–13).

3.1. İşlem Öncesi Değerlendirme ve Hazırlık

Girişimsel radyoloji ünitesine tedavi için refere edilen hastalar ultrasonografik olarak değerlendirilmiş ve kompleks olgularda lezyonların yayılımının ve çevre dokularla ilişkisinin ortaya konulması için kesitsel inceleme elde edilmiştir. Görüntüleme bulgularına göre tamamen kistik ya da enjeksiyon yapılabilecek kistik komponenti hakim olan lezyonlar perkütan tedaviye uygun olarak değerlendirilmiştir. Solid bileşeni daha hakim olan ya da enjeksiyon yapılabilecek yeterli kistik komponent içermeyen lezyonlarda perkütan tedavi uygulanmamıştır.

İşlem öncesi tüm hastalar rutin olarak hospitalize edilerek, 2–4 saat önceden aç bırakılmış (işlem öncesi açlık süresi hastanın yaşı ile uyumlu olarak anestezi tarafından belirlenmiştir), kanama parametreleri çalışılarak trombosit sayısının mililitrede 50.000'nin üzerinde ve INR değerinin 0.8–1.2 aralığında olduğu teyit edilmiş, alerjik durumları belirlenmiş ve ebeveynlerinin aydınlatılmış onamları alınmıştır.

3.2. İşlemler

Perkütan tedavi; sorumlu anesteziistin isteği doğrultusunda intravenöz sedasyon ve ya ameliyathane koşullarında genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. Sorumlu anesteziist tarafından yapılan standart monitorizasyon ve sedasyon için intravenöz medikasyon sonrası işlem yapılacak bölge povidon-iyodür solüsyonu (Batticon) ile temizlenip steril örtü ile örtüldükten sonra işlem gerçekleştirilmiştir. İntravenöz sedasyon için eşlik eden bir hastalığı olmayan hastalarda ketamin, komorbiditesi olan hastalarda ise midazolam ve propofol kombinasyonu kullanılmıştır.

Perkütans skleroterapi işlemi, uygun steril şartlar altında ultrasonografi kılavuzluğunda 18-21G iğne ile kist ponksiyonu sonrasında kist sıvısı aspire edilip iğne çıkartılmadan kist içerisine aspire edilmiş kist sıvısı kadar seyreltilmiş bleomisin enjekte edilerek yapılmıştır. Enjeksiyonlarda liyofilize bleomisin formu kullanılmış olup standart bleomisin dozu literatür bilgileri ışığında 0.25 mg/kg olarak kullanılmıştır[53].Enjeksiyon miktarı 20ml'yi geçmeyecek şekilde sınırlandırılmıştır. Multiloküle kistik komponenti olan ve mikst tip lezyonlarda en büyük lokülasyonlara toplam doz bölünerek ayrı ayrı enjeksiyon yapılmıştır. İşlem sonrası hastalar gözlem odasına gönderilerek işlem bölgesinde ısı artışı, şişlik ve kızarıklık yönünden takip edilmiştir.

3.3. İşlem Sonrası Takip

İşlem sonrası 1 gece hospitalizasyonu takiben hastalar taburcu edilmişlerdir. Tedavi sonrası tüm hastalar ortalama 1, 3, 6 ve 12. aylarda rutin olarak kontrole çağırılmıştır. Hasta takiplerinde klinik hikâye ve fizik muayene bulguları değerlendirilmiş ve US ve/veya MRG tetkikleri uygulanmıştır. Literatür bilgileri ışığında lezyonun takipte tam ya da \geq %90 regresyonu 'mükemmel', %50–89 küçülmesi 'iyi', %20–49 küçülmesi 'makul' ve $<$ %20 ya da hiç küçülmemesi ise tedaviye 'kötü' yanıt olarak değerlendirilmiştir [7]. İlk seans sonrası tedaviye 'makul' ve ya 'kötü' yanıt veren lezyonlara yönelik tekrar skleroterapi seansı planlanmıştır. İki skleroterapi işlemi arasında en az 4 haftalık ara verilmiştir. 4–5 seans enjeksiyon sonrası perkütan tedaviye cevabı hala 'kötü' olan ya da enjeksiyon yapılabilecek

kistik komponenti gerilediđi halde solid komponenti halen belirgin olan hastalar cerrahi eksizyona yönlendirilmiřtir.



4. BULGULAR

4.1. Demografik Bulgular

Çalışmaya kistik lenfanjiyomu olup perkütan bleomisin enjeksiyonu yöntemi ile tedavi edilmiş 28 olgu dâhil edilmiştir. Hastalar 14 kız ve 14 erkekten oluşmuş olup tümü pediatrik yaş grubunda yer almıştır. Olguların başvuru yaşları 1ay ile 15 yıl 2 ay aralığında (ortalama yaş:60,9 ay) olup eşlik eden majör hastalık öyküsüne rastlanmamıştır. Olguların 22'sinde (%78,6) lezyonlar baş ve boyun bölgesinde yer almaktadır. Bunlardan 15 olguda lezyonlar servikal, 3'ünde yanak ve 4'ünde submandibular bölge yerleşimlidir. Servikal bölgede lezyonu bulunan hastalardan 4'ünde lezyonlar intratorasik uzanım göstermektedir. Baş ve boyun bölgesinde lezyonu olan olgulardan 3'ünde hava yolu basısı mevcuttur. Geride kalan olgulardan 4'ünde (%14,2) lezyonlar intraabdominal, 1 (%3,6) olguda ekstremitte ve 1 (%3,6) olguda da aksiller yerleşimlidir. Olgulardan 12'sinde lezyonlar makrokistik yapıda, geri kalan 16 olguda ise mikst yapıdadır. Tanı sırasında en büyük lezyon boyutu 600 cm³ ve en küçük lezyon boyutu 2 cm³ olarak ölçülmüştür.

Tablo 4.1. Lezyonların yerleşim yerlerine göre hasta dağılımı.

YERLEŞİM YERİ	TOPLAM	
	Sayı	%
BAŞ ve BOYUN	22	%78,6
Servikal	15	
Yanak	4	
Submandibular	3	
ABDOMİNAL	4	%14,2
EKSTREMİTE	1	%3,6
AKSİLLER	1	%3,6
TOPLAM	28	%100

4.2. Prosedürel Bulgular

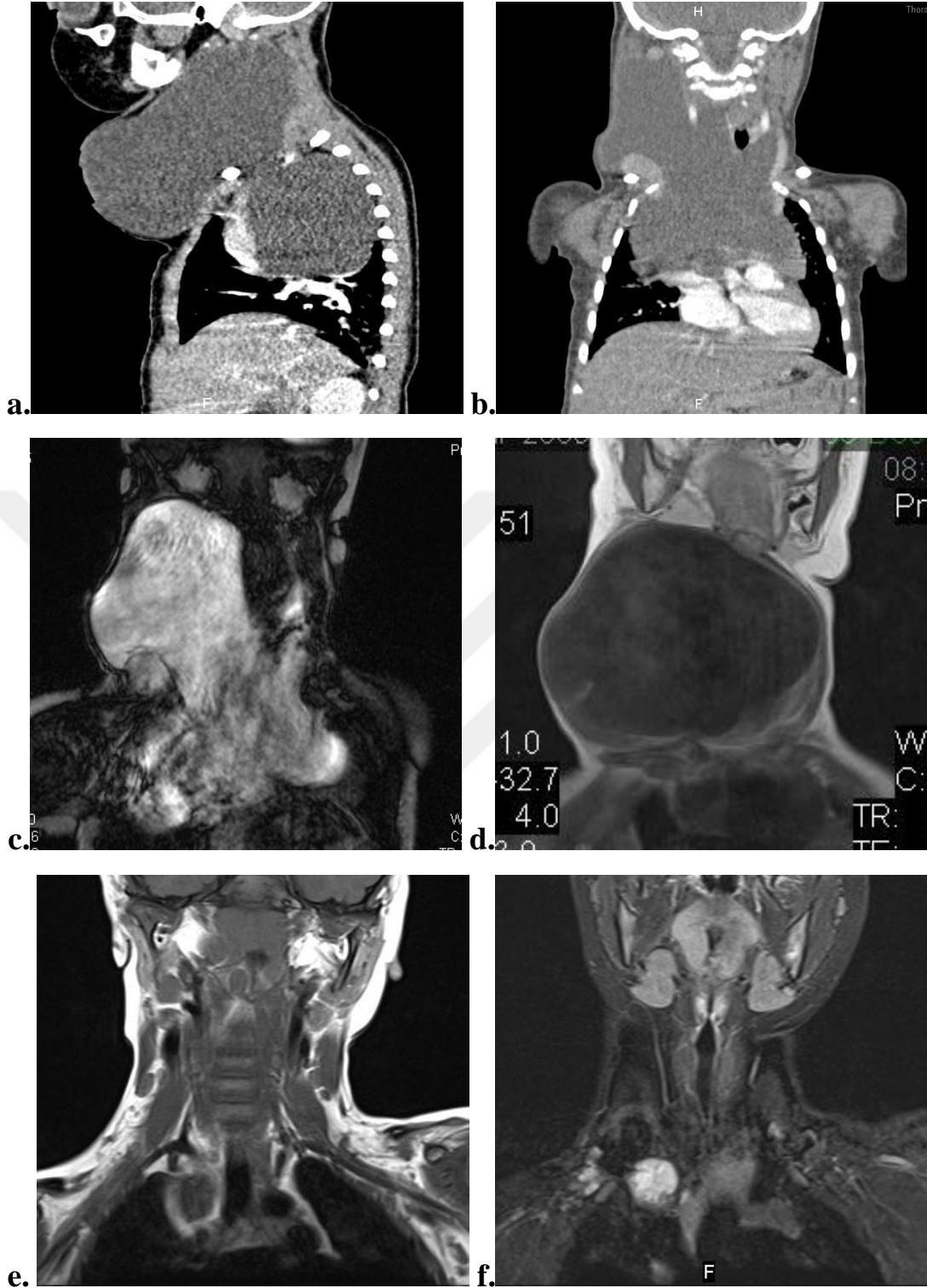
Perkütan skleroterapi işlemi 26 hastada girişimsel radyoloji ünitesinde intravenöz sedasyon altında, hava yolu basısı bulguları olan 2 hastada ise anestezi uzmanının isteği doğrultusunda ameliyathane koşullarında genel anestezi altında gerçekleştirilmiştir. İşlem sırasında komplikasyon gelişmemiştir. Olgulardan 17'sine (%61) tek seans, 8'ine (%27) 2 seans, kalan üç olguya (%12) ise sırasıyla 3, 4 ve 5 seans skleroterapi uygulanmıştır. İki seans arasında geçen süre 1 ay ile 6 ay arasında değişim göstermiştir.

4.3. Takip Bulguları

Takip süreleri 6 ay ile 6 yıl arasında değişim göstermiştir (ort: 25,2 ay). Tedavi edilen 7 hastada (%26,9) 'mükemmel' ve 14 hastada (%53,8) 'iyi', 5 hastada (%19,3) 'makul' yanıt elde edilmiştir. 'Mükemmel' yanıt alınan 7 hastadan 3'ünde tek seans, kalan 4'ünde ise 2 seans perkütan skleroterapi işlemi uygulanmıştır. Bu hastalardan 6'sında lezyonlar baş ve boyun yerleşimli olup bir hastada lezyonlar aksiller yerleşimliydi. 'İyi' yanıt alınan 14 hastadan 10'unda bir seans, 2 hastada 2 seans, kalan 2 hastada ise uygun olarak 3 ve 5 seans perkütan skleroterapi uygulanmıştır. Bu hastalardan 12'de lezyonlar baş ve boyun bölgesinde, 1 hastada ekstremitelerde ve bir hastada ise abdominal yerleşimliydi. 'Makul' yanıt alınan 5 hastadan 2'sinde 1 seans, diğer 2 hastada 2 seans ve bir hastada ise 4 seans perkütan skleroterapi işlemi yapılmıştır. Beş hastadan 2'sinde lezyonlar abdominal yerleşimli olup 3 hastada baş ve boyun bölgesi yerleşimliydi. Bu hastalardan 3 olguya perkütan skleroterapi sonrası cerrahi eksizyon uygulanmıştır. İşlem sonrasında cerrahi uygulanan hastalardan 2'sinde lezyonlar abdominal yerleşimli olup perkütan skleroterapi öncesinde de bu hastaların operasyon hikâyesi mevcuttu. 'Makul' yanıt alınan diğer hastalarda ise lezyonlar baş ve boyun bölgesi yerleşimli olup bu hastalardan 2'sinin tedavisi devam etmektedir.

Hastalardan 19'da lezyonlar makrokistik yapıda geri kalan 9 hastada ise mikst yapıdadır. Makrokistik yapıda lezyonu olan 7 hastada 'mükemmel' ve 12 hastada ise 'iyi' yanıt elde edilmiştir. Mikst yapıda lezyonu olan 9 hastadan 2'sinde 'iyi' yanıt elde edilmiştir. Geri kalan 7 hastadan 5'inde 'makul' yanıt elde edilmiştir. Diğer 2 hasta ise kontrole gelmediklerinden bu hastalarda sonuç bilinmemektedir.

İşlem sonrası tüm hastaların takibinde ultrasonografi kullanılmış olup bunlardan 9'da ultrasonografiye ek olarak MRG de kullanılmıştır. Takipte 3 hastada birinci ay kontrolünde servikal lenfadenopatiler saptanmış olup bir hastada parotit gelişmiştir. Bir hastada işlemden 1 hafta sonra enjeksiyon bölgesinde selülit gelişmiştir. Servikal lenfadenopatisi olan hastalara Non Vasküler Girişimsel Radyoloji ünitesinde ultrasonografi eşliğinde biyopsi yapılmıştır. Biyopsi sonucu 'reaktif değişiklikler' olarak rapor edilmiştir. Parotit gelişen hasta semptomatik tedavi ile takip edilmiş ve takipte şikâyetleri gerilemiştir. Selülit gelişen hasta uygun antibiyotik tedavisi ile tedavi edilmiş olup takipte şikayeti gerilemiştir. Hastalarda herhangi bir alerjik reaksiyona ya da pulmoner komplikasyona rastlanmamıştır. Tedaviye bağlı mortalite görülmemiştir.



Şekil 4.1. Kistik Higromalı Hastada İşlem Öncesi Kontrastlı BT Görüntüleri (a ve b). Aynı Hastanın İşlem Öncesi T2 Ve T1 Ağırlıklı MRG Görüntüleri (c ve d). Tek Seans Bleomisin Skleroterapisi Sonrası T2 Ve T1 Ağırlıklı MRG Görüntüleri (e ve f).



Şekil 4.2. Mediastinal Uzanımı Olan Kistik Higromalı Hastada İşlem Sırasında Elde Edilen Ultrasonografi Görüntüsü(**a**). Aynı Hastanın İşlem Öncesi BT Görüntüsü (**b**) Ve 3. Seans Perkütan Bleomisin Enjeksiyonu Sonrası T1 ve T2 Ağırlıklı MRG Görüntüleri (**c ve d**).

5. TARTIŞMA ve SONUÇLAR

Literatür değerlendirildiğinde kistik lenfanjiyom tedavisinde perkütan skleroterapinin klinik başarı oranları kullanılan sklerozan ajana göre farklılık göstermekte olup bleomisin ile yapılan perkütan skleroterapi sonrası klinik başarı oranları %44–100 aralığında rapor edilmiştir [7, 50, 54, 61-65]. Bizim çalışmamızda Bleomisin ile skleroterapi yapılan olguların % 26,9'unda 'mükemmel', % 53,8'inde 'iyi' yanıt alınmış olup klinik başarı oranı % 80,7 olarak bulunmuştur.

Kistik lenfanjiyomlarda perkütan skleroterapi işlemi rutinde cerrahi ekipleri tarafından görüntüleme kılavuzluğu olmaksızın manuel palpasyon eşliğinde gerçekleştirilmektedir. Bu nedenle bu konudaki çalışmaların neredeyse tamamı cerrahi alanındadır. Radyologlar tarafından görüntüleme kılavuzluğunda gerçekleştirilen işlemleri ele alan ve radyoloji literatüründe yer alan fazla çalışma bulunmamaktadır. Teorik olarak işlemin ultrasonografi kılavuzluğunda ve farklı kistik lezyonlarda perkütan skleroterapi uygulamaları konusunda deneyimi olan radyologlar tarafından gerçekleştirilmesi; etken ajanının doğru lokasyona doğru miktarda verilebilmesini, ekstrevasiyonun önlenmesini ve rezidü kistik komponentlerin radyolojik olarak daha doğru değerlendirilmesini sağlar. Bu şekilde komplikasyon ve eksik tedavi riskini azaltılmış olur.

Perkütan skleroterapide bleomisin dozu farklı serilerde 0,25–3 mg/kg olarak kullanılmıştır [66-68]. Biz olgularımızda bleomisini literatür bilgileri ışığında [53]0,25 mg/kg dozunda uyguladık. Yapılan çalışmalarda perkütan bleomisin enjeksiyonunun komplikasyonları geçici ateş, şişlik, eritem, ülserasyon, selülit, alopesi, hiperpigmentasyon, skar oluşumu ve baş ağrısı olarak tanımlanmıştır [29, 47, 50, 51, 54, 62-65]. Bunlardan enjeksiyon yerinde ağrı, şişlik ve yanma hissi en sık görülen yan etkilerdir. Total doz 150 mg'ı geçtiğinde alopesi, stomatit, mukozit, tırnak değişiklikleri, stria, Raynaud fenomeni, ciltte incelme ve hiperpigmentasyon gibi dermatolojik yan etkiler ortaya çıkabilmektedir [69]. Total doz 450 mg'ı geçtiğinde ise interstisiyel pnömoni ve pulmoner fibrozis oluşabilmektedir [53]. Çocuklarda güvenli total doz bilinmemektedir. Serimizde kullanılan doz ve uygulama biçiminde akciğerlerde herhangi bir yan etki görülmemiştir. Çalışmamızda perkütan bleomisin enjeksiyonu sonrasında 4 hastada servikal lenfadenopatiler ortaya çıkmış olup bu hastalara ultrason kılavuzluğunda ince ve kalın iğne biyopsisi

yapılmış ve sonuç reaktif inflamatuvar değişiklikler olarak gelmiştir. Bu olgularda 4–6 haftalık takipte lenfadenopatilerde regresyon izlenmiştir. Yine olgularımızdan 1 hastada parotit gelişmiş ve semptomatik tedavi ile takipte gerilemiştir. Bir hastada ise işlemden 1 hafta sonra enjeksiyon bölgesinde selülit görülmüştür. Çalışmamızda 26 hastada toplam komplikasyon oranı %17,8 (5 hasta) olarak bulunmuştur. Literatürde skleroterapi sonrası geçici fasiyal sinir felci görülen olgular bildirilmiştir. Okazaki ve arkadaşlarının [43] 128 olguluk serisi ve Sung ve arkadaşlarının [54] 21 olguyu kapsayan çalışmalarında birer hastada geçici fasiyal sinir felci görüldüğü rapor edilmiştir. Literatürde perkütan bleomisin enjeksiyonu sonrasında mortalite [54] bildirilmiş olup bizim olgularımızda fasiyal sinir felci ya da mortalite görülmemiştir.

Perkütan skleroterapi ajanı olarak tetrasiklin, doksisisiklin, steroid ve % 50 dekstroz kullanılan olgularda % 100 yineleme bildirilmiştir. Ayrıca tetrasiklin ve doksisisiklin uygulama sonrasında şiddetli ağrı oluşturmakta ve bu durum uygulamayı zorlaştırmaktadır [8, 69]. Kaynamış su, üretan, iyot tentür, nitromin, kinin, alkol ve sodyum morrhuate gibi maddeler de sklerozan ajan olarak denenmiş ancak düşük başarı oranları ve önemli yan etkileri nedeniyle günümüzde terk edilmişlerdir [8, 64]. Ethibloc, adhezif doku fibrini ve triamsinolon da bazı merkezlerce kullanılmıştır [70].

Lenfanjiyomların tedavisindeki güncel yaklaşımlar non-invazif tedavileri ve adjuvan tekniklerle kombine edilmiş cerrahileri kapsamaktadır. Tedavide önceleri cerrahi eksizyon tercih edilmekte iken, komplikasyonların sıklığı, çevre dokulara infiltrasyon nedeni ile tamamı çıkarılamayan olguların varlığı, rekürrens oranlarının yüksek olması ve kötü kozmetik sonuçlar nedeniyle basit drenaj, aspirasyon, radyoterapi, lazer tedavisi ve sklerozan madde enjeksiyonu gibi farklı tedavi yöntemleri kullanılmaya başlanılmıştır [8, 43]. Aspirasyon sonrasında % 100 yineleme görüldüğünden bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaması önerilmektedir. Ani boyut artışına bağlı oluşan bası bulguları azaltmak için acil müdahale yöntemi olarak kullanılmaktadır [8].

Lenfanjiyom tedavisinde kullanılan diğer alternatif yöntemlerden biri olan radyoterapi lezyonun tedavisinde başarısız sonuçları, uygulandığı bölgedeki organların büyümesini etkilemesi ve ikincil malignensi riski nedeniyle terk edilmiştir

[64] . Tedavide kullanılan diğer bir alternatif yöntem olan lazer tedavisi özellikle kapiller lenfanjiyomların tedavisinde kullanılmaktadır.

Sklerozan olarak kullanılan diğer ajanlara doksisisiklin, etiblok, saf alkol, sodyum tetradesil sülfat ve OK-432 örnek verilebilir [34, 43, 62, 71]. Bu ajanlardan OK-432 yüksek klinik başarı sonuçları ile öne çıkmaktadır. OK-432, Streptococcus Pyogenes'in Su suşundan (Grup A, Tip3) ve Penisilin G'den elde edilen liyofilize inaktif preparattır. OK-432, lenfanjiyomların tedavisinde ilk kez 1987 yılında Ogita ve arkadaşları tarafından kullanılmıştır [51]. Etki mekanizması detaylı olarak aydınlatılamamakla beraber immunolojik reaksiyonlara ikincil kist içinde sklerozan etki gösterdiği düşünülmektedir. Ateş, enjeksiyon yerinde hiperemi, şişlik ve ağrı sık görülen yan etkiler olup apse, hava yolu tıkanıklığı ve geçici fasiyal sinir felci ise ender yan etkileridir [43, 53, 54]. OK-432, bleomisin aksine lezyon çevresinde fibrozis oluşturmamaktadır. Bu nedenle daha sonra gerekebilecek cerrahi girişimi güçleştirmektedir [43, 52, 55]. Bleomisin ile OK-432'nin bir birine istatistiksel olarak kanıtlanan bir üstünlüğü bulunmamaktadır.

Sonuç olarak toplam 21 hastada (%80. 7) mükemmel ve iyi sonuç elde edilmesi, mortalite ve majör komplikasyon izlenmemesi ve düşük minör komplikasyon oranları göz önünde bulundurulduğunda, kistik lenfanjiyomu olan çocuklarda Bleomisin enjeksiyonunun çalışmamızda belirtilen doz ve uygulama şekli ile etkin ve güvenilir olduğu düşünülmüştür.

KAYNAKLAR

1. Ravitch MM , Rush BF Jr . Cystic hygroma . In: Ravitch MM, Welch KJ Benson CD ve arkadaşları, Pediatric Surgery 3 rd ed . Chicago: Year Book Medical Publishers ; 1979 ; 368 – 374.
2. Enzinger FM, Weiss SW (1995) Tumors of lymph vessels. In: Enzinger FM, Weiss SW (eds) Soft tissue tumors. Mosby-Year Book, St. Louis, s 679–688.
3. Filston, H.C., *Hemangiomas, cystic hygromas, and teratomas of the head and neck*. Semin Pediatr Surg, 1994. **3**(3): p. 147-59.
4. Smith, R.J., et al., *OK-432 therapy for lymphangiomas*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1996. **122**(11): p. 1195-9.
5. Giguere, C.M., N.M. Bauman, and R.J. Smith, *New treatment options for lymphangioma in infants and children*. Ann Otol Rhinol Laryngol, 2002. **111**(12 Pt 1): p. 1066-75.
6. Williams, H.B., *Hemangiomas and lymphangiomas*. Adv Surg, 1981. **15**: p. 317-49.
7. Acevedo, J.L., R.K. Shah, and S.E. Brietzke, *Nonsurgical therapies for lymphangiomas: a systematic review*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2008. **138**(4): p. 418-24.
8. Alqahtani, A., et al., *25 years' experience with lymphangiomas in children*. J Pediatr Surg, 1999. **34**(7): p. 1164-8.
9. Werner, J.A., et al., *Current concepts in the classification, diagnosis and treatment of hemangiomas and vascular malformations of the head and neck*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2001. **258**(3): p. 141-9.
10. Heether, J., T. Whalen, and E. Doolin, *Follow-up of complex unresectable lymphangiomas*. Am Surg, 1994. **60**(11): p. 840-1.
11. Song, T.B., et al., *Fetal axillary cystic hygroma detected by prenatal ultrasonography: a case report*. J Korean Med Sci, 2002. **17**(3): p. 400-2.
12. Acker, T., et al., *Is there a functioning vestibulocochlear nerve? Cochlear implantation in a child with symmetrical auditory findings but asymmetric imaging*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2001. **57**(2): p. 171-6.
13. Wiegand, S., et al., *Pathogenesis of lymphangiomas*. Virchows Arch, 2008. **453**(1): p. 1-8.

14. Faul, J.L., et al., *Thoracic lymphangiomas, lymphangiectasis, lymphangiomatosis, and lymphatic dysplasia syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2000. **161**(3 Pt 1): p. 1037-46.
15. Sabin, F.R., *The lymphatic system in human embryos, with a consideration of the morphology of the system as a whole*. American Journal of Anatomy, 1909. **9**(1): p. 43-91.
16. van der Putte, S.C., *Lymphatic malformation in human fetuses. A study of fetuses with Turner's syndrome or status Bonnevie-Ullrich*. Virchows Arch A Pathol Anat Histol, 1977. **376**(3): p. 233-46.
17. Wigle, J.T., et al., *An essential role for Prox1 in the induction of the lymphatic endothelial cell phenotype*. Embo j, 2002. **21**(7): p. 1505-13.
18. Jain, R.K. and T.P. Padera, *Development. Lymphatics make the break*. Science, 2003. **299**(5604): p. 209-10.
19. Schneider, M., et al., *Lymphangioblasts in the avian wing bud*. Dev Dyn, 1999. **216**(4-5): p. 311-9.
20. van der Jagt, E.R., *Memoirs: The Origin and Development of the Anterior Lymph-Sacs in the Sea-Turtle (Thalassochelys caretta)*. Quarterly Journal of Microscopical Science, 1932. **s2-75**(297): p. 151-163.
21. Laurence, K.M., *Congenital pulmonary cystic lymphangiectasis*. J Pathol Bacteriol, 1955. **70**(2): p. 325-33.
22. Phillips, H.E. and J.P. McGahan, *Intrauterine fetal cystic hygromas: sonographic detection*. AJR Am J Roentgenol, 1981. **136**(4): p. 799-802.
23. Zadvinskis, D.P., et al., *Congenital malformations of the cervicothoracic lymphatic system: embryology and pathogenesis*. Radiographics, 1992. **12**(6): p. 1175-89.
24. McClure, C.F.W. and C.F. Silvester, *A comparative study of the lymphaticovenous communications in adult mammals. I primates, carnivora, rodentia, ungulata and marsupialia*. The Anatomical Record, 1909. **3**(10): p. 534-552.
25. Weingast, G.R., et al., *Congenital lymphangiectasia with fetal cystic hygroma: report of two cases with coexistent Down's syndrome*. J Clin Ultrasound, 1988. **16**(9): p. 663-8.

26. Suk, S., M. Sheridan, and J.S. Saenger, *Adult lymphangioma: a case report*. Ear Nose Throat J, 1997. **76**(12): p. 881-3.
27. Wiggs, W.J., Jr. and A. Sismanis, *Cystic hygroma in the adult: two case reports*. Otolaryngol Head Neck Surg, 1994. **110**(2): p. 239-41.
28. Lee KJ, Klein TR (1980) Surgery of cysts and tumors of the neck. In: Paparella MM, Shumrick DA (eds) Otolaryngology. II Bask. WB Saunders, Philadelphia, PA, s. 2987–2989.
29. Enzinger FM, Weiss SW (1995) Tumors of lymph vessels. In: Enzinger FM, Weiss SW (eds) Soft tissue tumors. Mosby-Year Book, St. Louis, s 679–688.
30. Huang, H.Y., et al., *Co-expression of VEGF-C and its receptors, VEGFR-2 and VEGFR-3, in endothelial cells of lymphangioma. Implication in autocrine or paracrine regulation of lymphangioma*. Lab Invest, 2001. **81**(12): p. 1729-34.
31. Sidle, D.M., et al., *Altered pigment epithelium-derived factor and vascular endothelial growth factor levels in lymphangioma pathogenesis and clinical recurrence*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 2005. **131**(11): p. 990-5.
32. Maddalozzo, J., et al., *High angiogenic activity in cells isolated from cystic hygroma: role of bFGF*. Arch Otolaryngol Head Neck Surg, 1999. **125**(1): p. 45-8.
33. Dhrif, A.S., et al., *[Macrocystic lymphatic lymphangioma (cystic lymphangioma) of the upper extremity: a case report]*. Arch Pediatr, 2008. **15**(9): p. 1416-9.
34. Dubois, J., et al., *Lymphangiomas in children: percutaneous sclerotherapy with an alcoholic solution of zein*. Radiology, 1997. **204**(3): p. 651-4.
35. Burrows, P.E., et al., *Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks*. Dermatol Clin, 1998. **16**(3): p. 455-88.
36. Puig, S., et al., *Vascular low-flow malformations in children: current concepts for classification, diagnosis and therapy*. Eur J Radiol, 2005. **53**(1): p. 35-45.
37. Farrell, P.T., *Prenatal diagnosis and intrapartum management of neck masses causing airway obstruction*. Paediatr Anaesth, 2004. **14**(1): p. 48-52.


38. Gaddikeri, S., et al., *Congenital cystic neck masses: embryology and imaging appearances, with clinicopathological correlation*. *Curr Probl Diagn Radiol*, 2014. **43**(2): p. 55-67.
39. Chitayat, D., D.K. Kalousek, and J.S. Bamforth, *Lymphatic abnormalities in fetuses with posterior cervical cystic hygroma*. *Am J Med Genet*, 1989. **33**(3): p. 352-6.
40. Gallagher, P.G., M.J. Mahoney, and J.R. Gosche, *Cystic hygroma in the fetus and newborn*. *Semin Perinatol*, 1999. **23**(4): p. 341-56.
41. Mentzel, T. and H. Kutzner, *[Tumors of the lymphatic vessel of the skin and soft tissue]*. *Pathologe*, 2002. **23**(2): p. 118-27.
42. Paik, A.S., P.H. Lee, and T.C. O'Grady, *Acquired progressive lymphangioma in an HIV-positive patient*. *J Cutan Pathol*, 2007. **34**(11): p. 882-5.
43. Okazaki, T., et al., *Treatment of lymphangioma in children: our experience of 128 cases*. *J Pediatr Surg*, 2007. **42**(2): p. 386-9.
44. Mandel, L., *Parotid area lymphangioma in an adult: case report*. *J Oral Maxillofac Surg*, 2004. **62**(10): p. 1320-3.
45. Orvidas, L.J. and J.L. Kasperbauer, *Pediatric lymphangiomas of the head and neck*. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 2000. **109**(4): p. 411-21.
46. Kennedy, T.L., *Cystic hygroma-lymphangioma: a rare and still unclear entity*. *Laryngoscope*, 1989. **99**(10 Pt 2 Suppl 49): p. 1-10.
47. Okada, A., et al., *Injection of bleomycin as a primary therapy of cystic lymphangioma*. *J Pediatr Surg*, 1992. **27**(4): p. 440-3.
48. Umezawa, H., et al., *New antibiotics, bleomycin A and B*. *J Antibiot (Tokyo)*, 1966. **19**(5): p. 200-9.
49. Yura, J., et al., *Bleomycin treatment for cystic hygroma in children*. *Nihon Geka Hokan*, 1977. **46**(5): p. 607-14.
50. Muir, T., et al., *Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations*. *Pediatr Surg Int*, 2004. **19**(12): p. 766-73.
51. Ogita, S., et al., *Intracystic injection of OK-432: a new sclerosing therapy for cystic hygroma in children*. *Br J Surg*, 1987. **74**(8): p. 690-1.

52. Knipping, S., et al., *Sclerotherapy of cervical cysts with Picibanil (OK-432)*. Eur Arch Otorhinolaryngol, 2007. **264**(4): p. 423-7.
53. Sanlialp, I., et al., *Sclerotherapy for lymphangioma in children*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2003. **67**(7): p. 795-800.
54. Sung, M.W., et al., *Sclerotherapy with picibanil (OK-432) for congenital lymphatic malformation in the head and neck*. Laryngoscope, 2001. **111**(8): p. 1430-3.
55. Sichel, J.Y., et al., *OK-432 therapy for cervical lymphangioma*. Laryngoscope, 2004. **114**(10): p. 1805-9.
56. Kocher, H.M., et al., *Lymphangioma of the chest wall*. J Postgrad Med, 1995. **41**(3): p. 89-90.
57. Antoniadou, K., A. Kiziridou, and M. Psimopoulou, *Traumatic cervical cystic hygroma*. Int J Oral Maxillofac Surg, 2000. **29**(1): p. 47-8.
58. Colbert, S.D., et al., *Lymphatic malformations of the head and neck-current concepts in management*. Br J Oral Maxillofac Surg, 2013. **51**(2): p. 98-102.
59. Aciole, G.T., et al., *Surgical treatment of oral lymphangiomas with CO(2) laser: report of two uncommon cases*. Braz Dent J, 2010. **21**(4): p. 365-9.
60. Bozkaya, S., et al., *The treatment of lymphangioma in the buccal mucosa by radiofrequency ablation: a case report*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 2006. **102**(5): p. e28-31.
61. Jiang, J.P., *[Local injection of bleomycin A5 in lymphangioma in children. Analysis of 100 cases]*. Zhonghua Wai Ke Za Zhi, 1989. **27**(12): p. 741-2, 781.
62. Mathur, N.N., et al., *Bleomycin sclerotherapy in congenital lymphatic and vascular malformations of head and neck*. Int J Pediatr Otorhinolaryngol, 2005. **69**(1): p. 75-80.
63. Tanigawa, N., et al., *Treatment of cystic hygroma and lymphangioma with the use of bleomycin fat emulsion*. Cancer, 1987. **60**(4): p. 741-9.
64. Zhong, P.Q., et al., *Long-term results of intratumorous bleomycin-A5 injection for head and neck lymphangioma*. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod, 1998. **86**(2): p. 139-44.
65. Zulfiqar, M.A., et al., *The treatment of neck lymphangioma with intralesional injection of bleomycin*. Med J Malaysia, 1999. **54**(4): p. 478-81.

66. Baskin, D., B. Tander, and M. Bankaoglu, *Local bleomycin injection in the treatment of lymphangioma*. Eur J Pediatr Surg, 2005. **15**(6): p. 383-6.
67. Kertesz, Z., et al., [*Bleomycin therapy for lymphangioma*]. Chirurgia (Bucur), 2011. **106**(1): p. 103-7.
68. Niramis, R., S. Watanatittan, and T. Rattanasuwan, *Treatment of cystic hygroma by intralesional bleomycin injection: experience in 70 patients*. Eur J Pediatr Surg, 2010. **20**(3): p. 178-82.
69. Molitch, H.I., et al., *Percutaneous sclerotherapy of lymphangiomas*. Radiology, 1995. **194**(2): p. 343-7.
70. Castanon, M., et al., *Long-term follow-up of nineteen cystic lymphangiomas treated with fibrin sealant*. J Pediatr Surg, 1999. **34**(8): p. 1276-9.
71. Alomari, A.I., et al., *Percutaneous sclerotherapy for lymphatic malformations: a retrospective analysis of patient-evaluated improvement*. J Vasc Interv Radiol, 2006. **17**(10): p. 1639-48.

EKLER

Ek 1. Etik Kurul Onayı


T.C.
HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ
Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu

Sayı : 16969557-643

ARAŞTIRMA PROJESİ DEĞERLENDİRME RAPORU

Toplantı Tarihi : 27.05.2015 ÇARŞAMBA
Toplantı No : 2015/11
Proje No : GO 15/342 (Değerlendirme Tarihi: 27.05.2015)
Karar No : GO 15/342 - 13

Üniversitemiz Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı, öğretim üyelerinden Doç. Dr. Türkmen ÇİFTÇİ'nin sorumlu araştırmacı olduğu, Dr. Afgan HAJIBALAYEV'in tezi olan GO 15/342 kayıt numaralı ve "Kistik Higroma Tedavisinde Ultrasonografi Kılavuzluğunda Perkütan Bleomisin Enjeksiyonu" başlıklı proje önerisi araştırmannın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup, etik açıdan uygun bulunmuştur.

1. Prof. Dr. Nurten Akarsu (Başkan)	9 Prof. Dr. Rahime Nohutçu (Üye)
2. Prof. Dr. Nüket Örnek Buken (Üye)	10. Prof. Dr. R. Köksal Özgül (Üye)
3. Prof. Dr. M. Yalçın Sara (Üye)	11. Prof. Dr. Ayşe Lale Doğan (Üye)
4. Prof. Dr. Sevda F. Müftüoğlu (Üye)	12. Doç. Dr. S. Kutay Demirkan (Üye)
5. Prof. Dr. Cenk Sökmensüer (Üye)	13 Prof. Dr Leyla Dinç (Üye)
6. Prof. Dr. Volga Bayrakçı Tunay (Üye)	14. Prof. Dr. Hatice Doğan Buzoğlu (Üye)
7. Prof. Dr. Ali Düzova (Üye)	15. Av. Meltem Onurlu (Üye)
8. Yrd. Doç. Dr. H. Hüsrev Turnagöl (Üye)	

ASLI GİBİDİR
Gözetimci
Tülay ATAC
Hacettepe Üniversitesi
Etik Kurullar Sekreteri

Hacettepe Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
06100 Sıhhiye-Ankara
Telefon: 0 (312) 305 1082 • Faks: 0 (312) 310 0580 • E-posta: goetik@hacettepe.edu.tr

Ayrıntılı Bilgi için: