

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMANJİOMLU ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ,  
KLİNİK TANI VE TEDAVİ YANITLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eda SÜZEN ORHAN**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI TIPTA  
UZMANLIK TEZİ**

**ANKARA  
2020**

**TÜRKİYE CUMHURİYETİ  
ANKARA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ**

**HEMANJİOMLU ÇOCUKLARIN DEMOGRAFİK ÖZELLİKLERİ,  
KLİNİK TANI VE TEDAVİ YANITLARININ  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. Eda SÜZEN ORHAN**

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI TIPTA  
UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Emel CABİ ÜNAL**

**ANKARA  
2020**

## KABUL VE ONAY

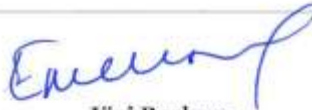
### ANKARA ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

| I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİNİN        |                                 |
|---------------------------------|---------------------------------|
| Adı, Soyadı                     | : Dr. Eda Süzen                 |
| Anabilim/Bilim Dalı             | : Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları |
| Tez Danışmanı                   | : Prof. Dr. Emel Ünal           |
| Sınav tarihi:<br>01 / 09 / 2020 |                                 |

| II. TEZ İLE İLGİLİ BİLGİLER                                                                                        |                                                                                                          |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Tezin Başlığı: Hemanjiomlu çocukların demografik özellikleri, klinik tanı ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi |                                                                                                          |
| Tezin Niteliği:                                                                                                    | <input checked="" type="checkbox"/> Ana Dal Uzmanlık Tezi <input type="checkbox"/> Yan Dal Uzmanlık Tezi |
| Kaçıncı tez sınavı olduğu:                                                                                         | <input type="checkbox"/> 1 <input checked="" type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3              |

| III. KARAR                                                                                                |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Yapılan tez sınavı sonucunda yukarıda belirtilen tezin "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak                       |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Kabulüne                                                              |  |
| <input type="checkbox"/> Reddine                                                                          |  |
| <input type="checkbox"/> Düzeltmeler yapıldıktan sonra tekrar değerlendirilmesine                         |  |
| <input checked="" type="checkbox"/> Oy birliği <input type="checkbox"/> Oy çokluğu ile karar verilmiştir. |  |

| IV. AÇIKLAMALAR                                                                                 |  |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------|--|
| Lütfen, tezin reddi veya düzeltme istenmesi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız |  |



Jüri Başkanı

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Emel Ünal

Pediyatrik Hematoloji – Onkoloji Bilim Dalı



Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Saadet Arsan

Pediyatrik Yenidoğan Bilim Dalı

Jüri Üyesi

Unvanı, Adı, Soyadı

Prof. Dr. Ceyda Karadeniz

Gazi Üniversitesi Pediyatrik Hematoloji –  
Onkoloji Bilim Dalı



## ÖNSÖZ

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'ndaki eğitimim boyunca; her yönüyle kendime örnek aldığım, tecrübeleriyle yoluma ışık tutan, değerli zamanını hiçbir zaman benden esirgemeyen, kadın akademisyen, anne, öğretmen, araştırmacı, hekim kimliklerini bir arada yürütme sanatını bize her gün göstererek bizi yetiştiren; birebir çalışma şansına eriştiğim saygıdeğer hocam, tez danışmanım *Prof. Dr. Emel Cabi Ünal'a*,

Çocuk hekimi olmanın inceliklerini, çocuğa bütüncül yaklaşmayı, bilim insanı olmayı, araştırmayı, merak etmeyi bize aşıl原因, karşılaşılabileceğimiz en zor durumlarda kriz yönetiminin en iyi şekilde nasıl yapılacağını bize bizzat gösteren anabilim dalı başkanımız değerli hocam *Prof. Dr. Saadet Arsan'a*, bana ablalık yapan, yol gösteren *Doç. Dr. Emel Okulu'ya*, tüm asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerini bizden esirgemeyen tüm hocalarıma,

Dört yıl boyunca birlikte çalıştığım, iyi ve kötü günlerimi paylaştığım, zorlukları kolaylaştırmamı sağlayan başta eş kıdemim olmak üzere birlikte çalıştığım tüm asistan arkadaşlarıma, 11 yıldır hep yanımda olan, kız kardeşim Dr. Özgün Özgenç'e, uzmanlarıma, özverili hemşirelerimize ve tüm personellerimize,

Hayatımın her aşamasında arkamda olan, desteğini ve sevgisini her an hissettiğim, çıktığım her yolda hayatı bana kolaylaştıran, canım annem ve babama,

Tüm zorluklarda ve güzel günlerde, yoğun çalışmalarım sırasında hep sabırla destekleyici olan, hayatımı renklendiren sevgili eşime,

Sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunarım...

**Dr. Eda SÜZEN ORHAN**

## İÇİNDEKİLER

|                                                 |     |
|-------------------------------------------------|-----|
| KABUL VE ONAY .....                             | ii  |
| ÖNSÖZ .....                                     | iii |
| İÇİNDEKİLER .....                               | iv  |
| KISALTMALAR DİZİNİ.....                         | vi  |
| TABLolar DİZİNİ .....                           | vii |
| ŞEKİLLER DİZİNİ.....                            | ix  |
| ÖZET .....                                      | x   |
| SUMMARY .....                                   | xii |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                           | 1   |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                          | 3   |
| 2.1.Vasküler anomaliler .....                   | 3   |
| 2.2 Vasküler tümörler.....                      | 5   |
| 2.3.Hemanjiom epidemiyolojisi .....             | 6   |
| 2.4. Hemanjiom oluşum patogenezi .....          | 7   |
| 2.5. Hemanjiomların sınıflandırılması.....      | 8   |
| 2.6. Hemanjioma eşlik edebilen sendromlar ..... | 12  |
| 2.7. Hemanjiomların klinik seyri.....           | 13  |
| 2.8. Hemanjiomların komplikasyonları.....       | 15  |
| 2.9. Hemanjiom Tedavisi .....                   | 17  |
| 3.GEREÇ VE YÖNTEM .....                         | 24  |
| 4. BULGULAR.....                                | 28  |
| 5. TARTIŞMA .....                               | 46  |
| 6. SONUÇ .....                                  | 54  |
| KAYNAKÇA.....                                   | 57  |

|                                                 |    |
|-------------------------------------------------|----|
| EKLER.....                                      | 67 |
| EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU ..... | 67 |
| EK 2. HASTA ANKET FORMU.....                    | 70 |
| EK.3. Etik kurul onayı.....                     | 73 |



## KISALTMALAR DİZİNİ

|                 |                                                                                                                                                                                       |
|-----------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>AAP</b>      | : Amerikan Pediatri Akademisi                                                                                                                                                         |
| <b>AHRQ</b>     | : Sağlık Araştırmaları ve Kalite Kurumu (Agency for Healthcare Research and Quality)                                                                                                  |
| <b>AVF</b>      | : Arteriovenöz fistül                                                                                                                                                                 |
| <b>AVM</b>      | : Arteriovenöz malformasyon                                                                                                                                                           |
| <b>b-FGF</b>    | : Basic fibroblastic growth factor                                                                                                                                                    |
| <b>CCAM</b>     | : Konjenital Kistik Adenomatoid Malformasyon                                                                                                                                          |
| <b>DSÖ</b>      | : Dünya Sağlık Örgütü                                                                                                                                                                 |
| <b>FDA</b>      | : Gıda ve İlaç Dairesi (Food and Drug Administration)                                                                                                                                 |
| <b>GDM</b>      | : Gestasyonel diabetes mellitus                                                                                                                                                       |
| <b>GLUT 1</b>   | : Glucose Transporter 1                                                                                                                                                               |
| <b>ISSVA</b>    | : Uluslararası Vasküler Anomaliler Araştırma Derneği (International Society for the Study of Vascular Anomalies)                                                                      |
| <b>KM</b>       | : Kapiller malformasyon                                                                                                                                                               |
| <b>LM</b>       | : Lenfatik malformasyon                                                                                                                                                               |
| <b>LUMBAR</b>   |                                                                                                                                                                                       |
| <b>sendromu</b> | : Alt ekstemite hemanjiomları, diğer kutanöz defektler, ürogenital anomaliler, myelopati (Lower body hemangioma and other cutaneous defects, Urogenital anomalies, Myelopathy)        |
| <b>mg/kg/g</b>  | : miligram/kilogram/gün                                                                                                                                                               |
| <b>PHACE</b>    |                                                                                                                                                                                       |
| <b>sendromu</b> | : Posterior fossa anomalileri, hemanjiom, arterial anomali, kardiyak anomali, göz anomalileri (Posterior fossa anomalies, Hemangioma, Arterial anomaly, Cardiac anomaly, Eye issues ) |
| <b>USG</b>      | : Ultrasonografi,                                                                                                                                                                     |
| <b>MR</b>       | : Manyetik rezonans görüntüleme                                                                                                                                                       |
| <b>VEGF</b>     | : Vasküler endotelyal growth factor                                                                                                                                                   |
| <b>VM:</b>      | : Venöz malformasyon                                                                                                                                                                  |

## TABLÖLAR DİZİNİ

|                  |                                                                                                                          |    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Benign vasküler tümör çeşitleri .....                                                                                    | 5  |
| <b>Tablo 2.</b>  | Malign ve borderline vasküler tümör çeşitleri .....                                                                      | 6  |
| <b>Tablo 3.</b>  | Çalışmamızdaki tüm vasküler anomali çeşitleri .....                                                                      | 28 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Hemanjiomlu çocukların cinsiyet ve tanı yaşları dağılımı .....                                                           | 30 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Hemanjiomlu çocukların gestasyon yaşı ve doğum kilosunu.....                                                             | 31 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Hemanjiomlu çocukların annelerinin gebelik dönemine ait özellikleri .....                                                | 33 |
| <b>Tablo 7.</b>  | Hemanjiomlu çocukların babalarının özellikleri .....                                                                     | 34 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Hemanjiomlu çocukların aile öyküsü .....                                                                                 | 34 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Lezyonların lokalizasyonları (Toplam lezyon sayısı=477) .....                                                            | 35 |
| <b>Tablo 10.</b> | Hastaların lezyon özellikleri .....                                                                                      | 36 |
| <b>Tablo 11.</b> | Hemanjiomlu çocuklara uygulanan başlangıç tedavilerinin dağılımı (Toplam tedavi sayısı=394).....                         | 37 |
| <b>Tablo 12.</b> | Hemanjiomlu çocuklara 2 yıllık izlem boyunca uygulanan tüm tedavilerin dağılımı .....                                    | 38 |
| <b>Tablo 13.</b> | Tedavi başlangıcının 1. yılında ilk boyutuna göre gerileme gösteren lezyonlar ve cerrahi uygulanan hastaların oranı..... | 39 |
| <b>Tablo 14.</b> | Hemanjiom komplikasyonları ve dağılımları (Toplam komplikasyon sayısı: 38) .....                                         | 39 |
| <b>Tablo 15.</b> | Hemanjioma eşlik eden anomaliler.....                                                                                    | 41 |
| <b>Tablo 16.</b> | Propranolol kullanan hastalarda yan etki görülenlerin oranı .....                                                        | 41 |
| <b>Tablo 17.</b> | Hemanjiomu iyileşen çocuklarda tedavi bitimi sonrası iz kalma oranı .....                                                | 41 |
| <b>Tablo 18.</b> | Lezyon boyutuna etki eden demografik özellikler .....                                                                    | 42 |

|                                                                                                  |    |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 19.</b> Lezyon lokalizasyonu ile hemanjiom komplikasyonu ilişkisi .....                 | 43 |
| <b>Tablo 20.</b> Tedavi tipine göre iyileşme ve komplikasyon varlığı<br>karşılaştırılması .....  | 44 |
| <b>Tablo 21.</b> Tedavi başlangıcının 1. Yılında gerileme olan ve olmayan<br>hasta grupları..... | 44 |



## ŞEKİLLER DİZİNİ

|                  |                                                                                                      |    |
|------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b>  | Vasküler anomali sınıflandırılması .....                                                             | 3  |
| <b>Şekil 2:</b>  | Yüzeyel hemanjiom şematik anlatım.....                                                               | 9  |
| <b>Şekil 3.</b>  | Yüzeyel hemanjiom (AÜTF Çocuk Onkoloji Poliklinik hastasından izin alınarak çekilmiştir) .....       | 9  |
| <b>Şekil 4:</b>  | Derin hemanjiom şematik anlatım .....                                                                | 10 |
| <b>Şekil 5:</b>  | Derin hemanjiom (AÜTF Çocuk Onkoloji Poliklinik hastasından izin alınarak çekilmiştir) .....         | 10 |
| <b>Şekil 6:</b>  | Segmental hemanjiom (AÜTF Çocuk Onkoloji Poliklinik hastasından izin alınarak çekilmiştir) .....     | 11 |
| <b>Şekil 7:</b>  | Hemanjiomların klinik seyri .....                                                                    | 13 |
| <b>Şekil 8:</b>  | Hemanjiom proliferasyonu (AÜTF Çocuk Onkoloji Poliklinik hastasından izin alınarak çekilmiştir)..... | 14 |
| <b>Şekil 9:</b>  | Hemanjiomların prognozu .....                                                                        | 15 |
| <b>Şekil 10:</b> | Hastaların vasküler anomali çeşitlerinin dağılımı .....                                              | 29 |
| <b>Şekil 11:</b> | Hastaların cinsiyetlerinin dağılımı .....                                                            | 30 |
| <b>Şekil 12:</b> | Hastaların lezyonlarının lokalizasyon dağılımı (%) .....                                             | 35 |
| <b>Şekil 13:</b> | Lezyonların büyüklüklerinin dağılımı .....                                                           | 36 |
| <b>Şekil 14.</b> | Hemanjiom komplikasyonlarının dağılımı .....                                                         | 40 |
| <b>Şekil 15:</b> | Hemanjiom komplikasyonu görülen hastaların lezyon bölgesine göre karşılaştırılması .....             | 43 |

## ÖZET

### **Hemanjiomlu çocukların demografik özellikleri, klinik tanı ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi**

**Amaç:** Hemanjiomun demografik özelliklerinin ortaya konması, epidemiyolojisinin aydınlatılmasına katkıda bulunulması, klinik özelliklerinin ve tedavi yanıtlarının incelenmesi, hemanjiom komplikasyonlarının belirlenmesi amaçlanmıştır.

**Gereç ve yöntemler:** Haziran 2013 ile Haziran 2018 arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Onkoloji Polikliniğine vasküler anomali tanı ve tedavisi için başvurmuş olan 0-18 yaş arasındaki 400 vaka geriye yönelik olarak incelendi. Bunların içerisindeki 380 hemanjiom vakasının verileri değerlendirildi.

**Bulgular:** Hemanjiomlu hastaların büyük çoğunluğu 0-3 ay arasında tanı almıştı (%88,8) ve hastalarda kız cinsiyet hakimiyeti mevcuttu (%64,5). Hastalarımızın %26,6'sı (n=81) erken doğum, %21,8'inin ise doğum ağırlığı 2500 gr'ın altındaydı. Hastalarımızın anne özelliklerine bakıldığında %17,1'i 35 yaşın üzerinde, %8,5'u çoğul gebelik, %61,5'u multipardı. Annelerin %5,5'inde plasental anomali, %10,3'ünde preeklampsi, %7'sinde gestasyonel diabetes, %4,9'unda gebelikte girişim öyküsü, %7,6'sında sigara kullanımı ve %29,9'unda şiddetli kusma öyküleri bulunmaktaydı. Hastalarımızın baba özelliklerine bakıldığında; %33,8'i 35 yaşın üzerinde, %57'si ise sigara kullanmaktaydı. Çalışmaya katılan hastalarda eş akrabalığı oranı %15,9'du, ailede hemanjiom öyküsü olanlar ise %11,7'yd. Hastaların lezyon lokalizasyonlarına bakıldığında, lezyonlar büyük çoğunlukla (%47,1) baş ve boyun bölgesi yerleşimliydi. Hastaların %19,9'unun lezyonu <1 cm, %41'inin 1-3 cm arasında, %39'unun ise >3 cm'yd. Çalışmamızda hemanjiomlu çocuklara en sık başlanan tedavi şekli, %41,9 oranı ile topikal timolol tedavisiydi, bunu %37,6 oranı ile propranolol tedavisi takip etmekteydi, hastaların %13,5'i tedavisiz şekilde izlenmişti, cerrahi eksizyon yapılanların oranı ise %5,6'ydı. Hastaların büyük çoğunluğunda (%79,3) tedavinin 1.yılında gerileme mevcuttu. Hastaların %7,1'inde hemanjioma bağlı komplikasyon görüldü ve en sık görülen komplikasyonlar kanama (%8) ve organ disfonksiyonuydu (%8). Hastalar lezyon boyutlarına göre karşılaştırıldığında;

hemanjioma bağlı komplikasyon görülme oranı ve tedavi bitiminde bölgede iz kalma oranı 3 cm'in üzerinde lezyonu olan grupta daha fazla olarak saptandı. Hastalar lezyon lokalizasyonuna göre karşılaştırıldığında; baŗ ve boyun yerleŗimli olan lezyonlarda komplikasyon görülme oranı diğer bölgelere göre daha yüksek bulundu. Sistemik tedavi alan hastaların 1. yıldıki gerileme oranı almayanlara göre daha yüksek olarak bulundu.

**Sonuc:**  ocukluk çağının en sık görülen benign tümörü olan hemanjiom, multifaktöriyel bir hastalıktır ve prognozuna etki eden birçok farklı faktör bulunmaktadır. Büyük kısmı klinik olarak iyi seyreder ancak bazı durumlarda komplikasyon oluŗturur, bu lezyonların saptanması ve uygun tedavi baŗlanması önemlidir.

**Anahtar sözcükler:** hemanjiom, benign tümör, propranolol

## SUMMARY

### **Evaluation of the demographic characteristics, clinical features and treatment responses of children with hemangiomas**

**Objective:** To determine the demographic characteristics of hemangioma, contribute to learning the epidemiology, examine the clinical features and treatment responses, and to assign the complications of hemangioma.

**Material and Methods:** Four-hundred cases between the ages of 0-18 who referred to Ankara University Pediatric Oncology Clinic for diagnosis and treatment of vascular anomalies between June 2013 and June 2018 were retrospectively analyzed. The data of 380 hemangioma cases among them were evaluated.

**Results:** The majority of patients with hemangioma were diagnosed between 0-3 months (88.8%) and the patients were dominated by female gender (64.5%). Among all hemangioma patients, 26,6% (n = 81) had preterm birth and 21.8% had a birth weight below 2500 g. Considering the maternal characteristics of our patients; 17.1% of the mothers were above the age of 35, 8.5% had multiple pregnancy and 61.5% had multiple gestation. Placental anomaly was found in 5.5% of mothers, preeclampsia in 10.3%, gestational diabetes in 7%, history of intervention in pregnancy in 4.9%, history of smoking during pregnancy in 7.6% and history of severe vomiting in 29.9% of the mothers. Considering the paternal characteristics of our patients; 33.8% were over the age of 35 and 57% were smoking. The rate of consanguineous marriage in the families participating in the study was 15.9%, and those with a family history of hemangioma were 11.7%. When the lesion localizations of the patients were examined, the lesions were mostly (47.1%) located in the head and neck region. The lesion of 19.9% of the patients was <1 cm, 41% was between 1-3 cm and 39% was > 3 cm. In our study, the most common treatment modality initiated in children with hemangiomas was topical timolol treatment with a rate of 41.9%, followed by propranolol treatment with a rate of 37.6%, 13.5% of the patients were followed up without treatment, the rate of those who underwent surgical excision was 5.6%. The majority of patients (79.3%) had regression in the first year of treatment. Complications due to hemangioma were observed in 7.1% of the patients and the most

common complications were bleeding (8%) and organ dysfunction (8%). When the patients were compared according to lesion size; the rate of complications due to hemangioma and the rate of scarring at the end of the treatment were higher in the group with > 3 cm lesions. When the patients were compared according to lesion localization, complication rate was found to be higher in lesions located in the head and neck compared to other regions. Patients who received systemic therapy had a higher rate of regression in the first year than those who did not.

**Conclusion:** Hemangioma, the most common benign tumor of childhood, is a multifactorial disease and there are many different factors affecting its prognosis. Most of hemangiomas progress clinically well, but in some cases they cause complications. It is important to identify these lesions and initiate appropriate treatment.

**Keywords:** hemangioma, benign tumor, propranolol

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Çocukluk çağının en sık görülen benign tümörü olan hemanjiomlar (1), lokalize olarak prolifer olmuştur vasküler yapılardır (2). Hemanjiomların gerçek insidansı tam olarak bilinmemekle beraber, infantlarda yaklaşık olarak %5 olduğu tahmin edilmektedir (3, 4). Türkiye’de hemanjiom insidansı konusunda net bir veri bulunmamaktadır.

Hemanjiomlar genellikle kendini sınırlayan bir klinik seyir göstermektedir. Diğer tümörlerin aksine; hemanjiomlar belli bir dönem büyüme gösterdikten sonra kendiliğinden geriler ve bazıları tamamen kaybolabilir. Lezyonların çoğu çocuklarda ön planda kozmetik probleme yol açarken, az ama önemli bir kısmı ciddi bir klinik ile karşımıza çıkmaktadır. Bazı durumlarda da hemanjiomlar çeşitli ciddi komplikasyonlara yol açabilmektedir. Genellikle bu lezyonların takibinde hangi hastanın komplikasyon açısından daha yüksek riskli olduğunun belirlenmesi, hangi hastanın tedaviye ihtiyacı olup bu tedaviden fayda göreceği gibi kararların verilmesi klinisyen için zor olabilmektedir (5).

Bu lezyonların tedavisinde yıllar içerisinde pek çok farklı tedavi seçeneği ortaya çıkmıştır. Propranolol’ün hemanjiom olgularında hızlı ve etkin bir gerileme sağladığı bir çok çalışma ile kanıtlanmıştır ve altın standart olarak kabul edilmektedir, ancak lezyona yönelik optimal bir doz ve tedavi süresi henüz belirlenmemiştir. Propranolol tedavisine yanıt vermeyen ya da çeşitli komplikasyonlara yol açan lezyonların tedavisinde ise ileri basamaklara geçiş ve hangi ajanların kullanılacağı gibi kararların verilmesinde, hastanın klinik durumu ve lezyon özellikleri belirleyici bir rol taşımaktadır.

Hemanjiomlar sık görülen lezyonlar olmasına karşın, epidemiyolojisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu konuda yapılan çalışmalarda, oluşum mekanizması ile ilgili birçok teori bulunmakla beraber bu lezyonların neden ortaya çıktığı hala bilinmemektedir.

Bu bilgiler ışığında tezimizin amacı:

1. Hemanjiomun demografik özelliklerinin ortaya konması, epidemiyolojinin aydınlatılmasına katkıda bulunulması
2. Klinik özelliklerinin ve tedavi yanıtlarının incelenmesi, hemanjiom komplikasyonlarının belirlenmesi
3. Komplikasyonlara yol açabilecek lezyonların tanı anında öngörülebilmesi için için klinik göstergelerin oluşturulmasıdır.

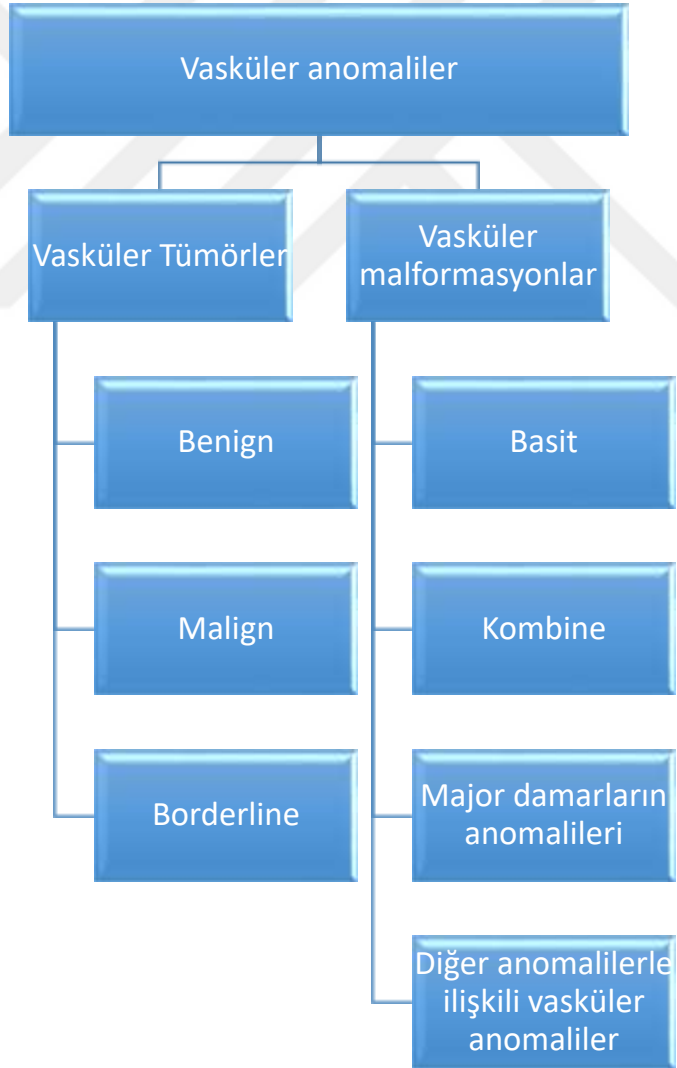


## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1.Vasküler anomaliler

Vasküler anomaliler; basit doğum lekelerinden geniş tümörlere kadar oldukça geniş bir spektrum oluşturmaktadır. Çoğunluğu çocukluk çağında oluşmakta olan bu hastalık grubunun klinik heterojenitesi sebebiyle; doğru tanı ve tedavi yöntemi belirlenmesi açısından sınıflandırma ve adlandırmaları önem taşımaktadır (6).

İlk olarak Uluslararası Vasküler Anomaliler Araştırma Derneği (ISSVA) tarafından 2014’te oluşturulup 2018’de revize edilen vasküler anomali sınıflandırılması bu lezyonlarda uluslararası olarak kullanılmaktadır (Şekil 1).



Şekil 1. Vasküler anomali sınıflandırılması (7)

**Vasküler malformasyon:** Vasküler morfogenezde meydana gelen hatalar sonucu oluşan yapısal anomalilerdir. Vasküler malformasyonların alt grupları;

1. Basit vasküler malformasyon,

- Kapiller malformasyon (porto şarabı lekesi) (KM),
- Venöz malformasyon (VM),
- Lenfatik malformasyon (LM),
- Arteriovenöz malformasyon (AVM), şeklindedir.

2. Kombine vasküler malformasyon: Bir lezyonda iki veya daha çeşit malformasyon olmasıdır. Alt grupları;

- Arteriovenöz fistül (AVF),
- Arteriovenöz malformasyon,
- Kapiller-arteriovenöz malformasyon,
- Kapiller-lenfatik-arteriovenöz malformasyon,
- Kapiller-lenfatik malformasyon,
- Kapiller-lenfatik-venöz malformasyon,
- Kapiller-venöz malformasyon,
- Lenfatik-venöz malformasyon, şeklindedir.

3. Major damarların malformasyonları,

4. Diğer anomalilerle ilişkili vasküler anomaliler,

- Klippel-Trenauay Sendromu: KM + VM +/- LM + ekstremitelerde büyüme
- Parkes-Weber Sendromu: KM + AVF + ekstremitelerde büyüme
- Sturge-Weber Sendromu: Yüz ve leptomeningeal KM + oküler anomaliler +/- kemik veya yumuşak dokuda büyümeler
- Mafucci Sendromu: VM +/- spindle hücreli hemanjiom + enkondrom

- Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu: AVM + VM + makrosefali, lipomatöz büyüme şeklinde tanımlanmaktadır (7).

## 2.2 Vasküler tümörler

Vasküler tümörler, endotelial hücre hiperproliferasyonu ile karakterize, tipik olarak doğum sonrasında ortaya çıkan ve hızlı büyüme gösteren lezyonlardır (8, 9). Vasküler tümörler benign, malign ve borderline olarak 3 grupta incelenirler ve bunların da birçok alt grubu bulunmaktadır (Tablo 1,2). Tezimizin esas konusu olan hemanjiomlar, benign vasküler tümör grubunda yer almaktadır.

**Tablo 1.** Benign vasküler tümör çeşitleri (8)

| Benign vasküler tümörler:                      |
|------------------------------------------------|
| İnfanıl hemanjiom                              |
| Konjenital hemanjiom:                          |
| Hızlı gerileyen                                |
| Gerilemeyen                                    |
| Kısmi gerileme gösteren                        |
| Tufted anjiom                                  |
| Spindle cell anjiom                            |
| Epiteloid hemanjiom                            |
| Pyojenik granülom (lobüler kapiller hemanjiom) |
| Diğerleri                                      |

**İnfanıl hemanjiom:** Endotelial hücrelerin anormal proliferasyonu ve düzensiz damarlanma ile karakterize vasküler neoplazmdır. İnfantil hemanjiomlar, infantlarda en sık görülen tümörlerdir, insidansı yaklaşık 4-5% olarak bildirilmiştir. Bu benign vasküler tümörlerin büyük çoğunluğu cilt ve yumuşak dokuda yer alır, ve klinik olarak tanı alır (6). Derin infanıl hemanjiomlara kavernöz hemanjiom adı verilmektedir.

**Konjenital hemanjiomlar:** Biyolojik olarak infantil hemanjiomdan farklıdır. Doğumda tamamen gelişmiş ve son boyutuna ulaşmış haldedir. Hızlı gerileme gösteren veya gerileme göstermeyen şeklinde iki farklı grupta incelenmektedir (6).

**Pyojenik granülom:** Reaktif bir proliferatif vasküler lezyondur. Vasküler neoplazmlarla aynı grupta incelenmesine karşın klinik seyri farklıdır.

**Tablo 2.** Malign ve borderline vasküler tümör çeşitleri (8)

| Malign vasküler tümörler                                 |
|----------------------------------------------------------|
| Anjiosarkom                                              |
| Epiteloid hemanjioendotelyoma                            |
| Diğerleri                                                |
| Borderline veya lokal agresif seyreden vasküler tümörler |
| Kaposiform hemanjioendotelyoma                           |
| Retiform hemanjioendotelyoma                             |
| Papiller intralenfatik anjioendotelyoma                  |
| Dabska tümör                                             |
| Kompozit hemanjioendotelyoma                             |
| Psödomyojenik hemanjioendotelyoma                        |
| Polimorföz hemanjioendotelyoma                           |
| Diğerleri                                                |

### 2.3.Hemanjiom epidemiyolojisi

Hemanjiomlar, toplumda nispeten sık görülen lezyonlar olmasına karşın; ortaya çıkış sebebi tam olarak bilinmemektedir (10). Epidemiyolojisine yönelik birçok çalışma gerçekleştirilmiştir. Erken doğan infantlarda daha sık görülür, en önemli risk faktörü olarak **düşük doğum ağırlığı** görülmektedir (11). Bunun dışındaki risk faktörleri arasında;

- Beyaz ırk,
- İlk doğan çocuk olmak,

- Erken doğum (12),
- Makat doğum,
- Anneye ait risk faktörlerinden;
  - İleri anne yaşı (13),
  - Multiparite (14),
  - İntrauterin girişimsel işlemler (koryon villus örnekleme ve amniyosentez gibi),
  - Gebelik sırasında eritropoetin, progesteron gibi bazı ilaçların kullanılması (11),
  - Plasental anomaliler (plasenta previa, preeklampsi gibi) (15) ve
  - Gestasyonel diabetes (GDM) bulunmaktadır (3, 16-19).

Hemanjiomlar kızlarda erkeklere kıyasla daha sık görülmekte olup; yaklaşık olarak oranın 3:1 şeklinde olduğu bildirilmektedir. Çoğu hemanjiom vakası sporadik olarak ortaya çıkmaktadır, ancak otozomal dominant geçişli hemanjiom vakaları da bildirilmiştir (20, 21). Bazı ailelerde yoğun şekilde toplandığı görülse de; hastalığın genetik predispozisyonu hala tartışılmakta olan bir konudur (22-24). Finlandiya’da 185 hemanjiom hastasının dahil edildiği, 2016’da yapılan bir araştırmada, otozomal dominant ve maternal kalıttan söz edilebileceği iddia edilmiştir (25).

#### **2.4. Hemanjiom oluşum patogenezi**

Hemanjiomların patogenezi ile ilgili yapılmış çalışmalara bakıldığında; hemanjiomun artmış anjiogenez sonucu oluştuğu öne sürülmektedir. Diğer vasküler tümörlerden kendini ayırdeden tipik bir immunhistokimyasal profili bulunmaktadır (26). İnfantil hemanjiomların endotelial hücreleri; plasenta kapillerinin gelişim basamaklarının tümünde görülen markerları (GLUT1, merosin, Lewis Y antijeni, ve FCG II reseptör) eksprese etmektedir. Bu da plasenta dokusu kaynaklı olma ihtimali olduğunu göstermektedir (27). CD31 ve GLUT 1’in, hemanjiom endotelial hücrelerde immunboyama ile gösterilmesi, patolojik tanıda en kullanışlı ve yaygın kullanılan yöntemdir (28, 29).

Plasenta kaynaklı olabileceği öne sürülen diğer bir çalışmada da endotelial ve fetal progenitor hücrelerin hemanjioma öncül olabileceğinden bahsedilmektedir. Endotelial progenitor hücreler klonal ekspansiyon ile infantil hemanjiom hücrelerine dönüşerek vaskülogenezise sebep oluyor olabileceği (30); ya da fetal progenitor hücrelerin gestasyon veya doğum sırasında plasentanın hasar görmesi sonucunda bu tümör hücrelerine öncülük ediyor olabileceği öne sürülmektedir (29).

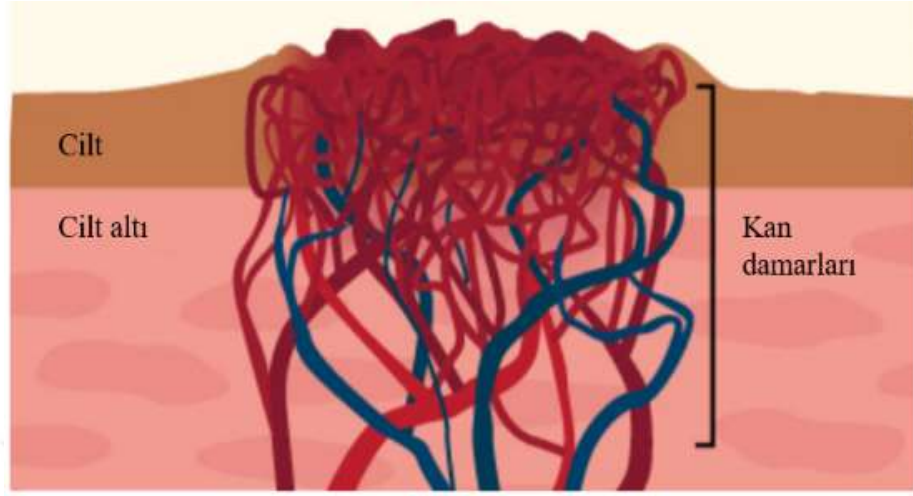
Başka bir teori de infantil hemanjiomların pluripotent bir progenitor hücrenin aberran proliferasyonu ve farklılaşması sonucunda; plasenta benzeri dokuların gelişimine uygun lokalizasyonlara göç etmesi şeklindedir (3). Fetal dönemde uterus içi hipoksi veya lokal hipoksinin hemanjiom gelişimi için tetikleyici bir faktör olduğu düşünülmektedir. Tümörün proliferatif fazının, hipoksik dokuyu normalize etmeye yönelik homeostatik bir çaba olduğu yorumu yapılmaktadır (31).

Tanyıldız GH, Ünal EC ve ark. tarafından 2016'da Ankara Üniversitesi Çocuk Onkoloji Bölümü'nde takip edilen 2 yaş altı 43 hastanın dahil edildiği çalışmada; VEGF ve b-FGF'nin infantil hemanjiomun proliferatif fazı üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Vaskülarizasyon ve anjiogenez üzerinde VEGF ve b-FGF'nin proliferatif etkisi olduğu bilinmektedir (32-38). Çalışmada kontrol grubunu oluşturan 19 sağlıklı çocuk ile 43 hemanjiom hastası arasında serum b-FGF düzeyleri karşılaştırılmıştır. Hemanjiom grubunda serum b-FGF düzeyleri, kontrol grubuna göre daha yüksek olarak bulunmuştur ( $p=0,01$ ) (39). Hemanjiom patogenezinin aydınlatılmasına dair daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır.

## **2.5. Hemanjiomların sınıflandırılması**

Hemanjiomlar tarihte pek çok farklı şekilde sınıflandırılmıştır. Tarihte ilk olarak 1863 yılında Virchow, vasküler anomalileri 'anjiom' olarak adlandırarak basit, kavernöz ve rasemöz olarak 3 gruba ayırmıştır (40). Yıllar içerisinde ise tümör histokimyasal ve klinik özelliklerine göre yeni sınıflandırma sistemlerine ihtiyaç duyulmuştur. Günümüzde kullanılan önemli bir sınıflama şekli, lezyonun derinliğine göre olan; yüzeysel, derin ve mikst tip şeklindedir (41).

**Yüzeyel hemanjiom:** Cilt yüzeyinde açık/koyu kırmızı şekilde belirgindir, subkutan komponenti çok az veya yoktur (Şekil 2-3).



**Şekil 2:** Yüzeyel hemanjiom şematik anlatım (42)

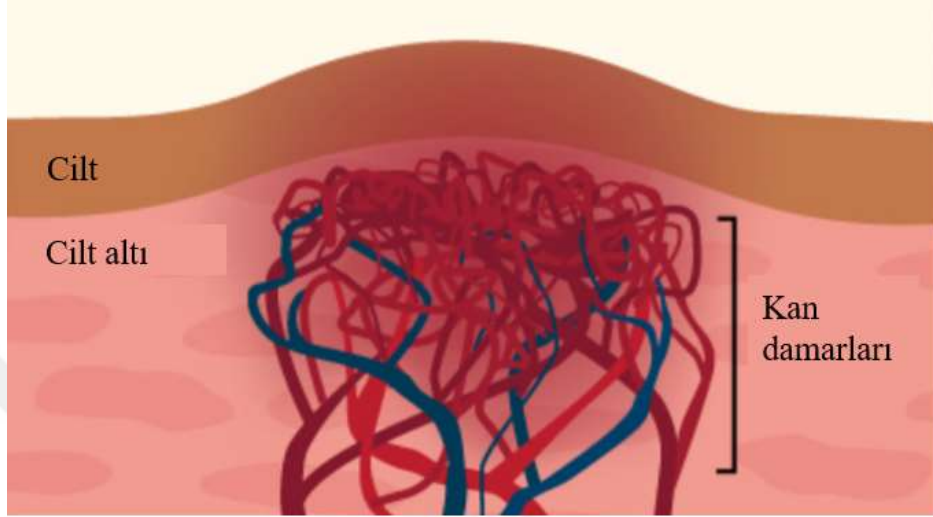


**Şekil 3.** Yüzeyel hemanjiom (AÜTF Çocuk Onkoloji Poliklinik hastasından izin alınarak çekilmiştir)

Chang LC (2008) ve arkadaşlarının yaptığı, 'İnfantil hemanjiomların büyüme özellikleri' başlıklı çalışmada; yüzeyel ve derin hemanjiomların büyüme hızları ve klinik seyirleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada yüzeyel hemanjiomların 18. aya

gelindiğinde derin hemanjiomlara kıyasla daha hızlı involüsyon fazına girme eğiliminde olduğu saptanmıştır (5).

**Derin hemanjiom:** Cilt yüzeyinde mavimsi renk verir ya da cilt rengindedir. Tümör cilt yüzeyinden oldukça derin yerleşimdedir (Şekil 4-5).



**Şekil 4:** Derin hemanjiom şematik anlatım (42)



**Şekil 5:** Derin hemanjiom (AÜTF Çocuk Onkoloji Poliklinik hastasından izin alınarak çekilmiştir)

Daha güncel bir sınıflama ise bölgesel sınıflamadır. Buna göre; lokalize, segmental, indetermine ve multifokal olarak gruplara ayrılmaktadır.

**Lokalize hemanjiom:** Tek bir fokal bölgede oluşmuş olan ayırık bir lezyon görülmesidir. En sık görülme şeklidir. Fokal hemanjiomlar yüzde bulunduklarında mezenşimal-ektodermal embriyonik füzyon bölgelerinde yoğunlaşmaktadır.

**Segmental hemanjiom:** Lokalize hemanjiomlara göre daha büyük olma eğiliminde, genellikle plak şeklinde, muhtemelen nöroektodermal plakodların olduğu bölgeleri takip etmektedir. (Şekil 6) Segmental hemanjiomlar ekstrakütanöz hemanjiom varlığına dair bir uyarıcı olabilir (43, 44). Daha uzun ve yoğun bir tedavi gerektirmektedir (45). Kızlarda daha sık görülür.



**Şekil 6:** Segmental hemanjiom (AÜTF Çocuk Onkoloji Poliklinik hastasından izin alınarak çekilmiştir)

**İndetermine hemanjiom:** Tam olarak lokalize ya da segmental olarak sınıflandırılmayan lezyonlardır.

**Multifokal hemanjiom:** Birden fazla anatomik bölgede oluşan fokal hemanjiomlardır; bu lezyonlar 5'ten fazla görülüyorsa hepatik hemanjiom varlığına dair bir gösterge olabilir. Bu vakalar genellikle ciltte sınırlıdır ve komplikasyonlar daha nadir olarak görülür.

Bu sınıflama şekli; komplikasyon riskini ve tedavi ihtiyacını belirlemede daha yararlı olarak bulunmuştur (3, 5).

## **2.6. Hemanjioma eşlik edebilen sendromlar**

Hemanjiomu olan çocukların küçük bir grubunda eşlik eden bazı konjenital anomaliler mevcuttur.

**PHACE sendromu:** Konjenital bir vaskülopati olup; posterior fossa defektleri, hemanjiomlar, serebrovasküler anomaliler, aort koarktasyonu gibi bazı kardiovasküler anomaliler ve göz anomalileri ile karakterizedir (46, 47). PHACE sendromunda infantil hemanjiom genellikle geniş ve segmentaldır, tipik olarak yüz, skalp ya da boyuna yerleşir (48, 49).

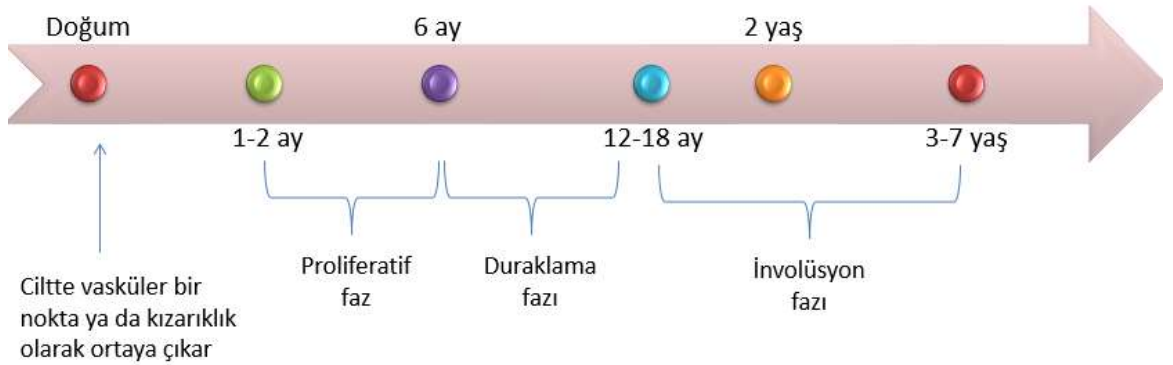
**LUMBAR sendromu:** PHACE sendromunun daha nadir görülen bir varyantıdır. Alt ekstremitte yerleşimli hemanjiom ve diğer kutanöz defektlerle karakterize, ürogenital anomaliler, ülserasyon, myelopati, kemik deformiteleri, anorektal malformasyon, arterial anomaliler ve renal anomaliler görülen bir sendromdur. İlişkili hemanjiomlar genellikle lumbosakral veya anogenital bölgelerde yer alır (50, 51).

**Kasabach Meritt Sendromu:** Vasküler bir tümörün trombositopeni ve bazen kanama problemlerine yol açtığı, hayatı tehdit eden, nadir görülen bir koagülopatidir. Infantil hemanjiomla ilişkili bir durum değildir ancak diğer vasküler neoplazmlarla ilişkili olarak gösterilmiştir (3). Spesifik olarak kaposiform hemangioendotelyoma ve tufted anjiom ile beraber görülebilmektedir (52).

## 2.7. Hemanjiomların klinik seyri

Hemanjiomlar çocukluk çağı boyunca gözlemlenen 3 aşamalı bir gelişim paterni ile karakterizedir. Doğumdan kısa süre sonra, infantil hemanjiom ciltte vasküler bir nokta ya da kızarıklık olarak ortaya çıkar. Proliferatif faz 1 ila 2 ay içerisinde başlar, baskılanabilir ve nonpulsatil bir tümör şeklinde 6.aya kadar büyür. İlk aylarda genellikle hızlı büyüme gösterir. Bir yaşından sonra nadiren büyüme gösterir. Büyük, derin lezyonlar ise 2 yaşına kadar büyümeye devam edebilir.

Sonrasında hemanjiom duraklama fazına geçer, şekil ve büyüklük olarak değişmez. 12 ila 18.aylar arasında ise involüsyon fazı başlar, bu faz 3 ila 7 yaşa kadar devam edebilir. Yüzeyel hemanjiomlar tipik olarak involüsyon fazına derin hemanjiomlardan daha erken geçer. Yüzeyel hemanjiomlarda involüsyonun ilk klinik bulgusu lezyonun açık kırmızı renkten daha koyu ya da griye doğru dönmesidir, bu genellikle lezyonun merkezinden başlayarak perifere doğru gerçekleşir ve tümör giderek yumuşar ve düzleşir (53, 54).



**Şekil 7:** Hemanjiomların klinik seyri

Hemanjiom yüzeyinin 3 aydan küçük infantlarda erken dönemde renk kaybetmesi, beyazlaşması, involüsyonun değil ülserasyonun göstergesi olabilir (55). Hemanjiom involüsyonunun hızı ve şiddeti hastalar arasında oldukça büyük değişkenlik göstermektedir ve bu durum lezyon boyutuyla ilişkili olarak gösterilmiştir. Büyük lezyonlar daha uzun süre sonrası involüsyon fazına geçiş gösterebilmekte, küçük lezyonlar ise daha kısa süreli büyüme ve involüsyon fazlarına sahip olabilmektedir (56) (Şekil 7).

Çocuk onkoloji polikliniğimize hemanjiom nedeniyle başvuran hastamızın doğum itibariyle lezyonunda gerçekleşen büyüme, Şekil 8’de gösterilmiştir.

1. Doğum sonrası ilk lezyon boyutu



2. Lezyonda büyüme, genişleme, koyulaşma



3. Lezyonun cilt yüzeyinden kabarıklığı

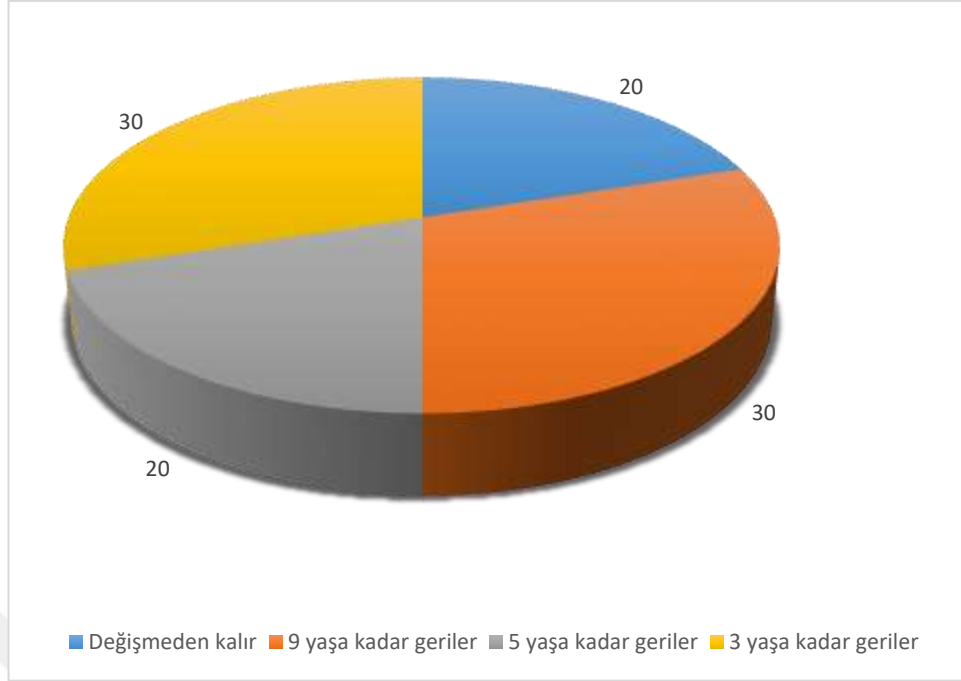


4. Lezyonun orbital bölgeye doğru ilerlemesi



**Şekil 8:** Hemanjiom proliferasyonu (AÜTF Çocuk Onkoloji Poliklinik hastasından izin alınarak çekilmiştir)

Vakaların %30’unda 3 yaşa kadar lezyon tamamen geriler. %20’sinde 5 yaş, %30-40 arasında 9 yaşa kadar tamamen geriler. Vakaların %10-20’sinde ise değişmeden kalır (Şekil 9). Vakaların yaklaşık yarısında iyileşme sonrası lezyon bölgesinde cilt tamamen normal görünür, diğer yarısında ise telenjiektazi, fibroadipoz doku ya da skar şeklinde kalıntı bırakabilir (54).



**Şekil 9:** Hemanjiomların prognozu

## 2.8. Hemanjiomların komplikasyonları

Kutanöz hemanjiomların büyük çoğunluğu hiçbir komplikasyon göstermez ve herhangi bir tedavi ya da girişim gerektirmez. Öte yandan; bazı lezyonlar ülser olarak ağrı, kanama, enfeksiyon ya da skar doku oluşumu gibi komplikasyonlarla karşımıza gelebilmektedir. Bazı lezyonlar da proliferatif faz sonrasında fonksiyonel bozukluklara yol açabilmektedir (53).

a. **Ülserasyon:** Hemanjiomların en sık görülen komplikasyonudur (57). Ülser oluşumunun sebebi tam olarak bilinmemektedir ancak tipik lokalizasyonlarda maserasyon ve sürtünmenin oluşturduğu stres ile oluşabilmektedir.

- i. Büyük boyuttaki hemanjiomlar,
- ii. Segmental hemanjiomlar,
- iii. Baş, boyun, perioral veya perianal bölgeler gibi travmaya daha açık bölgeler ülserasyon açısından daha risklidir.

- b. **Kanama:** Ailelerin en ciddi endişelerinden biri olmakla beraber hemanjiomlar çok nadiren ciddi miktarda kanayabilir. Genel olarak direkt bası uygulanması ile bu kanama durdurulabilir.
- c. **Görme ile ilgili komplikasyonlar:** Periorbital hemanjiomlar normal görme gelişimini etkileyebilmektedir (58). Görsel komplikasyonlara sebep olan hemanjiomların büyük çoğunluğu üst göz kapağı yerleşimlidir, ancak periorbital yerleşimli hemanjiomlar boyuttan bağımsız olarak görüşü olumsuz etkileyebilmektedir. Bu grupta en sık görülen komplikasyon astigmatizmdir. Astigmatizm, büyümekte olan hemanjiomun kornea üzerine direkt basısı ile ortaya çıkmaktadır. Diğer olası problemler; ptosis, proptosis ve strabismustur. Hemanjiomun görüş alanını kapatması sonucunda oluşan, uyarı eksikliğine bağlı ambliyopi, önlenemez körlüğün önde gelen sebeplerindendir. Periorbital hemanjiomu olan çocukların erken dönemde göz doktoru tarafından muayenelerinin yapılması, ileride oluşabilecek kalıcı görme kusurlarını, hatta olası körlüğü engellemek açısından çok önemlidir.
- d. **Beslenme bozuklukları:** Dudaklarda, gastrointestinal trakt boyunca olan lezyonu olan çocuklarda görülebilmektedir.
- e. Duyma bozuklukları
- f. Nasal deformiteler
- g. **Kalp yetmezliği:** Geniş infantil hemanjiomu olan çocuklarda, arteriovenöz şant oluşumu nedeniyle görülebilmektedir.
- h. **Havayolu obstrüksiyonu:** Havayolunda hemanjiom olması, servikofasial bölgede, mandibulada veya 'sakal bölgesi' adı verilen dağılımda segmental hemanjiomu olan çocuklarda daha sık görülen bir durumdur. 'Sakal bölgesi' preauriküler alan, mandibula, alt dudak, çene ve ön boyun bölgelerini içermektedir. Bu çocuklarda progresif olarak gelişen ses kısıklığı ya da stridor olması, havayolunu tıkayan bir hemanjiom varlığı açısından şüphe uyandırmalıdır. Bunun dışında öksürük ve siyanoz da semptom olarak görülebilmektedir. Etkilenen infantlar çoğunlukla lezyonların en hızlı büyüdüğü dönem olan 1,5 – 2,5 ay arasındadır. Öte yandan havayolunu

tıkayan hemanjiomlar kutanöz hemanjiomu olmayan çocuklarda da görülebilir (3).

## **2.9. Hemanjiom Tedavisi**

### **2.9.1.Hemanjiom Tedavisinin Tarihçesi**

Hemanjiomun güncel tedavisi uygulanmaya başlanmadan önce, ilk basamak tedavi sistemik glukokortikosteroidlerdi (59). Bilindiği üzere sıkça görülen yan etkileri; irritabilite, gastrointestinal distress, uyku bozuklukları, cushingoid görünüm, adrenal baskılanma, bağışıklık sistemi baskılanması, hipertansiyon, kemik demineralizasyonu, kardiomyopati, büyüme geriliği olması, tedavi sürecini olumsuz şekilde etkilemekteydi. Refrakter hemanjiomlarda ise hastalara vinkristin ve interferon  $\alpha$ , siklofosfamid gibi ajanlar kullanılmaktaydı. Bu ilaçların da spastik dipleji, nöromyopati, hemorajik sistit gibi ciddi yan etkileri bulunmaktaydı (60).

Propranolol tedavisinin hemanjiom üzerindeki etkililiği 2008 yılında, Leaute-Lebeze ve ark. tarafından, obstrüktif kardiomyopatiye yönelik ilacın kullanıldığı bir hastada tesadüfi olarak nasal hemanjiomun küçülmesinin fark edilmesi ile keşfedilmiştir (61). Bu keşif, daha sonra Sans ve ark.'ın yaptığı çalışmada propranololün hemanjiomlarda tutarlı ve hızlı bir terapötik etkisi olduğunun bulunması ile doğrulanmıştır (62).

### **2.9.2. Hemanjiomun Güncel Medikal Tedavisi**

#### **2.9.2.1. Propranolol**

Kardiak hastalıklarda kullanılan beta blokerlerin günümüzde hemanjiom tedavisinde ilk sırada kullanılmasına karşılık etki mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Önerilen etki mekanizmaları arasında vazokonstrüksiyon, anjiogenezin baskılanması, matrix metalloproteinaz ve interlökin-6'nın baskılanması, renin-anjiotensin sisteminin regülasyonu, nitrik oksit üretiminin inhibisyonu bulunmaktadır.

Propranololün oral formülasyonu (Hemangeol®) hemanjiom tedavisinde kullanılması açısından ABD’de Mart 2014’te FDA tarafından olay almıştır. Hemanjiom tedavisinde Hemangeol® kullanımının araştırıldığı 2015’te yapılan bir randomize kontrollü çalışmada 3,4 mg/kg dozunda 6 ay süresince kullanımının etkili olduğu gösterilmiştir (3).

Ülkemizde 16 Haziran 2020’de Sağlık Uygulama Tebliği’nde yapılan değişiklik doğrultusunda artık propranolol oral çözelti formlarının 6 ay süreli tedavi boyunca geri ödemesi sağlanmıştır. Güncel genelgeye göre; 5 hafta-5 ay yaş aralığında olan bebeklerde belirlenen özellikte hemanjiomların tedavisinde çocuk hematolojisi ve onkolojisi, çocuk kardiyolojisi veya neonatoloji uzman hekimlerinden biri tarafından düzenlenen en fazla 6 ay süreli uzman hekim raporuna dayanılarak bu uzman hekimlerce reçete edilmesi halinde bedelleri kurumca karşılanmaktadır (63).

Propranolol tedavisinin yüzeysel infantil hemanjiomlar üzerindeki etkililiği ve güvenliğinin araştırıldığı, 2015’te Kore’de yapılan çalışmada; median yaşları 3,8 olan 12 hastada, kardiovasküler ve metabolik yan etkiler açısından monitorize edilerek propranolol tedavisi uygulanmıştır. Yan etki gözlemlenmeyen hastalarda tedavi dozu kademeli olarak yükseltilerek 3 mg/kg/gün şeklinde uygulanarak 1 yıl boyunca tedaviye devam edilmiştir. Özel bir skorlama sistemi kullanılarak lezyonların tedaviye yanıtı kıyaslanmıştır. Bu çalışmada oral propranolol tedavisinin 3 mg/kg/gün uygulanmasının, yüzeysel infantil hemanjiomlarda güvenli, hızlı, terapötik ve tutarlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir (60).

Propranolol tedavisinin kontrendikasyonları arasında;

- Kardiojenik şok,
- Sinüs bradikardisi,
- Hipotansiyon,
- Birinci dereceden daha yüksek olan kalp bloğu,
- Kalp yetmezliği,
- Astım ya da reaktif havayolu hastalığı ve
- İlaça karşı bilinen hipersensitivite olması bulunmaktadır.

PHACE sendromu olup intrakranial vasküler anomaliler açısından riski yüksek olan çocuklar için önlem alınarak uygulanması gerektiği önerilmiştir.

Tedavi öncesi değerlendirme, tedavi başlangıcı için optimal koşulların ne olduğu konusunda öneriler klinisyenler arasında değişkenlik göstermeye devam etmektedir. Propranolol tedavisi adayı olan hastada tam bir fizik muayene ve öykü alınması ve kardiyak ve pulmoner sistemlere özel olarak dikkat edilmesi gerekmektedir. Bazı klinisyenler tedavi öncesi EKG veya kardiyoloji konsültasyonu önermektedir ancak kardiyak hastalığı olmayan ve fizik muayenesinde kardiyak hastalık düşündürmeyen hastalarda bu yaklaşımın gerekliliği tartışmalıdır.

Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2015'te yayınladığı hemanjioma ilişkin özetinde; propranolol tedavisinin 2 saatlik kardiyak monitorizasyon sonrası başlanması ve 2 aydan küçük çocuklarda her 0,5 mg/kg/gün doz artımında monitorizasyonun tekrarlanması önerilmektedir. Yatırılarak tedavi başlanması önerilen hastalar arasında iki aylıktan küçük çocuklar, sosyal desteği zayıf olan çocuklar ya da risk faktörü olan hastalar bulunmaktadır. Propranolol uygulamasının önerilen şekli 1-3,4 mg/kg/gün olarak 2 veya 3 doza bölünerek verilmesidir. Önerilen tedavi süresi; başlangıç yaşına ve klinik yanıtı bağlı 8-12 aylık olana kadar veya 3-12 ay devam edilmesi şeklindedir. Terapi kesilmesi sonrası rebound büyüme, vakaların %5-25'inde bildirilmiştir, bu nedenle bazı klinisyenler propranololün aylar veya haftalar içerisinde kademeli olarak azaltılmasını tercih etmektedir (3).

Propranololün sık görülen yan etkileri arasında;

- Uyku bozuklukları,
- El ve ayaklarda soğukluk,
- Bronşial hiperreaktivite yer almaktadır.

Nadir görülen yan etkileri arasında ise genellikle asemptomatik olan bradikardi, hiperkalemi, hipotansiyona ek olarak hastada tepkisizliğe yol açabilecek hipoglisemi bulunmaktadır (64-71).

Szczyhata P (2014) ve ark. tarafından yazılan 'İnfanıl hemanjiomların propranolol ile tedavisi: Klinik Kılavuz' başlıklı çalışmada propranolol tedavisi alan

60 hasta incelenmiş. İncelenen hastalarda propranolole bağlı yalnızca minör yan etkiler gözlenmiş. Bu hasta grubunda; bir hastada propranolol yükleme dozu sırasında olan transient asemptomatik hipotansiyon gözlenip tekrarlayan doz öncesi kendliğinden geçmiş, 3 hastada diyare, 2 hastada uyku bozuklukları, bir hastada birkaç saat içerisinde geçen gövdede döküntü gözlenmiştir (27).

Hipoglisemi riskini azaltmak için uygulanabilecek önlemler arasında hastaların ilaç dozunun beslenme sonrasında verilmesi, hastalık ve oral alım azlığı (kusma, ishal gibi, iki beslenme arasında 6 saatten daha uzun olması) durumlarında dozun atlanması ya da geciktirilmesi yer almaktadır (3).

#### **2.9.2.2. Timolol**

Glokom, nasal telenjektazi ve epistaksis tedavisinde kullanılan topikal timolol, komplike olmayan yüzeysel hemanjiomların tedavisinde kritik bir rol oynamaktadır (2). Selektif olmayan beta adrenerjik bloker bir maddedir. Timolol %0,5 jel solüsyonunun sistemik emilimi solüsyon halindeki timololden daha düşüktür. Topikal timolol kullanımı, propranolol tedavisinin olası yan etkilerinden kaçınmak açısından oldukça avantajlıdır (72).

#### **2.9.2.3. Kortikosteroidler**

Propranolol tedavisine karşı kontrendikasyonu olan ya da yetersiz yanıtı olan hastaların tedavisinde kortikosteroidler efektif bir tedavi alternatifi olabilir. Birçok çalışmada oral prednizolon ya da prednizon 2-3mg/kg/gün, günde 1 kez kullanımı önerilmiştir. Genellikle birkaç aylık tedavi uygulanması gerekmektedir. İnfantil hemanjiomun proliferasyon fazında tedavinin daha başarılı olduğu gözlenmiştir. Uzun dönem kortikosteroid tedavisinin birçok yan etkisi mevcuttur ve yüksek dozlarda daha sık görülür ancak genellikle geri dönüşlüdür. Büyüme geriliği ve hipertansiyon açısından hastaların yakın takip edilmesi gerekmektedir (3).

Tayvan'da yapılan, 155 hastanın dahil edildiği, 'Baş ve boyun hemanjiomlarında intralezyonel kortikosteroid tedavisi' başlıklı çalışmada, komplike

olan 43 hastaya uygulanan intralezyonel steroid tedavisi verilmesi ile hastaların %58'inde tümör boyutlarında %50'den fazla küçülme olduğu gözlemlenmiştir (73).

İntralezyonel steroid enjeksiyonu, genellikle küçük ve iyi lokalize olan hemanjiomlarda tercih edilir. Sistemik yan etkiler çok nadir görülmesine rağmen, yüksek dozda ve çoklu dozlarda uygulanırsa sistemik emilim absorpsiyon gerçekleşebilir. Optimal dozu ve güvenlik profili için daha çok çalışmaya ihtiyaç vardır. Bu sebeplerle günümüze tedavide tercih edilmemektedir, yerini büyük ölçüde topikal beta blokerlere bırakmıştır (3).

#### **2.9.2.4. İnterferon alfa**

İnterferon alfa tedavisi 1990'ların başında oldukça rağbet gören bir seçenek olsa da çalışmalarda ciddi nörotoksisite gösterdiğinin saptanmasından sonra bu tedavi modalitesi büyük ölçüde terk edilmiştir (3).

#### **2.9.2.5. Sirolimus**

mTOR inhibitörü olan sirolimus, dirençli ve progresif vasküler anomalilerde kullanılmaktadır (74-81). Sirolimus'un vasküler anomalilerde kullanılması üzerine 2017'de ABD'de yapılan bir çalışmada; başlangıç dozu 0,8 mg/m<sup>2</sup> şeklinde uygulanan tedavide total başarı oranı %80,4 olarak saptanmış olup hastalarda ciddi bir yan etki gözlemlenmemiştir (82).

Sirolimusun hemanjiomlarda optimal dozu ve tedavi süresi ile ilgili kesin bir bilgi bulunmamaktadır. Bu konu ile ilgili daha fazla randomize kontrollü çalışmaya ihtiyaç bulunmaktadır.

#### **2.9.2.6. Bevacuzimab**

Bir anti vasküler endotelyal growth faktör (VEGF) monoklonal antikoru olan Bevacizumab'ın hemanjiom tedavisinde etkinliği olduğuna dair çalışmalar mevcuttur (71, 83).

### **2.9.3. Hemanjiomun İlaç-dışı Tedavileri**

#### **2.9.3.1. Lazer Tedavisi**

Pulsed-dye lazer teknolojisi, ışığının özel olarak hemoglobin tarafından absorbe olması nedeniyle hemanjiom tedavisinde tercih edilebilmektedir. Bazı çalışmalarda bu tedavinin proliferasyon fazındaki hemanjiomlara veya segmental hemanjiomlara uygulandığında ülserle sebep olabileceğinden bahsedilmektedir. Atrofik skar oluşumu veya bölgesel hipopigmentasyon da yine bu tedavinin olası komplikasyonlarından (3).

#### **2.9.3.2. Cerrahi Müdahale**

Proliferasyon fazındaki hemanjiomların rezeksiyonu edilmesi genel olarak önerilmemektedir. Bunun sebepleri arasında, bu yaş grubundaki hastaların anesteziye bağlı morbiditeye daha açık olması; kan kaybı riski ve daha büyük yaş grubu çocuklara göre operasyondan iatrojenik hasar görme ihtimallerinin daha fazla olması yer almaktadır. İnfant döneminde hemanjiomun eksize edilmesinin endikasyonları arasında;

- Diğer tedavilerde başarısızlık olması
- Uygun lokalizasyonda fokal bir lezyon olması
- İnvölüsyon sonrasında kalacağı düşünülen skardan daha ciddi olmayacak şekilde elektif cerrahi yapılması yer almaktadır.

Operasyonun infant döneminden sonraya kadar ertelenmesi; daha küçük ve daha az vasküler hale gelebilmesini sağlamaktadır. Bunun sonucunda operasyon daha güvenli, oluşacak skar daha küçük ve prognoz daha yüz güldürücü olacaktır. Öte yandan birçok hemanjiom da 4 yaşından sonra belirgin bir büyüme göstermez ve bu yaştan önce operasyonun yapılması; kendine güven ve uzun dönem hafıza oluşmadan önce deformitenin giderilmesini sağlamaktadır.

Hemanjiomların genellikle cilt üzerinde yerleşimli olmasından dolayı; rezeksiyondan sonra lineer şekilde kapatılması çoğunlukla yeterlidir. Deri grefti ya da lokal flep ile kapatılmasına çok nadiren ihtiyaç duyulmaktadır (3).

#### 2.9.4. Hemanjiomun yönetimi

Hemanjiom hastalarının yönetiminde, hastaların lezyon boyutu, morfolojisi, lokalizasyonu, komplikasyon varlığı ve ciddiyeti, skar oluşma ya da şekil bozukluğu riski, hastanın yaşı ve lezyonun büyüme hızı, muayene edildiği dönemde hangi evrede olduğu, ailenin tercihleri, potansiyel psikososyal etkiler, klinisyenin tecrübesi gibi önemli faktörler göz önünde bulundurularak kişiye özgü bir yaklaşım gözetilmelidir (84). Hemanjiom tedavisinde tüm dünyanın uzlaştığı ortak ve standart bir tedavi rejimi veya tedavi başlangıç yaşı bulunmamaktadır (2). Dikkatli bir şekilde fayda zarar analizi yapılarak her tedavinin riski belirlenmeli ve bu şekilde karar verilmelidir.

Hemanjiomların belirli bir bölümü kendiliğinden gerilemez ve ciddi komplikasyonlar, kozmetik bozukluklar, hastada ve hasta yakınlarında psikolojik etkiler gibi beklenmeyen sonuçlar doğurabilir (85). Bu nedenle bu gruptaki hastaların erken tanı ve tedavi almaları büyük önem taşımaktadır.

Hemanjiomlu hastaya müdahale endikasyonları:

- Hayatı tehdit eden komplikasyonlara acil müdahale edilmesi
- Fonksiyonel bozukluk veya ağrı, kanama gibi komplikasyonların acil tedavisi
- Hemanjioma eşlik eden yapısal anomalilerin araştırılması
- Uzun dönem ya da kalıcı şekil bozukluğuna sebep olabilecek durumların elektif tedavisinin yapılmasıdır (3).

### **3.GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Araştırma Türü**

Araştırmamız tanımlayıcı bir araştırma olup Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Çocuk Onkoloji polikliniğinde vasküler anomali tanısı ile takip edilmiş çocukların verilerinin retrospektif olarak incelenmesini içermektedir.

#### **3.2. Katılımcı özellikleri**

Çalışmamız, Haziran 2013 ile Haziran 2018 arasında Ankara Üniversitesi Çocuk Onkoloji Polikliniğine vasküler anomali tanı ve tedavisi için başvurmuş olan 0-18 yaş arasındaki 408 hastada gerçekleştirilmiştir. Toplamda 408 vakadan 8 tanesi, verilerinin eksik olması nedeniyle çalışmadan çıkarılmıştır. 400 hasta içerisindeki 380 hemanjiom hastasının verileri değerlendirilmiştir.

#### **3.3. Verilerin toplanması**

Hastaların dosyaları geriye dönük incelenerek, Çocuk Onkoloji poliklinik muayene notları üzerinden demografik ve klinik temel özellikleri taranmıştır. Bunun yanı sıra hazırlamış olduğumuz hasta anketi (Ek.1) ile taradığımız demografik özelliklerine daha detaylı olarak ulaşılmıştır. Hastaların ebeveynleri bilgilendirilmiş onay formunu okuyup imzaladıktan (Ek.2) sonra tezin hedefleri doğrultusunda anket formu tamamlanmıştır.

Anket ile ulaşılamayan hastalardan telefon yoluyla bilgi alınmıştır. Telefon görüşmeleri sırasında tüm hasta yakınlarına aynı formatta, araştırma hakkında genel bilgi verilerek konuşma için olay alınmış, hasta mahremiyetine saygı duyularak görüşmeler yapılmıştır.

Çalışmamızda 2 grup özellik taranmıştır:

##### **Demografik özellikler:**

- Yaş, cinsiyet
- Doğum haftası

- Doğum ağırlığı
- Yardımcı üreme tekniği kullanımı
- Çoğul gebelik
- Multiparite
- Gebelik sırasında:
  - Sigara kullanımı
  - İlaç kullanımı
  - Annenin şiddetli kusmalarının olması
  - Yapılan girişim (amniosentez vb)
  - Plasental anomali
  - Preeklampsi
  - Gestasyonel diabetes tanısı alma
- Anne yaşı, hastalıkları, mesleği
- Baba yaşı, hastalıkları, mesleği
- Baba sigara kullanımı
- Anne-baba arası akrabalık
- Ailede hemanjiom öyküsü

Doğum kilosuna ve gestasyon yaşı değerlendirilmesinde DSÖ ve Amerikan Pediatri Akademisi sınıflandırmaları kullanıldı. Doğum kilosuna göre hastalar 4 gruba ayrıldı; aşırı düşük doğum ağırlıklı (<1000gr), çok düşük doğum ağırlıklı (<1500gr), düşük doğum ağırlıklı (<2500gr) ve normal doğum ağırlıklı (>2500gr) olarak sınıflandı. Gestasyon yaşına göre hastalar 4 grupta incelendi; <32 hafta erken prematüre, 32 - 33 +6 hafta arası orta derecede prematüre, 34 - 36 + 6 hafta arası geç prematüre, >37 hafta term bebekler şeklinde incelendi.

#### **Klinik özellikler**

- Tanı yaşı
- Lezyon yeri
- Lezyon sayısı

- İlk ortaya çıktığında lezyon boyutu
- Uygulanan tedavi
  - Tedavisiz izlem (wait and see)
  - Propranolol
  - Timolol
  - Topikal steroid
  - Sistemik steroid
  - Sirolimus
  - Bevacizumab
- Propranolol kullanan hastalarda
  - Tedavi dozu
  - Yan etkisi
- Tedavi süresi
- 0., 1., 6. aylar, 1. yıl ve 2. yılda lezyon boyutları (cm x cm şeklinde) ve önceki kontrole göre gerileme olup olmaması
- İyileşme sonrası lezyon bölgesinde kalan iz
- Cerrahi eksizyon yapılması
- Komplikasyonlar
  - Kanama
  - Enfeksiyon
  - Nekroz
  - Ülserasyon
  - Organ disfonksiyonu
- Eşlik edebilecek anomali açısından:
  - Abdominal ultrasonografi (USG) ya da Abdominal Manyetik Rezonans görüntüleme (MR)
  - Transfontanel USG ya da Kranial MR sonuçları tarandı.

Vasküler anomaliler taranarak anomali çeşitlerinin sıklığı belirlenerek; çalışmanın devamında demografik veriler ve lezyon özelliklerinin istatistiksel analizi, hemanjiom tanılı hastalar grubu üzerinde yapılmıştır. Çalışmamızda demografik verilerin taranmasında; bilgilerine ulaşılabilen hastaların total veri seti kullanılmış olup; oranlar bunun üzerinden hesaplanmıştır.

Araştırmamızda 3 grup karşılaştırma amaçlandı:

- Hemanjiomlu çocukların lezyon boyutları belirlenerek bunlara etki eden demografik özelliklerin belirlenmesi
- 1 yıl içerisinde tedaviye yanıt veren hastalar ile yanıt vermeyen hastaların karşılaştırılması
- Lezyon lokalizasyonu ile komplikasyon varlığı ve tedavi yanıtı ilişkisinin araştırılması

Araştırmamızda birden fazla hemanjiomu olan çocuklarda lezyon boyut takibi için en büyük lezyonun boyutları kullanılmıştır. Her poliklinik kontrolünde lezyon çapları ölçülerek kaydedilmiştir.

### **3.4. Etik kurul onayı**

Çalışmamızın etik kurul onayı Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığı'nın 15.01.2019 tarihinde 17-562-28 sayılı karar numarası ile alınmıştır (Ek.3).

### **3.5. İstatistiksel Yöntem**

Araştırmadan elde edilen verilerin analizinde tanımlayıcı istatistikler nominal ve ordinal kategorik değişkenlerde sayı ve yüzde olarak verilmiştir. İki kategorik değişken arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde KiKare testi uygulanmıştır.

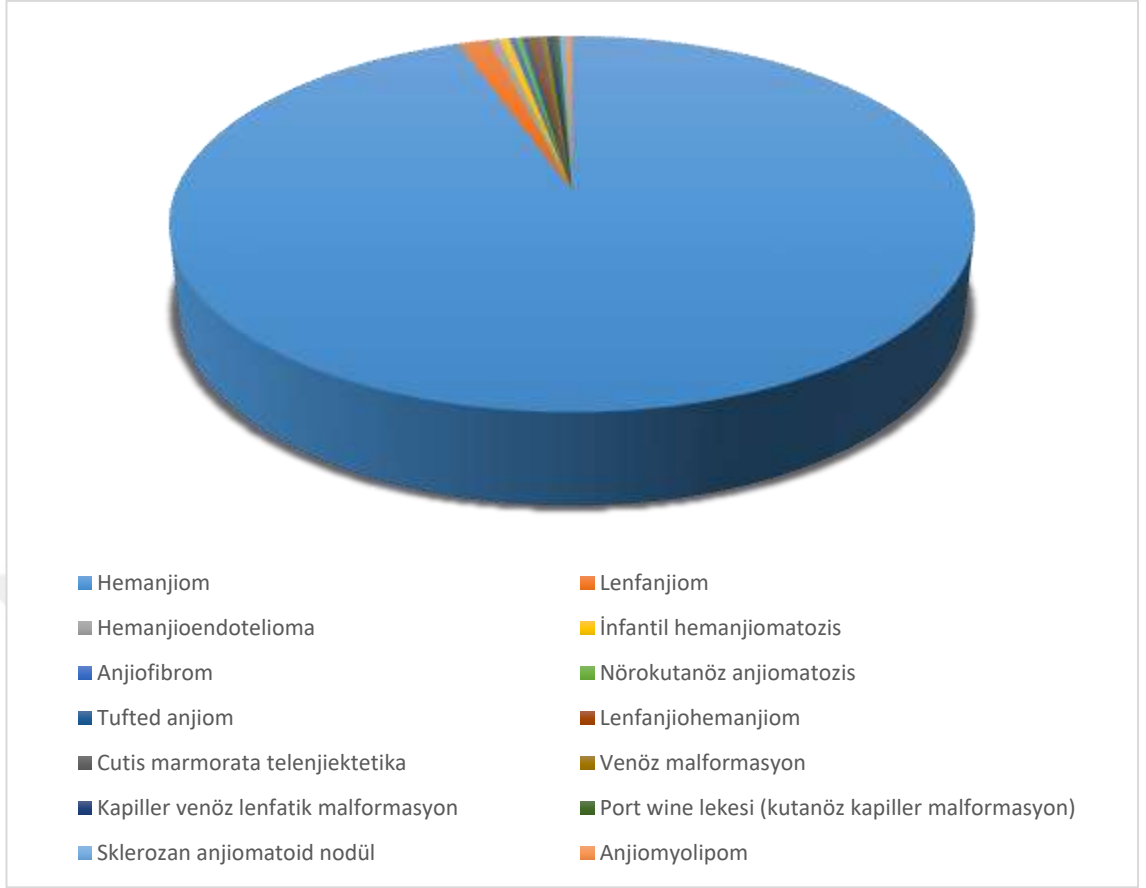
İstatistiksel analizler için Statistical Package for Social Sciences 22 (SPSS.22) programı kullanılmıştır. Testlerde  $p < 0.05$  anlamlı olarak kabul edilmiş ve ona göre raporlanmıştır.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Haziran 2013 ile Haziran 2018 yılları arasında toplamda 5 yıl içerisinde Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Onkoloji polikliniğine başvurmuş olan 0-18 yaş arası toplam 400 vasküler anomali vakası dahil edilmiştir. Araştırmaya dâhil edilen vakaların hasta dosyaları ve hastane veri tabanı kayıtları geriye yönelik taranmıştır. Çalışmada yer alan 400 hastanın vasküler anomali çeşitleri Tablo 3'te verilmiştir (Şekil 10).

**Tablo 3.** Çalışmamızdaki tüm vasküler anomali çeşitleri

| Vasküler anomaliler (n=400)                      | N       | %   |
|--------------------------------------------------|---------|-----|
| Tüm hemanjiomlar                                 | 380/400 | 95  |
| Lenfanjiom                                       | 6/400   | 1,5 |
| Hemanjioendotelyoma                              | 2/400   | 0,5 |
| İnfanıl hemanjiomatozis                          | 2/400   | 0,5 |
| Anjiofibrom                                      | 1/400   | 0,3 |
| Nörokutanöz anjiomatozis                         | 1/400   | 0,3 |
| Tufted anjiom                                    | 1/400   | 0,3 |
| Lenfanjiohemanjiom                               | 1/400   | 0,3 |
| Cutis marmorata telenjektetika                   | 1/400   | 0,3 |
| Venöz malformasyon                               | 1/400   | 0,3 |
| Kapiller venöz lenfatik malformasyon             | 1/400   | 0,3 |
| Port wine lekesi (kutanöz kapiller malformasyon) | 1/400   | 0,3 |
| Sklerozan anjiomatoid nodül                      | 1/400   | 0,3 |
| Anjiomyolipom                                    | 1/400   | 0,3 |



**Şekil 10:** Hastaların vasküler anomali çeşitlerinin dağılımı

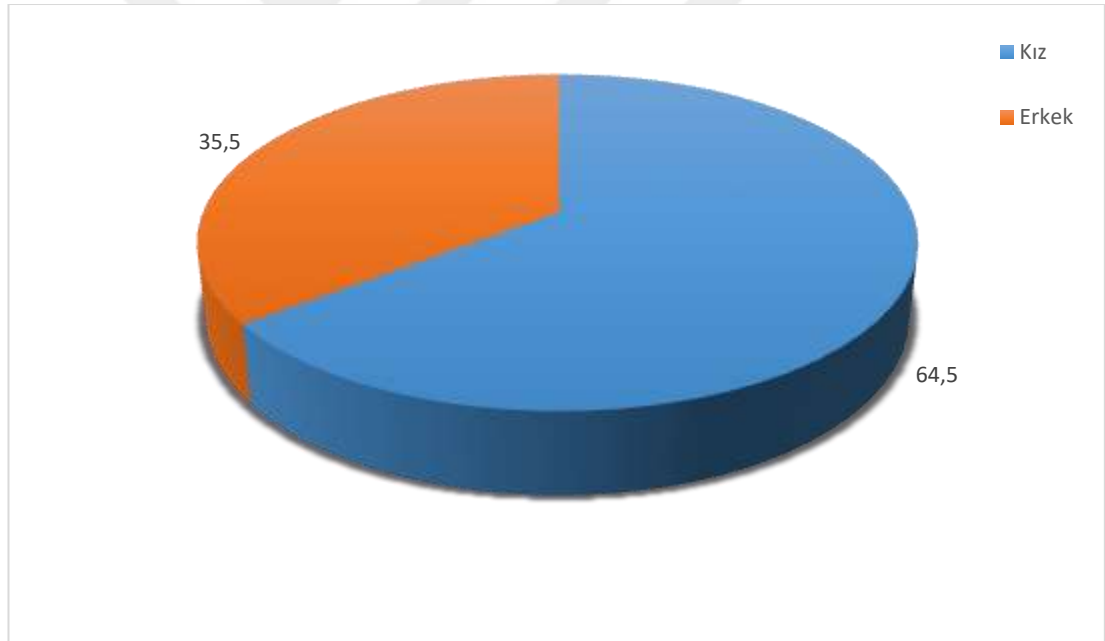
Lezyon çeşitlerine bakıldığında tüm vasküler anomaliler içerisinde %95 oranı ile hemanjiomların en büyük grubu oluşturduğu görülmüştür. Hemanjiom grubundaki hastaların 4 tanesi (%1) dev hemanjiom, 6 tanesi ise (%1,5) kavernöz hemanjiomdur. Hemanjiomları takip eden en sık görülen grup 6 hasta ile %1,5 oranını oluşturan lenfanjiomlardır.

Çalışmada yer alan hastaların % 95'ini hemanjiomlar oluşturduğu için hastaların demografik ve klinik özellikleri ve dağılımları bu grup üzerinden verilmiştir.

Tablo 4'te hemanjiomlu hastaların cinsiyet ve tanı yaşı verileri yer almaktadır. Hastaların cinsiyet dağılımında kız cinsiyetin, çalışma grubunun yaklaşık 2/3'ünü (% 64,5) oluşturduğu görülmüştür. Tanı yaşları sorgulandığında bilgilerine ulaşılan 267 hastanın içerisinde 237 hastanın (%88,8) ilk 3 ay içerisinde tanı aldığı ve en büyük grubu oluşturduğu görülmüştür (Tablo 4) (Şekil 11).

**Tablo 4.** Hemanjiomlu çocukların cinsiyet ve tanı yaşları dağılımı

| Özellikler |              | N       | %    |
|------------|--------------|---------|------|
| Cinsiyet   | Kız          | 245/380 | 64,5 |
|            | Erkek        | 135/380 | 35,5 |
| Tanı yaşı  | 0-3 ay       | 237/267 | 88,8 |
|            | 3 ay - 1 yıl | 9/267   | 3,4  |
|            | 1-5 yaş      | 11/267  | 4,1  |
|            | >5 yaş       | 10/267  | 3,7  |



**Şekil 11:** Hastaların cinsiyetlerinin dağılımı

Hemanjiom hastalarının gestasyon yaşı ve doğum kiloları sorgulandığında; bilgilerine ulaşılan 305 hastanın %73,4'ünün term doğum olup %26,6'sının ise erken doğum olduğu gözlenmiştir. Doğum kilolarına bakıldığında ise hastaların %78,2'sinin normal doğum ağırlıklı %21,8'inin ise <2500 gr olduğu saptanmıştır (Tablo 5).

**Tablo 5.** Hemanjiomlu çocukların gestasyon yaşı ve doğum kilosu

| Özellikler     |                                   | N       | %    |
|----------------|-----------------------------------|---------|------|
| Gestasyon yaşı | >37 hafta                         | 224/305 | 73,4 |
|                | 34 - 36 <sup>+6</sup> hafta arası | 45/305  | 14,8 |
|                | 32 - 33 <sup>+6</sup> hafta arası | 13/305  | 4,3  |
|                | <32 hafta                         | 23/305  | 7,5  |
| Doğum kilosu   | >2500 gr                          | 240/307 | 78,2 |
|                | 1500-2500 gr arası                | 45/307  | 14,7 |
|                | 1000-1500 gr arası                | 12/307  | 3,9  |
|                | <1000 gr                          | 10/307  | 3,3  |

Çalışmaya katılan hastaların anne yaşı sorgulandığında; 44 annenin (%17,1) 35 yaşın üzerinde olduğu saptanmıştır (Tablo 6). Çalışmaya dahil olan hastaların gebelik dönemi sorgulandığında; 15 tanesinin (%8,5) çoğul gebelik olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Konsepsiyon yöntemi olarak yardımcı üreme tekniği kullanan hastalar sorgulandığında 14 hastanın (%8,6) bu yöntemi kullandığı saptanmıştır (Tablo 6). Doğum sayısına bakıldığında 84 anne (%38,5) primipar iken; 134 annenin (%61,5) multipar olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Annenin plasental anomali öyküsü, bilgilerine ulaşılan 146 hasta içerisinde 8 hastada saptanmıştır. Plasental anomalisi olan hastaların 1 tanesinde tek umbilikal arter, 4 tanesinde plasenta previa, 1 tanesinde plasenta dekolmanı, 1 tanesinde ablatio plasenta olduğu gözlenmiştir. Çalışmamızda plasenta akreata/perkreta öyküsü olan anne yoktur. Preeklampsi öyküsü olan anneler ise 15 adet (%10,3) olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Gestasyonel diabet tanısı açısından bilgilerine ulaşılabilen 129 annenin arasında GDM tanısı alan annelerin oranı %7'dir. Bu hastalar diyet ile takip edilen ve insülin kullanan olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu iki grubun oranları sırasıyla %3,9 ve %3,1 olarak saptanmıştır (Tablo 6).

Hastaların gebelikte girişim öyküsü sorgulandığında, 6 tanesinde (%4,9) gebelik süresince girişimsel işlem yapıldığı öğrenilmiştir (Tablo 6). Bu hastaların 1 tanesine gebelikte konjenital kistik adenomatoid malformasyon (CCAM) kist drenajı yapılmış, diğer hastalara ise amniosentez yapıldığı öğrenilmiştir. Koryon villus örnekleme yapılan hasta ise yoktur.

Hemanjiomlu hastaların annelerinin gebelik döneminde kullandığı ilaçlar sorgulandığında; 95 (%66) annenin kadın doğum doktoru tarafından reçete edilen demir ve folik asit desteği kullandığı, 8 annenin (%6) enoksaparin, 24 annenin diğer ilaç, 17 annenin (%12) hiç ilaç kullanmadığı saptanmıştır. Diğer ilaçlar grubunda 6 anne levotiroksin, 2 anne aspirin, 2 anne alfametildopa ve 2 annenin progesteron kullandığı öğrenilmiştir.

Gebelikte sigara kullanan annelerin sayısı 11'dir (%7,6) (Tablo 6). Bunların dördünün kullandığı sigara adedinin 10 adet/gün'ün üzerinde olduğu görülmüştür.

Gebelik döneminde hospitalizasyon ihtiyacı gerektirecek şiddette kusmaların olduğu anneler sorgulandığında; bilgilerine ulaşılan 134 annenin 40'ında (%29,9) böyle bir öykü olduğu görülmüştür (Tablo 6).

**Tablo 6.** Hemanjiomlu çocukların annelerinin gebelik dönemine ait özellikleri

| Özellikler                      |                       | N       | %    |
|---------------------------------|-----------------------|---------|------|
| Anne yaşı                       | >35                   | 44/258  | 17,1 |
|                                 | 30-34                 | 80/258  | 31,0 |
|                                 | 24-29                 | 96/258  | 37,2 |
|                                 | <24                   | 38/258  | 14,7 |
| Çoğul gebelik                   |                       | 15/177  | 8,5  |
| Yardımcı üreme tekniği          |                       | 15/175  | 8,6  |
| Multiparite                     | İlk doğum             | 84/218  | 38,5 |
|                                 | İkinci doğum          | 75/218  | 34,5 |
|                                 | Üçüncü doğum          | 38/218  | 17,4 |
|                                 | 4 veya daha fazla     | 21/218  | 9,6  |
| Plasental anomali               |                       | 8/146   | 5,5  |
| Preeklampsi                     |                       | 15/145  | 10,3 |
| Gestasyonel diabet              | Yok                   | 120/129 | 93,0 |
|                                 | Var, diyetle regüle   | 5/129   | 3,9  |
|                                 | Var, insülinle regüle | 4/129   | 3,1  |
| Gebelikte girişim öyküsü        |                       | 6/122   | 4,9  |
| Gebelikte ilaç kullanımı        | Demir ve folik asit   | 95/144  | 66   |
|                                 | Enoksaparin           | 8/144   | 6    |
|                                 | Diğer İlaç            | 24/144  | 17   |
|                                 | Kullanmıyor           | 17/144  | 12   |
| Gebelikte sigara kullanımı      |                       | 11/145  | 7,6  |
| Gebelikte şiddetli kusma öyküsü |                       | 40/134  | 29,9 |

Çalışmaya katılan hastaların baba yaşı sorgulandığında, bilgilerine ulaşılabilen 213 babanın 72'sinin (%33,8) 35 yaşın üzerinde olduğu saptanmıştır. Sigara kullanan babaların sayısı 73 (%57) olarak bulunmuştur (Tablo 7). Sigara kullananların içerisinde 63'ünün kullandığı sigaranın 10 adet/gün'ün üzerinde olduğu görülmüştür.

**Tablo 7.** Hemanjiomlu çocukların babalarının özellikleri

| Özellikler            |       | N      | %    |
|-----------------------|-------|--------|------|
| Baba yaşı             | >35   | 72/213 | 33,8 |
|                       | 30-34 | 72/213 | 33,8 |
|                       | 24-29 | 55/213 | 25,8 |
|                       | <24   | 14/213 | 6,6  |
| Baba sigara kullanımı |       | 73/128 | 57   |

Çalışmaya katılan hastalarda eş akrabalığı oranı %15,9'dır (Tablo 8). Ailede hemanjiom olan hastaların sayısı ise 28 (%11,7) olarak bulunmuştur (Tablo 8). Bu hastalar arasında anne/babasında hemanjiom olan 9 kişi, kardeşinde hemanjiom olan 4 kişi, ailede kavernöz hemanjiom öyküsü olan ise 2 kişi olduğu saptanmıştır.

**Tablo 8.** Hemanjiomlu çocukların aile öyküsü

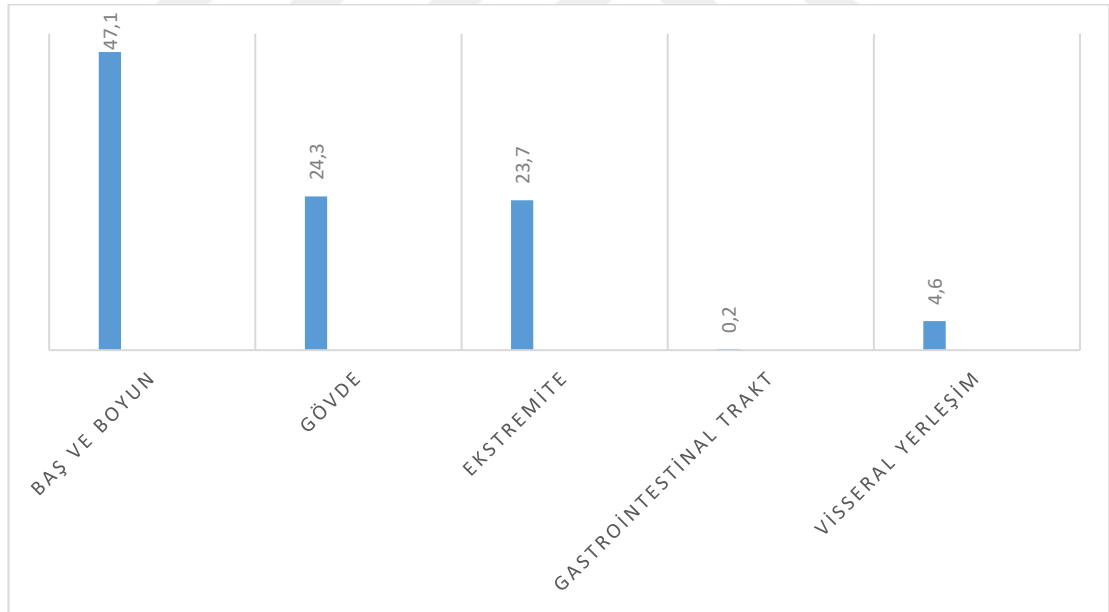
| Özellikler              | N      | %    |
|-------------------------|--------|------|
| Eş akrabalığı           | 30/189 | 15,9 |
| Ailede hemanjiom öyküsü | 28/240 | 11,7 |

Lezyon lokalizasyonuna bakıldığında; lezyonların en yoğun görüldüğü bölgenin %47,1 ile baş ve boyun bölgesi olduğu görülmüştür (Tablo 9). Bu bölgede yerleşimli hemanjiomu olan çocuklarda; 108 hastanın (%22,6) saçlı deri ve boyunda, 97 hastanın (%20,3) yüzünde, 20 hastanın ise (%4,2) dudak ve ağız mukozasında yerleşim gösterdiği belirlenmiştir. Hastaların 22 tanesinin (%4,6) ise visseral

hemanjiomu mevcuttur (Tablo 9) (Şekil 12). Bu hastaların 9’unda ise ciltte herhangi bir lezyon yoktur.

**Tablo 9.** Lezyonların lokalizasyonları (Toplam lezyon sayısı=477)

| Lezyon lokalizasyonu   |                     | N       | %    |
|------------------------|---------------------|---------|------|
| Baş ve boyun           | Saçlı deri ve boyun | 108/477 | 22,6 |
|                        | Yüz                 | 97/477  | 20,3 |
|                        | Ağız                | 20/477  | 4,2  |
| Gövde                  |                     | 116/477 | 24,3 |
| Ekstremiteler          |                     | 113/477 | 23,7 |
| Gastrointestinal trakt |                     | 1/477   | 0,2  |
| Visseral organlar      |                     | 22/477  | 4,6  |



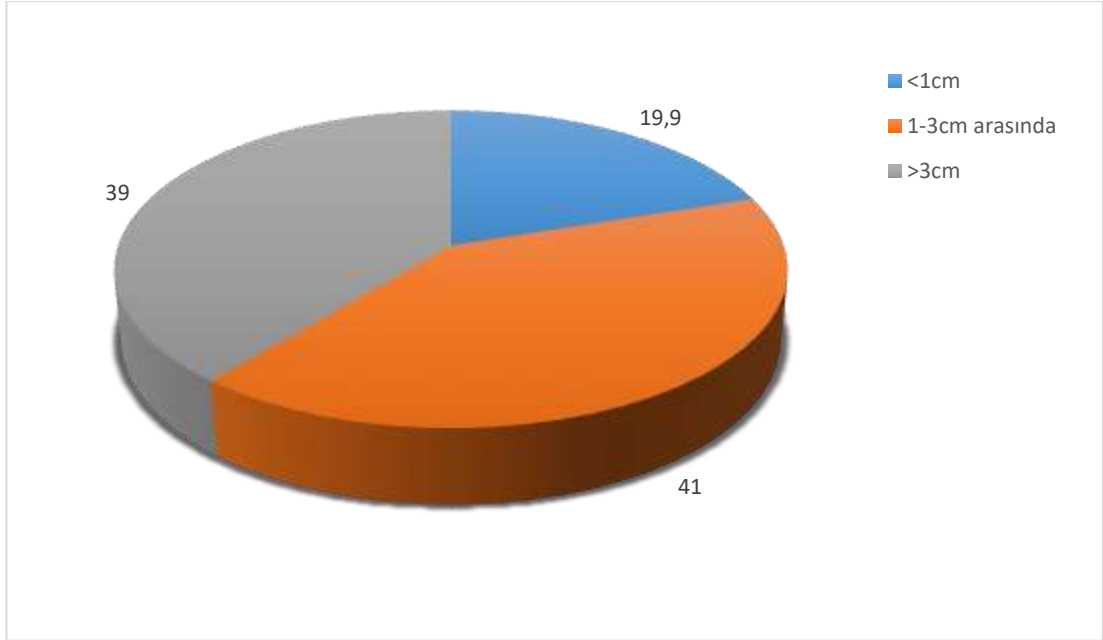
**Şekil 12:** Hastaların lezyonlarının lokalizasyon dağılımı (%)

Hastaların lezyon sayısı sorgulandığında, 246 hastada (%67) tek adet lezyon 121 hastada ise (%33) çok sayıda lezyon mevcuttur. Çok sayıda lezyon olan grupta en

fazla sayıda hastanın % 20,4 oranı ile iki adet lezyonu mevcuttur (Tablo 10) (Şekil 13). Lezyon boyutları 3 grupta sınıflanmıştır, bu gruplardaki hasta sayıları Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların lezyon özellikleri

| Özellikler        |       |    | N       | %    |
|-------------------|-------|----|---------|------|
| Lezyon sayısı     | Tek   |    | 246/367 | 67   |
|                   | Çok   | 2  | 75/367  | 20,4 |
|                   |       | 3  | 26/367  | 7,1  |
|                   |       | 4  | 8/367   | 2,2  |
|                   |       | >4 | 12/367  | 3,3  |
| Lezyon ilk boyutu | <1cm  |    | 69/346  | 19,9 |
|                   | 1-3cm |    | 142/346 | 41   |
|                   | >3cm  |    | 135/346 | 39   |



Şekil 13: Lezyonların büyüklüklerinin dağılımı

Hemanjiomlu çocuklara ilk başvuruda başlanan tedavi şekli Tablo 11’de gösterilmiştir. En fazla başlanan tedavi timolol (%41,9) iken; 60 hastaya tedavisiz izlem kararı verilmiştir.

Tablo 11. Hemanjiomlu çocuklara uygulanan başlangıç tedavilerinin dağılımı  
(Toplam tedavi sayısı=394)

| Tedavi adı             | N       | %    |
|------------------------|---------|------|
| Tedavisiz İzlem        | 60/394  | 15,2 |
| Propranolol (0,5mg/kg) | 20/394  | 5,1  |
| Propranolol (1mg/kg)   | 113/394 | 28,7 |
| Propranolol (2mg/kg)   | 15/394  | 3,8  |
| Topikal steroid        | 5/394   | 1,3  |
| Sirolimus              | 4/394   | 1,0  |
| Timolol                | 165/394 | 41,9 |
| Sistemik steroid       | 11/394  | 2,8  |
| Bevacuzimab            | 0/394   | 0,0  |
| İnterferon alfa        | 1/394   | 0,3  |

Hemanjiomlu çocukların başlangıç, 3.ay, 6.ay, 1.yıl ve 2.yıl kontrolleri tarandığında almış oldukları tüm tedaviler Tablo 12’te özetlenmiştir. En büyük grubu %31,3 ile ‘yalnızca timolol’ oluşturmaktadır, bunu takip eden diğer tedavilerden, ‘yalnızca propranolol’ kullanımı 89 hastada (%25,5), ‘propranolol ve timolol’ kullanımı ise 71 hastada (%20,4) gözlenmiştir (Tablo 12).

**Tablo 12.** Hemanjiomlu çocuklara 2 yıllık izlem boyunca uygulanan tüm tedavilerin dağılımı

| Tedavi adı                                 | N       | %    |
|--------------------------------------------|---------|------|
| Tedavisiz izlem                            | 47/348  | 13,5 |
| Sadece timolol                             | 109/348 | 31,3 |
| Sadece propranolol                         | 89/348  | 25,5 |
| Sadece sistemik steroid                    | 1/348   | 0,3  |
| Propranolol + timolol                      | 71/348  | 20,4 |
| Propranolol + sistemik steroid             | 6/348   | 1,7  |
| Propranolol + topikal steroid              | 2/348   | 0,5  |
| Propranolol + sirolimus                    | 6/348   | 1,7  |
| Propranolol + sirolimus + sistemik steroid | 1/348   | 0,3  |
| Propranolol + timolol + sistemik steroid   | 6/348   | 1,7  |
| Propranolol + timolol + topikal steroid    | 1/348   | 0,3  |
| Propranolol + timolol + sirolimus          | 2/348   | 0,5  |
| Timolol + topikal steroid                  | 2/348   | 0,6  |
| İnterferon alfa + sistemik steroid         | 1/348   | 0,3  |
| Sadece sirolimus                           | 2/348   | 0,5  |
| Sirolimus + timolol                        | 1/348   | 0,3  |
| Sirolimus + sistemik steroid + bevacizumab | 1/348   | 0,3  |

Hastaların tedavi başlangıcından 1 yıl sonraki kontrollerinde boyut ya da renk açısından gerileme olup olmadığı sorgulandığında hastaların büyük çoğunluğunda (%79,3) gerileme olduğu görülmüştür (Tablo 13). Çalışmamızda boyutlarında gerileme görülen lezyonların başlangıç çapları ve 1. yıldaki çapları karşılaştırıldığında, ortalama olarak %50,3 gerileme gösterdikleri görülmüştür.

Çalışmamıza katılan hastaların arasında cerrahi eksizyon yapılanların oranı Tablo 13'te gösterilmiştir. Cerrahi eksizyon yapılan toplam 13 hasta bulunmaktadır.

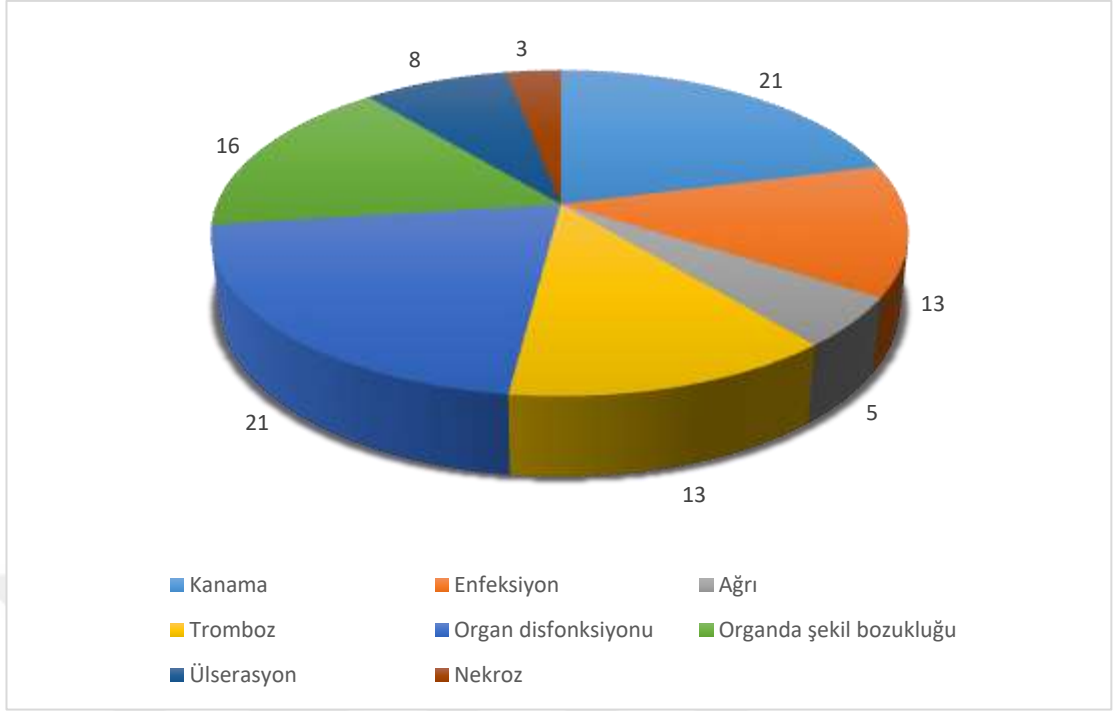
**Tablo 13.** Tedavi başlangıcının 1. yılında ilk boyutuna göre gerileme gösteren lezyonlar ve cerrahi uygulanan hastaların oranı

| Özellikler               | N       | %    |
|--------------------------|---------|------|
| 1. yılda gerileyen       | 130/164 | 79,3 |
| Cerrahi eksizyon yapılan | 13/233  | 5,6  |

Çalışmaya katılan hastaların toplamda 380 hastanın 27 tanesinde (%7,1) komplikasyon olduğu görülmüştür (Tablo 14) (Şekil 14). Bu hastaların 8 tanesinde ise 1'den fazla komplikasyon bulunmaktadır. Toplamda 38 adet komplikasyon mevcuttur. Bu komplikasyonların dağılımı Tablo 14'te gösterilmiştir. En sık görülen komplikasyonlar kanama (n=8, %21) ve organ disfonksiyonudur (n=8, %21).

**Tablo 14.** Hemanjiom komplikasyonları ve dağılımları (Toplam komplikasyon sayısı: 38)

| Özellikler                    | N      | %   |
|-------------------------------|--------|-----|
| Komplikasyon görülen hastalar | 27/380 | 7,1 |
| Kanama                        | 8/38   | 21  |
| Enfeksiyon                    | 5/38   | 13  |
| Ağrı                          | 2/38   | 5   |
| Tromboz                       | 5/38   | 13  |
| Organ disfonksiyonu           | 8/38   | 21  |
| Organda şekil bozukluğu       | 6/38   | 16  |
| Ülserasyon                    | 3/38   | 8   |
| Nekroz                        | 1/38   | 3   |



**Şekil 14.** Hemanjiom komplikasyonlarının dağılımı

Çalışmamızdaki hemanjiom hastalarının kutanöz lezyonlarına ek bir anomali olup olmadığı araştırılması amacıyla yapılan görüntülemelerin sonuçları Tablo 15’te verilmiştir.

Abdominal görüntüleme yapılan hasta sayısı 283’tür (Tablo 15). Bunların arasında 19 hastada anomali saptanmıştır. Bu hastaların 6 tanesinde karaciğerde hemanjiom, 3 tanesinde dalakta hemanjiom, 1 hastada aksesuar dalak, 1 hastada böbrek kisti, 1 hastada dalak kisti, 3 hastada over kisti, 1 hastada karaciğerde vasküler anomali, 1 hastada karaciğerde kalsifikasyon, 1 hastada gluteal bölgede lenfatik malformasyon ve 1 hastada torakal bölgede vasküler malformasyon saptanmıştır. (Hepatosplenomegali, kolelitiazis, nefrolitiazis, vezikoüreteral reflü ve portal ven trombozu saptanan hastalar anomali grubuna dahil edilmemiştir.)

Kranial görüntüleme yapılan 259 hastada; toplamda 17 hastada anomali saptanmıştır. Bunların arasında 7 hastada intrakranial hemanjiom, 4 hastada intrakranial vasküler anomali, 1 hastada mezensefalonda lipom, 1 hastada polimikrogyri, 1 hastada benign eksternal hidrosefali, 2 hastada koroid pleksus kisti ve 1 hastada pars intermedia kisti olduğu saptanmıştır. (Periventriküler lökomalazi,

lateral ventriküllerde genişleme ve grade 1-4 intraventriküler kanama saptanan hastalar, anomali grubuna dahil edilmemiştir.)

**Tablo 15.** Hemanjioma eşlik eden anomaliler

| Anomali saptanan hastalar                   | N      | %   |
|---------------------------------------------|--------|-----|
| Abdominal görüntülemesinde anomali saptanan | 19/283 | 6,7 |
| Kranial görüntülemesinde anomali saptanan   | 17/259 | 6,5 |

Hemanjioma yönelik propranolol tedavisi alan hastalara bakıldığında, propranolol yan etkisi görülen toplam 8 hasta (%4,3) olduğu saptanmıştır (Tablo 16). Hastalar yan etkiler açısından sorgulandığında; 3 hastada hipoglisemi, 2 hastada huzursuzluk, 1 hastada hiperpotasemi, 1 hastada uyku problemleri, 1 hastada kollarda uyuşma olduğu öğrenilmiştir.

**Tablo 16.** Propranolol kullanan hastalarda yan etki görülenlerin oranı

| Özellikler                                  |                                   | N       | %    |
|---------------------------------------------|-----------------------------------|---------|------|
| Propranolol ve diğer ilaç kullanan hastalar | Propranolol yan etkisi görülen    | 8/184   | 4,3  |
|                                             | Propranolol yan etkisi görülmeyen | 176/184 | 95,6 |
| Yalnızca propranolol kullanan hastalar      | Propranolol yan etkisi görülen    | 4/89    | 4,5  |
|                                             | Propranolol yan etkisi görülmeyen | 85/89   | 95,5 |

Tedavi bitiminde lezyon bölgesinde iz kalma durumu sorgulandığında; iz kalan hastaların %57,4 oranında olduğu görülmüştür (Tablo 17).

**Tablo 17.** Hemanjiomu iyileşen çocuklarda tedavi bitimi sonrası iz kalma oranı

| Özellikler      |            | N      | %    |
|-----------------|------------|--------|------|
| İz kalma durumu | İz kaldı   | 81/141 | 57,4 |
|                 | İz kalmadı | 60/141 | 42,6 |

Hastalar lezyon boyutuna göre 3 cm'in altında ve 3 cm'in üstünde olmak üzere iki gruba ayrılarak, lezyon boyutu üzerine demografik özelliklerin etkisi araştırıldığında; yapılan karşılaştırmalar Tablo 18'de verilmiştir.

**Tablo 18.** Lezyon boyutuna etki eden demografik özellikler

| Özellikler               | Lezyon Boyutu |       |              |     |
|--------------------------|---------------|-------|--------------|-----|
|                          | <3 cm         | >3 cm | P değeri     | N   |
| Cinsiyet (Kız)           | 63,6%         | 36,4% | 0,111        | 225 |
| Erken doğum              | 67,1%         | 32,9% | 0,202        | 76  |
| Doğum Kilosu (<2500 gr)  | 70,8%         | 29,2% | 0,093        | 65  |
| Yardımcı üreme tekniği   | 64,3%         | 35,7% | 0,684        | 14  |
| Çoğul Gebelik            | 75,1%         | 42,9% | 0,916        | 14  |
| Gebelikte Sigara         | 54,5%         | 45,5% | 0,807        | 11  |
| Plasental Anomali        | 75,0%         | 25,0% | 0,336        | 8   |
| Preeklampsi              | 80,0%         | 20,0% | 0,077        | 15  |
| Gebelikte İlaç Kullanımı | 48,4%         | 51,6% | 0,248        | 31  |
| Şiddetli Kusma           | 50,0%         | 50,0% | 0,246        | 40  |
| Multiparite              | 55,4%         | 44,6% | 0,278        | 130 |
| Anne Yaşı (>35)          | 47,6%         | 52,4% | 0,087        | 42  |
| Anne mesleği (Ev Hanımı) | 61,1%         | 38,9% | 0,961        | 72  |
| Baba Yaşı (>35)          | 50,7%         | 49,3% | 0,159        | 71  |
| Eş akrabalığı            | 60,0%         | 40,0% | 0,689        | 30  |
| Gebelikte girişim öyküsü | 50,0%         | 50,0% | 0,768        | 6   |
| Gestasyonel diabet       | 55,6%         | 44,4% | 0,943        | 9   |
| Ailede hemanjiom öyküsü  | 50,0%         | 50,0% | 0,156        | 28  |
| Eşlik Eden Anomali       | 40,3%         | 59,7% | 0,216        | 34  |
| Komplikasyon             | 40,0%         | 60,0% | <b>0,018</b> | 25  |
| 1. yılda gerileme        | 66,7%         | 33,3% | 0,297        | 207 |
| İyileşme sonrası iz      | 44,4%         | 55,6% | <b>0,051</b> | 81  |

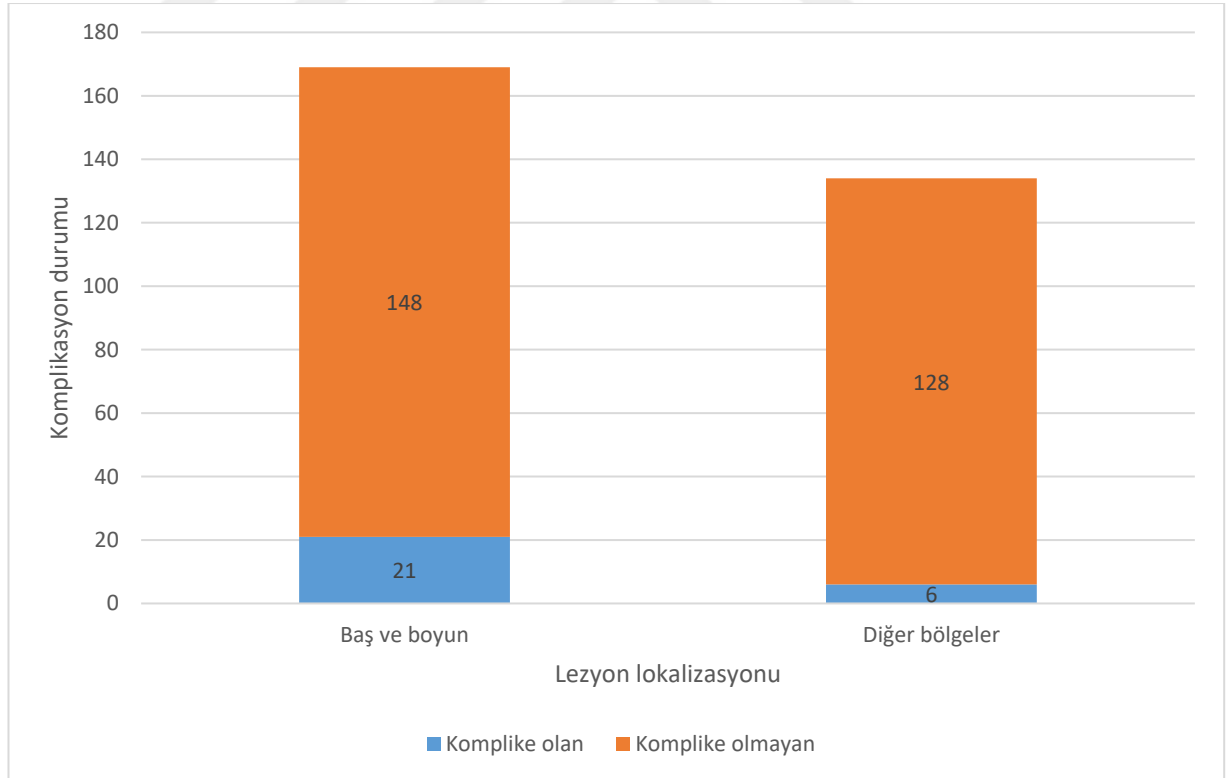
Lezyon boyutlarına göre karşılaştırıldığında; 3 cm'in üzerinde hemanjiomu olan çocuklarda hemanjiom komplikasyonlarının 3 cm'in altında hemanjiomu olan çocuklara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır (Tablo 18). Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,018).

Lezyonların iyileşme sonrası iz bırakması sorgulandığında, 3 cm'in üstünde lezyonu olan hastalarda iz kalma oranının 3 cm'in altında lezyonu olan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 18). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,051).

Hastalar lezyon lokalizasyonuna göre baş ve boyunda lezyonu olanlar ve diğer bölgeler şeklinde 2 sınıfa ayrılarak hemanjiom komplikasyon durumları karşılaştırılmıştır (Tablo 19) (Şekil 15).

**Tablo 19.** Lezyon lokalizasyonu ile hemanjiom komplikasyonu ilişkisi

|                      | Lezyon Bölgesi |       |              |    |
|----------------------|----------------|-------|--------------|----|
|                      | Baş ve boyun   | Diğer | P değeri     | N  |
| Komplikasyon olanlar | 77,8%          | 22,2% | <b>0,016</b> | 27 |



**Şekil 15:** Hemanjiom komplikasyonu görülen hastaların lezyon bölgesine göre karşılaştırılması

Baş ve boyun bölgesinde lezyonu olan hastalarda, bu lezyonların komplike olma oranı diğer bölgelere göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,016$ ).

Hastalar tedavi tipine göre; sistemik tedavi almayanlar (tedavisiz izlenen ya da sadece timolol alanlar) ve sistemik tedavi alanlar olarak gruplanarak yapılan karşılaştırma Tablo 20’de gösterilmiştir.

**Tablo 20.** Tedavi tipine göre iyileşme ve komplikasyon varlığı karşılaştırılması

| Özellikler        | Tedavi Tipi                      |                               |              |     |
|-------------------|----------------------------------|-------------------------------|--------------|-----|
|                   | Sistemik tedavi almayan hastalar | Sistemik tedavi alan hastalar | P değeri     | n   |
| 1. yılda gerileme | 45,4%                            | 54,6%                         | <b>0,033</b> | 207 |
| Komplikasyon      | 8,0%                             | 92,0%                         | <b>0,000</b> | 25  |

Sistemik tedavi alan grupta 1. yılda gerileme oranı sistemik tedavi almayan gruba göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,033$ ). Sistemik tedavi alan grup diğer grup ile karşılaştırıldığında hemanjiom komplikasyonu oranı daha yüksek bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,000$ ).

Hastaların tedavi başlangıcının 1. yılında gerileme olup olmamasına göre gruplanarak yapılan karşılaştırma Tablo 21’de gösterilmiştir.

**Tablo 21.** Tedavi başlangıcının 1. Yılında gerileme olan ve olmayan hasta grupları

|                              | 1.yılda Gerileme |       |          |     |
|------------------------------|------------------|-------|----------|-----|
|                              | Var              | Yok   | P değeri | n   |
| Lezyon boyutu (>3 cm)        | 74,2%            | 25,8% | 0,297    | 93  |
| Lezyon sayısı (Çok Lezyon)   | 83,1%            | 16,9% | 0,138    | 89  |
| Yerleşim yeri (Baş ve boyun) | 79,7%            | 20,3% | 0,297    | 153 |

Tedavi başlangıcının 1. Yılında gerileme olan hastalarda lezyon lokalizasyonunun daha çok baş ve boyunda olduğu görülmüştür, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,29$ ). İki grup arasında lezyon sayısı ve yeri açısından da istatistiksel anlamlı fark bulunmamaktadır.



## 5. TARTIŞMA

Hemanjiom oluşum patogenezi açıklanmaya yönelik birçok mekanizma öne sürülmekle beraber kesin etiyojisi hala tam olarak açıklanamamıştır. Buna yönelik etiyojistik risk faktörleri belirlemek amacıyla hemanjiomlu çocukların demografik verilerine dair dünyanın pek çok yerinde yapılan çalışma bulunmaktadır. Çin’de yapılan, 1832 hemanjiomlu çocuk ve kontrol grubunda 1832 hemanjiomu olmayan çocuğun prospektif olarak araştırıldığı çalışmada; anlamlı bulunan risk faktörleri; annenin düşük eğitim düzeyi, perikonsepsiyonel dönemde ilaç kullanımı ve çoklu gestasyon şeklinde bulunmuştur (86). Amerika Birleşik Devletleri’nde ise anlamlı bulunan risk faktörleri kız cinsiyet, plasental anomaliler, ileri anne yaşı şeklindedir (57). ABD’de yapılan başka bir çalışmada da anlamlı bulunan risk faktörleri erken doğum ve plasental anomalilerdir (87).

Çalışmamızdaki hastaların kız:erkek oranı 1,8:1 olarak bulunmuştur. Kız hastalar %64,5’lik oranı oluşturmaktadır (Tablo 4). ABD’de 29 hemanjiom hastasının dahil edildiği prospektif çalışmada bu oran %53 olarak bulunmuştur (57). Bir başka çalışmada ise 3 yıllık süre içerisinde 327 hasta retrospektif olarak taranmış ve bu oran %79 olarak saptanmıştır (88). Kızlarda daha sık görülmesinin sebebi tam olarak bilinmemektedir. X kromozomu ile bir ilişkisi olduğu gösterilmemiştir; bazı çalışmalarda östrojenin VEGF ile arasında sinerji olduğundan söz edilmektedir (14, 33, 89, 90). Bunun da vasküler endotel hücrelerde proliferasyona sebep olarak hızlı anjiogeneze sebep olduğu düşünülmektedir (33).

Bugüne kadar yapılan demografik çalışmalara bakıldığında hemanjiomla ilişkilendirilen en önemli iki risk faktörü; erken doğum ve düşük doğum ağırlığıdır (3). Bizim çalışmamızda hastaların gestasyon yaşı sorgulandığında, hemanjiomlu çocukların %26,6’sının erken doğum olduğu saptanmıştır. Gestasyon yaşının değerlendirildiği ABD’de yapılan bir çalışmada ise hemanjiomu olan 129 hastanın 47’sinin (%36) erken doğum olduğu gösterilmiştir (88). Chen ve ark.’ın yaptığı çalışmada ise bu oran %25,4 olarak bulunmuştur (13). Munden ve ark.’ın 2013’te yaptığı prospektif çalışmada, 578 gebe takibe alınarak doğan bebekler 9 ay boyunca izlenmiştir. Bu bebekler arasında görülen toplam 34 hemanjiom hastasının (%4,5)

gestasyon yaşları karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada; term bebekler arasında hemanjiom insidansının % 3,9, prematüre bebeklerde % 7,4, ileri derecede prematüre bebeklerde ise %14,3 olduğu saptanmıştır (91).

Sağlıklı çocuklardaki erken doğum oranına bakılacak olursa; Amerika, Kanada ve Avrupa ülkelerinde yapılan bir meta analizde 32 hafta ile 36<sup>+6</sup> hafta arasındaki (orta derecede prematüre ve geç prematüre) doğum oranları tüm doğumlar arasında % 4.4 ile % 10 arasında değişmektedir (92). Çalışmamızda bu oran %19,1 olarak görülmektedir (Tablo 5). Literatürde hemanjiom ile ilgili yapılan çalışmalarda bizim çalışmamızda olduğu gibi hemanjiomlu çocuklardaki erken doğum oranı sağlıklı popülasyona göre daha yüksek olarak görünmektedir.

Çalışmamızdaki hastaların doğum kilolarına bakıldığında hastaların %78,2'sinin normal doğum ağırlıklı %21,8'inin ise <2500 gr olduğu saptanmıştır (Tablo 5). Drolet ve ark.'nın 2008 yılında yaptığı çalışmada; hemanjiomlu çocukların arasında düşük doğum ağırlıklı çocukların oranı %24 olarak bulunmuştur. Bu oran çalışmamızla oldukça benzerdir. Aynı çalışmada; doğum ağırlığında her 500 gr azalmanın, infantil hemanjiom riskini %40 arttırdığı ileri sürülmüştür (93). Yuan Ding ve ark. yaptığı, toplam 6 çalışma ve 17 adet risk faktörünün analiz edildiği meta analizde; düşük doğum ağırlığının, erken doğum ve preeklamps gibi hipoksi ile ilişkili risk faktörlerinden biri olduğu ve hemanjiom oluşumuna yönelik risk oluşturduğundan söz edilmiştir (11).

Çalışmamıza katılan annelerin doğum sayısına bakıldığında 84 anne (%38,4) primipar iken; 134 annenin (%61,6) multipar olduğu görülmüştür (Tablo 6). Haggstrom ve ark.'ın yaptığı çalışmada ise hemanjiom hastalarının annelerinin kontrol grubuna göre istatistiksel açıdan anlamlı şekilde daha yüksek oranda multipar olduğu bulunmuştur (57).

Gestasyonel diabet tanısı açısından bilgilerine ulaşılabilen 129 annenin arasında GDM tanısı alan annelerin oranı %7'dir. Bu hastalar diyet ile takip edilen ve insülin kullanan olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. Bu iki grubun oranları sırasıyla %3,9 ve %3,1 olarak saptanmıştır (Tablo 6). Hunjan ve ark. tarafından yapılan, hemanjiom üzerine perinatal risk faktörlerinin araştırıldığı kapsamlı çalışmada; gestasyonel diabeti olan annelerin çocuklarında hemanjiom görülme olasılığının kontrol grubu ile

kıyaslandığında 2 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (16). GDM, hemanjiom oluşumu açısından yeni tanımlanmış önemli bir risk faktörüdür. GDM varlığında oluşan villöz immatürite, fibroid nekroz, iskemik değişiklikler gibi durumlar GDM'nin birçok komplikasyonuna yol açmaktadır. Plasental anomaliler ve plasental hipoksinin hemanjiom oluşumuna katkıda bulunduğu düşünülmektedir. Bir başka olası teori de; GDM'li annelerde, hemanjiom önemli markerlarından olan Glukoz transporter 1'in üretiminin %40 oranında arttığının görülmesidir (16).

Hastaların gebelikte girişim öyküsü sorgulandığında, hemanjiom hastalarının 6'sında (%4,8) gebelik süresince girişimsel işlem yapıldığı öğrenilmiştir (Tablo 6). Jie Li ve ark. yaptığı çalışmada ise bu oran 1832 hastada %1,2 olarak bulunmuş ve aynı çalışmadaki kontrol grubu ile arasında anlamlı fark bulunmamıştır (86).

Patogeneze yönelik çalışmalarda hemanjiomların endotelyal kök hücre ya da progenitör kök hücrelerden köken aldığına dair önemli kanıtlar bulunmaktadır. Khan ve arkadaşlarının 2008'de yaptığı bir çalışmada; CD133 eksprese eden kök hücrelerden klonal popülasyonlar elde edilmiş ve bu hücrelerin immunsuprese farelere implantasyonu sonrası insan damarları oluşturdukları görülmüştür. Bu damarlardaki endotel hücrelerinin; hemanjiom için immüendiagnostik özellikte olan GLUT-1 ve merosin eksprese ettiği fark edilmiş, bu şekilde hemanjiomun kaynağının kök hücre olduğu iddia edilmiştir (94). Başka bir çalışmada da VEGF ya da VEGF reseptörünün üretiminin anormal artışına dikkat çekilmiştir. Jinnin ve ark. hemanjiom hücrelerinde VEGFR-1 ekspresyonunda artışa sebep olan bir mutasyon saptamış ve bu mutasyonun VEGFR2 üretiminde artışa yol açarak vasküler hücre proliferasyonu yarattığını öne sürmüşlerdir (95). Bu çalışmalarda hemanjiomlar için oldukça tipik olan proliferasyon-duraklama-involüsyon fazlarının sebebi açıklanamamaktadır. Plasentanın benzer bir yaşam döngüsü vardır. North ve ark. hemanjiomların ektopik plasental dokudan kaynaklandığını öne sürmüştür Plasentanın yüzey markerı olan GLUT 1, Lewis Y ve antijenik FcyR11 hemanjiom hücrelerinin yanında da yer almaktadır, bu da bu teoriyi desteklemektedir (96). Çalışmamıza katılan annelerin plasental anomali öyküsü, bilgilerine ulaşılan 146 hasta içerisinde 8 hastada (%5,5) saptanmıştır (Tablo 6). Hunjan ve ark. tarafından yapılan, 869 hemanjiomlu çocuğun kontrol grubu ile kıyaslandığı çalışmada; plasental anomalisi olan annelerin

çocuklarında hemanjiom görülme oranının kontrol grubuna göre 2,13 kat daha fazla olduğu gösterilmiştir (16).

Çalışmamızda preeklampsisi öyküsü olan 15 anne (%10,3) olduğu saptanmıştır (Tablo 6). Haggstrom ve ark. tarafından yapılan çok merkezli çalışmada hemanjiomlu çocuklarda preeklampsisi oranı %11,8 olarak bulunmuş olup bu oran çalışmamızla oldukça benzerdir (57). Aynı çalışmada bu oran, 2002 ABD Ulusal istatistik verileriyle karşılaştırılmış ve buna göre hemanjiomlu çocuklarda preeklampsisi oranının daha yüksek olduğu görülmüştür.

Çalışmamıza katılan hastaların anne yaşı sorgulandığında; 44 annenin (%17,1) 35 yaşın üzerinde olduğu saptanmıştır (Tablo 6). Munden ve ark.'nın 2013'te yaptığı prospektif çalışmada; 35 yaş üzerindeki annelerin çocuklarında hemanjiomların daha sık görüldüğü bildirilmiş, çalışmaya dahil olan hastaların %24'ünü bu annelerin oluşturduğu belirlenmiştir. Öte yandan aynı çalışmada daha genç anneler ile >35 yaş anne grubu kıyaslandığında hemanjiom insidansı açısından istatistiksel açıdan anlamlı bir fark bulunamamıştır (91).

Bazı çalışmalarda nikotin ve karbonmonoksitin vazokonstrüksiyona sebep olarak fetal hipoksiye yol açabileceği ve bu nedenle maternal sigara kullanımının hemanjiom oluşumu için risk faktörü olabileceği bildirilmiştir (97). Bizim çalışmamızda; gebelikte sigara kullanan annelerin sayısı 11'dir (%7,6) (Tablo 6). Bunların dördünün kullandığı sigara adedinin 10 adet/gün'ün üzerinde olduğu görülmüştür. Kim ve ark. tarafından 2012'de yapılan çalışmada da hemanjiomlu çocuklarda maternal sigara içiciliği oranı %6,7 (90), Hoornweg ve ark.'ın çalışmasında ise bu oran %29 olarak saptanmıştır (16). Yuan Ding ve ark'ın yaptığı meta analizde ise sigara ve hemanjiom arasında bir korelasyon bulunamamış ve bunun sebebinin farklı popülasyonlarda içilen sigara miktarının büyük oranda değişiklik göstermesi olduğu yorumu yapılmıştır (11).

Çalışmamızda annenin gebelik öyküsünde şiddetli kusmaları olup olmadığı sorgulanmıştır. Bunun amacı, annenin dehidrate kalmasının plasental perfüzyonda azalma yaratma ihtimali ve olası hipoksi oluşumunun hemanjiom oluşumu üzerinde kolaylaştırıcı bir etkiye yol açabileceğinin düşünülmesidir. Çalışmamızda şiddetli kusması olup hastaneye yatış ile hidrasyon alması gereken annelerin oranı %29,9

olarak bulunmuştur. Bugüne kadar yapılan çalışmaları tarandığımızda daha önce bu bulguya yer verilen bir tane çalışma bulunmaktadır; Çin’de yapılan çalışmada bu oran %12,3 olarak bulunmuş olup hemanjiom oluşumu ile aralarında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Çalışmamızda ailede hemanjiom öyküsü olan hastaların sayısı 28 (%11,7) olarak bulunmuştur (Tablo 8). Bu hastalar arasında anne/babasında hemanjiom olan 9 kişi, kardeşinde hemanjiom olan 4 kişi, ailede kavernöz hemanjiom öyküsü olan ise 2 kişi olduğu saptanmıştır. Literatüre bakıldığında; hemanjiomun genetik predispozisyonu hala tartışılmakta olan bir konudur (23). Yuan Ding ve ark. tarafından 2019’da yapılan meta analizde; aile öyküsü bulunmasının hemanjiom oluşumu riskini arttırdığı gösterilmiştir (11).

Lezyon lokalizasyonuna bakıldığında; lezyonların en yoğun yerleştiği bölgenin %47,1 ile baş ve boyun bölgesi olduğu görülmüştür (Tablo 10). Japonya’da Yuzurika ve ark. tarafından 2018’de yapılan, 107 hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada da lokalizasyon dağılımına bakıldığında, %59,8 oranında lezyonun baş ve boyunda olduğu gözlenmiştir (98). Bu oran çalışmamızla oldukça benzerdir. Li ve ark. tarafından Çin’de yapılan çalışmada da en sık yüz yerleşimli hemanjiom görüldüğü saptanmış ve buna ek olarak, yüzdeki lezyonların belirgin şekilde (%82) periorifisyal bölgede (göz kapakları çevresi, burun kanatları, burun ucu, kulak memesi ve dudak üzeri gibi) toplanma eğilimi olduğu gösterilmiştir (86).

Çalışmamızdaki 380 hemanjiom hastası içinde; 27’sinde (%7,1) hemanjiom komplikasyonu olduğu görülmüştür. Darrow ve ark.’ın çalışmasında; pediatrik dermatologlara konsülte edilen hemanjiomların komplikasyon oranının çeşitli çalışmalarda %24 olarak bildirildiğinden bahsedilmektedir (3). Çalışmamızda en sık görülen komplikasyonlar; kanama (%21) ve organ disfonksiyonu (%21) şeklinde bulunmuştur. İngiltere’de 2014 yılında Solman ve ark. tarafından yapılan 250 kişilik çalışmada; komplikasyon görülen hastaların arasında en sık görülen görme problemleri (%42); ikinci sıklıkta ise kanama (%30,4) olmuştur (99).

Çalışmamızdaki propranolol kullanan hastaların başlangıç dozlarına bakıldığında; 20 hastaya 0,5 mg/kg/g, 113 hastaya 1 mg/kg/g, 15 hastaya ise 2 mg/kg/g dozunda tedavi başlanmıştır (Tablo 11). Düşük doz ile başlanan hastalarda tedavi dozu

kademeli olarak arttırılmıştır. Amerikan Pediatri Akademisi'nin 2019'da yayınladığı klinik uygulama kılavuzunda; yapılan randomize kontrollü çalışmalar karşılaştırılmıştır. Bir randomize kontrollü çalışmada 456 hemanjiomlu çocukta verilen 1 mg/kg/gün veya 3 mg/kg/gün tedavilerinin 3 ay ve 6 ay verilmesi şeklinde olan 4 farklı tedavi rejimi karşılaştırıldığında; 6 aylık 3mg/kg tedavisinin üstünlüğü gösterilmiştir. Oral propranolol hidroklorid solüsyonunun Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi onayında da ilacın 0,6 mg/kg 2x1 şeklinde başlanması ve 2 hafta içerisinde 1,7 mg/kg olan idame dozuna çıkılması önerilmektedir. Bu konuyla ilgili çalışmalardan bahseden Sağlık Araştırmaları ve Kalite Kurumu (AHRQ) derlemesinde de multidisipliner uzman panelinde ve Avrupa uzman konsensus grubunda 1 mg/kg'dan başlanarak 2-3 mg/kg dozlarına çıkılmanın hedeflenmesi önerilmiştir. İki ile 3 mg/kg/gün tedavileri arasındaki farkın araştırıldığı yeterince çalışma ise günümüzde bulunmamaktadır (4).

Hemanjioma yönelik propranolol ve diğer ilaç tedavisi alan hastalara bakıldığında (n=184), ilaç yan etkisi görülen toplam 8 hasta (%4,3) olduğu saptanmıştır (Tablo 16). Hemanjioma yönelik yalnızca propranolol kullanan hastalara bakıldığında ise (n=89) ilaç yan etkisi oranı %4,5 olarak bulunmuştur. Bu iki oranın birbirine oldukça yakın olduğu görülmüştür. Bunun da, hastaların tariflediği yan etkilerin propranolole bağlı görülmüş olduğunu gösteriyor olabileceğini düşünmekteyiz. Hastalar yan etkiler açısından sorgulandığında; 3 hastada hipoglisemi, 2 hastada huzursuzluk, 1 hastada hiperpotasemi, 1 hastada uyku problemleri, 1 hastada kollarda uyuşma olduğu öğrenilmiştir. Xiaohan Liu ve ark. tarafından yapılan meta-analizde; propranololün diğer tedavilerle (sistemik steroid, lazer ablasyon tedavisi, diğer beta adrenerejik blokerler) karşılaştırıldığında etkinliğinin daha yüksek olduğu ve daha güvenli bir seçenek olduğu saptanmıştır (100-102). Bu çalışmada aynı zamanda propranololün diğer tedavilere göre daha az yan etkisi olduğu belirtilmiştir (103, 104). Labreze ve ark.'ın yaptığı randomize kontrollü çalışmaya göre en sık görülen yan etkiler; diyare, uyku bozuklukları, bronşit ve el ve ayaklarda soğukluk şeklindedir (54). Yang Hao ve ark.'ın yaptığı meta-analizde, yan etkilerin daha çok 2 mg/kg/gün dozunun üzerine çıktığında görüldüğü belirtilmiştir (71).

Çalışmamızda hemanjiom hastalarına cerrahi eksizyon yapılma oranı %5,6'dır. Japonya'da Yuzuhira ve ark. tarafından yapılan çalışmada bu oran %22,4, İspanya'da Novoa ve ark. tarafından yapılan çalışmada %8,2 şeklinde bulunmuştur (98, 105). Diğer merkezlere oranla merkezimizde cerrahi müdahale yapılan lezyon oranının daha düşük olduğu görülmektedir.

Çalışmamızda hastalar lezyon boyutlarına göre 3 cm'in üzerinde ve altında şeklinde 2 gruba ayrılarak buna etki eden demografik özellikler araştırıldığında; istatistiksel açıdan anlamlı bir sonuç elde edilememiştir. Bu iki grup komplikasyon varlığı açısından kıyaslandığında ise 3 cm'in üzerinde hemanjiomu olan çocuklarda hemanjiom komplikasyonlarının 3 cm'in altında hemanjiomu olan çocuklara göre daha sık görüldüğü saptanmıştır. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,018$ ). Jie Li ve ark. yaptığı çalışmada; lezyon büyüklüğünde her 10 cm<sup>2</sup> artışın komplikasyon görülme riskini %9 arttırdığı saptanmıştır. Haggstrom ve ark.'ın 2006 yılında yaptığı bir çalışmada ise; 1058 hemanjiomlu çocuk içerisinde %24'ünde komplikasyon geliştiği saptanmış ve bu çocukların hemanjiomlarının boyutlarının daha büyük ve daha çok yüz bölgesi yerleşimli olduğu görülmüştür (106).

Lezyon boyutlarına göre oluşturulan bu iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı olan farklardan biri de iyileşme sonrası bölgede iz kalmasıdır. Üç cm üzerinde lezyonu olan hastalarda iz kalma oranının 3 cm altında lezyonu olan hastalara göre daha yüksek olduğu görülmüştür (Tablo 18). Yapılan çalışmalarda iyileşme sonrası kalıcı skar riskinin, burun ucu, kulak ve özellikle geniş yüzey kaplayan yüz bölgesi lezyonlarında daha yüksek olduğundan söz edilmiştir (5). Bir başka çalışmada da 2 cm üzerinde olan veya çocuk 3 ayın altında ise 1 cm üzerinde olan yüz bölgesi lezyonlarında kalıcı skar oluşumu riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir (4).

Haggstrom ve ark. tarafından 2012'de yayınlanan bir çalışmada; hemanjiomların klinik ciddiyetini ve komplikasyon ya da ek anomali riskini belirleyebilmek amacıyla geliştirilen 'Hemangioma Severity Scale' ve 'Hemangioma Dynamic Complication Scale' isimli hemanjiom puanlama yöntemleri yayınlanmıştır. Bu yöntemlerde boyut, yerleşim, ağrı, cilt rengi, tanı anında mevcut olan komplikasyonlar, bölgenin anatomik oluşumlara oluşturduğu zarar gibi farklı başlıklar altında hemanjiomlar puanlandırılmaktadır (107). Mul ve ark.'ın 2016'da yaptığı bir

başka çalışmada hemanjiomlar bu yöntemle puanlandırılarak karşılaştırılmış ve yüksek puan alanlarda; komplikasyon riski, iyileşme sonrası kalıcı iz kalma riski ve ek anomali olma riski daha yüksek olarak bulunmuştur (108).

Çalışmamızda lezyon lokalizasyonuna göre hastalar baş-boyun bölgesi ve diğer bölgeler şeklinde iki gruba ayrılarak bu iki grup komplikasyon varlığı açısından karşılaştırılmıştır. Baş ve boyun bölgesinde lezyonu olan hastalarda, bu lezyonların komplike olma oranı literatürle uyumlu şekilde diğer bölgelere göre daha yüksek olarak bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,016$ ). Jie Li ve ark. yaptığı çalışmada; yüz bölgesinde yer alan hemanjiomu olan hastalarda komplikasyon görülme riski diğer bölgelere göre 2,66 kat daha fazla olarak görülmüştür (86).

Çalışmamızda hastalar aldıkları tedaviye göre iki gruba bölünerek karşılaştırılmıştır. İlk grupta sistemik tedavi almayanlar (tedavisiz izlem veya yalnızca topikal timolol kullananlar) ikinci grupta ise diğer tüm tedaviler yer almaktadır. Sistemik tedavi alan grupta 1. yılda gerileme oranı sistemik tedavi almayan gruba göre daha yüksek olarak bulunmuştur (Tablo 20). Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır ( $p=0,033$ ). Benzer bir karşılaştırmadan Novoa ve ark.'ın yaptığı derlemede söz edilmektedir. Bu çalışmada propranolol tedavisi alan grup ile topikal timolol tedavisi alan grup kıyaslanmış olup küçülme oranları arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır (105).

Tedaviye göre oluşturulan bu iki grup hasta, hemanjiom komplikasyon oranı açısından karşılaştırıldığında; sistemik tedavi alan grupta hemanjiom komplikasyonu oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek bulunmuştur (Tablo 20). Bunun sebebinin, daha ciddi risk taşıyan büyük boyutlu ve kritik yerleşimli olan lezyonlara daha sık sistemik tedavi başlanması ve bu lezyonların da komplikasyon oluşturma eğiliminin daha fazla olması olabileceğini düşünmekteyiz.

Tedavi başlangıcının 1. yılında gerileme olan hastalarda lezyon lokalizasyonunun daha çok baş ve boyunda olduğu görülmüştür, ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p=0,29$ ) (Tablo 21). Bu iki grup arasında lezyon boyutu ve lezyon sayısı arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark görülmemiştir.

## 6. SONUÇ

Hemanjiom nedeniyle kliniğimizde takip edilen hastaların demografik özellikleri, klinik tanı ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi amacıyla yapılan bu çalışma Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı'nda Haziran 2013 ile Haziran 2018 yılları arasında izlenen 400 hasta üzerinden yapılmıştır.

Bu çalışma için Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onay alınmıştır (Karar No: 17-562-28, Karar tarihi:15.01.2019).

Çalışmamızda aşağıdaki sonuçlar elde edilmiştir:

1. Hemanjiomlar kız cinsiyette daha sık görülmektedir (%64,5) ve hastalarımızın büyük çoğunluğu 0-3 ay arasında tanı almıştır (%88,8).
2. Hastalarımızın %26,6'sı (n=81) erken doğum, %21,8'inin (n=67) ise doğum ağırlığı 2500 gr'ın altındadır.
3. Hastalarımızın anne özelliklerine bakıldığında %17,1'i (n=44) 35 yaşın üzerinde, %8,5'u (n=15) çoğul gebelik, %61,5'u (n=134) multipardır. Yardımcı üreme tekniği kullanan annelerin yüzdesi %8,6'dır (n=15). Annelerin %5,5'unda (n=8) plasental anomali, %10,3'ünde (n=15) preeklampsi, %7'sinde (n=9) gestasyonel diyabet, %4,9'unda (n=6) gebelikte girişim, %7,6'sında (n=11) sigara kullanımı ve %29,9'unda (n=40) şiddetli kusma öyküleri bulunmaktadır.
4. Hastalarımızın babalarının özelliklerine bakıldığında; %33,8'i (n=72) 35 yaşın üzerinde, %57'si (n=73) ise sigara kullanmaktadır.
5. Çalışmaya katılan hastalarda eş akrabalığı oranı %15,9'dır (n=30).
6. Hastalarımızın arasında, ailede hemanjiom öyküsü olanlar %11,7'dir (n=28).
7. Çalışmamızdaki hastaların lezyon lokalizasyonlarına bakıldığında, lezyonlar büyük çoğunlukla (%47,1) baş ve boyun bölgesi yerleşimlidir.

Bunu %24,3 oranı ile gövde ve %23,7 oranı ile ekstremiteler yerleşimi takip etmektedir.

8. Hastaların %67'sinde (n=246) tek adet lezyon bulunmaktadır. Çok sayıda lezyon olan grupta en fazla sayıda hastanın % 20,4 oranı ile (n=75) iki adet lezyonu mevcuttur.
9. Hastaların %19,9'unun (n=69) lezyonu <1 cm, %41'inin (n=142) 1-3 cm arasında, %39'unun (n=135) ise >3 cm'dir.
10. Çalışmamızda hemanjiomlu çocuklara en sık başlanan tedavi şekli, %41,9 oranı ile (n=165) topikal timolol tedavisidir. Bunu %37,6 oranı ile (n=148) propranolol tedavisi takip etmektedir.
11. Hastaların 2 yıl boyunca aldıkları tüm tedaviler incelendiğinde; yalnızca timolol kullananlar en büyük grubu oluşturmaktadır (%31). İkinci sırada ise %25,1 oranı ile yalnızca propranolol kullanan grup gelmektedir. Hastaların %13,5'u tedavisiz şekilde izlenmiştir.
12. Hastaların büyük çoğunluğunda (%79,3) tedavinin 1.yılında gerileme olduğu görülmüştür. Çalışmamızda boyutlarında gerileme görülen lezyonların başlangıç çapları ve 1. yıldaki çapları karşılaştırıldığında, ortalama olarak %50,3 gerileme gösterdikleri görülmüştür.
13. Çalışmamıza katılan hastaların arasında cerrahi eksizyon yapılanların oranı %5,6'dır (n=13).
14. Çalışmaya katılan hastaların %7,1'inde (n=27) hemanjioma bağlı komplikasyon olduğu görülmüştür. En sık görülen komplikasyonlar; kanama (%8) ve organ disfonksiyonudur (%8).
15. Hastaların hemanjiomuna eşlik eden ek anomali araştırması amacıyla yapılan görüntülemelerde; abdominal görüntülemelerde anomali olanların oranı %6,7 (n=19), kranial görüntülemelerde anomali saptananların oranı ise %6,5'tir (n=17).
16. Hemanjioma yönelik propranolol tedavisi alan hastalar arasında, propranolol yan etkisi görülenlerin oranı %4,3'tür (n=8). Hastalar yan

etkiler açısından sorgulandığında; 3 hastada hipoglisemi, 2 hastada huzursuzluk, 1 hastada hiperpotasemi, 1 hastada uyku problemleri, 1 hastada kollarda uyuşma olduğu öğrenilmiştir.

17. Tedavi bitiminde lezyon bölgesinde skar olan hastaların oranı %57,4'tür (n=81).
18. Hastalar lezyon boyutlarına göre karşılaştırıldığında; 3 cm'in üzerinde ve 3 cm'in altında olanlar arasında;
  - Etki eden demografik özellikler arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunamamıştır.
  - Boyutu 3 cm'in üzerinde olan grupta hemanjioma bağlı komplikasyon görülme oranı ve tedavi bitiminde iz kalma oranı literatürle uyumlu şekilde daha fazladır. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlıdır.
19. Hastalar lezyon lokalizasyonuna göre karşılaştırıldığında; baş ve boyun yerleşimli olan lezyonlarda komplikasyon görülme oranı diğer bölgelere göre literatürle uyumlu şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur. Aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı olarak bulunmuştur.
20. Sistemik tedavi alan ve almayan hastalar karşılaştırıldığında; sistemik tedavi alan grupta 1. yıldaki gerileme oranı istatistiksel olarak anlamlı şekilde daha yüksek olarak bulunmuştur.
21. Tedavi başlangıcının 1.yılında gerileme olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında lezyon yerleşimi baş ve boyunda olan grubun daha çok gerileme olan grupta yer aldığı görülmüştür ancak aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

## KAYNAKÇA

1. Garzon MC, Frieden IJ. Vascular tumors and vascular malformations: Evidence for an association. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2000;42(2):275-9.
2. Zhang I, Wu HW. Propranolol therapy for infantile hemangioma: our experience. *Drug Design, Development and Therapy*. 2017;11:1401–8.
3. Darrow DH, Greene AK. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma: Executive Summary. *Guidance for the Clinician in Rendering Pediatric Care*. 2015;136.
4. Krowchuk DP, Mancini AJ, Darrow HD, Blei F, Greene AK, Annam A, Baker CN, Frommelt PC, Hodak A, Pate BN. Clinical Practice Guideline for the management of infantil hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;142:e20183475.
5. Chang LC, Haggstrom AN. Growth Characteristics of Infantile Hemangiomas: Implications for Management. *Pediatrics*. 2008;22(2):360–7.
6. Wassef FB, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, Burrows P, Frieden IJ, Garzon MC, Lopez-Gutierrez JC, Lord DJE. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):203-14.
7. Steiner JE et al. Classification of Vascular Anomalies: An Update. *Semin Intervent Radiol* 2017;34:225–32.
8. Zhang B et al. Updated classification and therapy of vascular malformations in pediatric patients. *Pediatr Invest*. 2018;2:119-23.
9. Merrow A, Patel MN, Adams DM. 2014 Revised Classification of Vascular Lesions from the International Society for the Study of Vascular Anomalies: Radiologic-Pathologic Update. *Radiographics*. 2016;36:1494–516.
10. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):168-73.
11. Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, Xiang F, Kang XJ. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World Journal of Pediatrics*. 2019.

12. Anderson KR, 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. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74:120-6.
13. Chen XD, Chen H, Ye XX, Jin YB, Lin XX. Maternal and perinatal risk factors for infantile hemangioma: a case-control study. *Pediatr Dermatol*. 2013;30:457–61.
14. Hoornweg MJ, Ubbink DT, van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2012;26:156–62.
15. Dickison P, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol*. 2011;28:663–9.
16. Hunjan M. Prenatal risk factors for Infantile Hemangioma Development. *Journal of Investigative Dermatology*. 2017;137:954-7.
17. Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plastic and reconstructive surgery*. 1982;69(3):421-2.
18. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Current problems in surgery*. 2000;37(8):517-84.
19. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case–control study in the Dutch population. *Paediatric and perinatal epidemiology*. 2012;26(2):156-62.
20. Blei F et al. Familial Segregation of Hemangiomas and Vascular Malformations as an Autosomal Dominant Trait. *Arch Dermatol*. 1998;134:718-22.
21. Walter JW, Blei F, Anderson JL, Orlow SJ, Speer MC, Marchuk DA. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *American journal of medical genetics*. 1999;82(1):77-83.
22. Cheung DSM, Warman ML, Mulliken JB. Hemangioma in Twins. *Annals of Plastic Surgery*. 1997;38(3):269-74.
23. Rasul S et al. Clinical characteristics and risk factors for infantile hemangioma-- a case control study. *Eur J Pediatr Surg*. 2014;24(1):102-12.

24. Greco MF, Frieden IJ, Drolet BA, Garzon MC, Mancini AJ, Chamlin SL, et al. Infantile hemangiomas in twins: a prospective cohort study. *Pediatric dermatology*. 2016;33(2):178-83.
25. Castrén E, Salminen P, Vikkula M, Pitkäranta A, Klockars T. Inheritance Patterns of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2016;138(5):e20161623.
26. Niu HL, Zhou SY, Lin QQ, Yi P, Wang FH, Gao Q, et al. [Clinicopathologic study of pediatric vascular anomalies: a report of 117 cases]. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2016;45(4):252-7.
27. Szychta P, Stewart K. Treatment of Infantile Hemangiomas with Propranolol: Clinical Guidelines. *Plast Reconstr Surg*. 2014;133:852-62.
28. Johnson EF, Davis DM, Tollefson MM, Fritchie K, Gibson LE. Vascular Tumors in Infants: Case Report and Review of Clinical, Histopathologic, and Immunohistochemical Characteristics of Infantile Hemangioma, Pyogenic Granuloma, Noninvoluting Congenital Hemangioma, Tufted Angioma, and Kaposiform Hemangioendothelioma. *The American Journal of Dermatopathology*. 2018;40(4):231-9.
29. Aboutaleb A, Jessup CJ, North PE, Mihm MC, Jr. Histopathology of vascular anomalies. *Facial Plast Surg*. 2012;28(6):545-53.
30. Uihlein LC, Liang MG, Mulliken JB. Pathogenesis of infantile hemangiomas. *Pediatric annals*. 2012;41(8):e154-e9.
31. Drolet BA et al. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol*. 2010;146(11).
32. de Jong S, Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Archives of dermatological research*. 2016;308(4):219-27.
33. Chang EI, Thangarajah H, Hamou C, Gurtner GC. Hypoxia, hormones, and endothelial progenitor cells in hemangioma. *Lymphat Res Biol*. 2007;5(237-43).
34. Smolinski KN et al. Hemangiomas of infancy: clinical and biological characteristics. *Clin Pediatr (Phila)*. 2005;44:747-66.

35. Yu Y, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J. . Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood*. 2004;103:1373–5.
36. Miller MA et al. Elevated plasma vascular endothelial growth levels in 2 patients with hemangioendothelioma. *J Pediatr Surg*. 2005;40:e17–9.
37. Dosquet C CM, Wassef M, Enjolras O, Drouet L. Importance of bFGF for diagnosis and treatment of hemangioma. *Ann Dermatol Venerol*. 1998;125:313-6.
38. Marler JJ FS, Kilroy SM. Increased expression of urinary matrix metalloproteinases parallels extent and activity of vascular anomalies. *Pediatrics*. 2005;116:38–45.
39. 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. *The Indian Journal of Pediatrics*. 2016;83(9):937-40.
40. Virchow R. Die krankhaften Geschwülste. Hirschwald, editor1863.
41. Esterly NB et al. Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. *Curr Probl Dermatol* 1995;VII(3):65-108.
42. Lim AK. Infantile hemangiomas: Kids Health from Nemours; [<https://kdshealth.org/en/parents/infantile-hemangoma.html?view=ptr&WT.ac=p-ptr>].
43. Metry DW, Hawrot A, Altman C, Frieden IJ. Association of Solitary, Segmental Hemangiomas of the Skin With Visceral Hemangiomatosis. *Archives of Dermatology*. 2004;140(5):591-6.
44. Happle R. Superimposed Segmental Hemangioma of Infancy. *Dermatology*. 2010;220(2):180-2.
45. Connelly EA, Viera M, Price C, Waner M. Segmental Hemangioma of Infancy Complicated by Life-Threatening Arterial Bleed. *Pediatric Dermatology*. 2009;26(4):469-72.
46. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, et al. Risk for PHACE Syndrome in Infants With Large Facial Hemangiomas. *Pediatrics*. 2010;126(2):e418-e26.

47. Metry D, Heyer G, Hess C, Garzon M, Haggstrom A, Frommelt P, et al. Consensus Statement on Diagnostic Criteria for PHACE Syndrome. *Pediatrics*. 2009;124(5):1447-56.
48. 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.
49. Siegel DH. PHACE syndrome: Infantile hemangiomas associated with multiple congenital anomalies: Clues to the cause. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2018;178(4):407-13.
50. Yu X, Zhang J, Wu Z, Liu M, Chen R, Gu Y, et al. LUMBAR syndrome: A case manifesting as cutaneous infantile hemangiomas of the lower extremity, perineum and gluteal region, and a review of published work. *J Dermatol*. 2017;44(7):808-12.
51. Luu M, Frieden IJ. Infantile hemangiomas and structural anomalies: PHACE and LUMBAR syndrome. *Semin Cutan Med Surg*. 2016;35(3):117-23.
52. Lewis D, Vaidya R. Kasabach Merritt Syndrome. *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing LLC.; 2020.
53. Drolet BA, Esterly NB. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999;341(3):173.
54. Leaute-Lebreze C, Hoeger P. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med*. 2015;372(8):735.
55. Maguiness SM HW. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. *Arch Dermatol*. 2010;146(11):1235.
56. Metry DW et al. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol*. 2000;136(7):905.
57. Hemangioma Investigator Group Haggstrom AN. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr*. 2007;150(3):291.
58. Ceisler EJ SL, Blei F. Periocular hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol*. 2004;21(1).

59. Droitcourt C, Kerbrat S. Safety of oral propranolol for infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2018;141.
60. Yun YJ et al. A prospective study to assess the efficacy and safety of oral propranolol as first-line treatment for infantile superficial hemangioma. *Korean Journal of Pediatrics*. 2015;58(12):484-90.
61. Leaute-Labreze C, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taieb A. . Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358 (24):2649-51.
62. Sans V, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009;124:e423–e43.
63. Sosyal güvenlik kurulu sağlık uygulama tebliğinde değişiklik yapılmasına dair tebliğ- 4.2.62 Propranolol hidroklorür (oral çözelti formları) kullanım ilkeleri. Resmi Gazete. 2020 16.06.2020.
64. de Graaf M, Breur JMPJ, Raphaël MF, Vos M, Breugem CC, Pasmans SGMA. Adverse effects of propranolol when used in the treatment of hemangiomas: A case series of 28 infants. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;65(2):320-7.
65. Schupp CJ, Kleber JB, Günther P, Holland-Cunz S. Propranolol Therapy in 55 Infants with Infantile Hemangioma: Dosage, Duration, Adverse Effects, and Outcome. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(6):640-4.
66. Holland KE, Frieden IJ, Frommelt PC, Mancini AJ, Wyatt D, Drolet BA. Hypoglycemia in children taking propranolol for the treatment of infantile hemangioma. *Archives of Dermatology*. 2010;146(7):775-8.
67. Pavlaković H, Kietz S, Lauerer P, Zutt M, Lakomek M. Hyperkalemia complicating propranolol treatment of an infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2010;126(6):e1589-e93.
68. Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Archives of dermatology*. 2011;147(12):1371-6.

69. Qin Z, Liu X, Li K, Zhou Q, Yang X, Zheng J. Treatment of infantile hemangiomas with low-dose propranolol: evaluation of short-term efficacy and safety. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2009;89(44):3130.
70. Siegfried EC, Keenan WJ, Al-Jureidini S. More on propranolol for hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;359(26):2846.
71. Yang H, Hu DL, Shu Q, Guo XD. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. Springer; 2019.
72. Ge J, Zhang L, et al. Oral propranolol combined with topical timolol for compound infantile hemangiomas: a retrospective study. *Sci Rep*. 2016;6.
73. Chen MT, Yeong ET, Horng SY. Intralesional Corticosteroid Therapy in Proliferating Head and Neck Hemangiomas: A Review of 155 Cases *Journal of Pediatric Surgery*,. 2000;35:420-3.
74. Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in a patient with PHACE syndrome. *Pediatric dermatology*. 2013;30(6):e194-e7.
75. Triana P, Dore M, Cerezo VN, Cervantes M, Sánchez AV, Ferrero MM, et al. Sirolimus in the treatment of vascular anomalies. *European Journal of Pediatric Surgery*. 2017;27(01):086-90.
76. Le Sage S, David M, Dubois J, Powell J, McCuaig CC, Théorêt Y, et al. Efficacy and absorption of topical sirolimus for the treatment of vascular anomalies in children: a case series. *Pediatric dermatology*. 2018;35(4):472-7.
77. Dávila-Osorio VL, Iznardo H, Roé E, Puig L, Baselga E. Propranolol-resistant infantile hemangioma successfully treated with sirolimus. *Pediatric Dermatology*. 2020.
78. Lackner H, Karastaneva A, Schwinger W, Benesch M, Sovinz P, Seidel M, et al. Sirolimus for the treatment of children with various complicated vascular anomalies. *European journal of pediatrics*. 2015;174(12):1579-84.
79. Freixo C, Ferreira V, Martins J, Almeida R, Caldeira D, Rosa M, et al. Efficacy and safety of sirolimus in the treatment of vascular anomalies: a systematic review. *Journal of vascular surgery*. 2020;71(1):318-27.

80. Liu Y, Wu X, Ye L, Xu H. Successful treatment of a patient with Kasabach–Merritt syndrome and multiple giant hepatic hemangiomas. *Journal of International Medical Research*. 2020;48(1):0300060519898358.
81. Lekwuttikarn R, Chang J, Teng JM. Successful treatment of spindle cell hemangiomas in a patient with Maffucci syndrome and review of literatures. *Dermatologic therapy*. 2019;32(3):e12919.
82. Stuttgart GT et al. Sirolimus in the Treatment of Vascular Anomalies. *Eur J Pediatr Surg* 2017;27:86-90.
83. Kinzinger M, Strong EB, Bernard J, Steele TO. Intralesional Bevacizumab for the Treatment of Recurrent Sinonasal Hemangioma. 127. 2018;12:969-73.
84. Frieden IJ et al. Which hemangiomas to treat--and how? *Arch Dermatol*. 1997;133(12):1592.
85. Talaat AA, Elgendy DS. Propranolol treatment of infantile hemangioma. *J Pediatr Surg*. 2012;47:707-14.
86. Li J, Chen X, Zhao S, Hu X, Chen C, Ouyang F, et al. Demographic and Clinical Characteristics and Risk Factors for Infantile Hemangioma: A Chinese Case-Control Study. *Archives of Dermatology*. 2011;147(9):1049-56.
87. 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(11):809-15.
88. Chiller KG, Frieden IJ et al. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol*. 2002;138(12):1568.
89. Kwon E-KM, Seefeldt M, Drolet BA. Infantile hemangiomas. *American journal of clinical dermatology*. 2013;14(2):111-23.
90. Kim EJ, Park HS, Yoon H-S, Cho S. Maternal and perinatal factors of importance for occurrence and severity of infantile haemangioma. *Acta Dermato-Venereologica*. 2015;95(6):697-700.

91. A. Munden RB, W.L. Tom, J. S. Marshall, D. M. Poeltler, S.E. Krohne, A.B. Alió, M. Ritter, D.F. Friedlander, V. Catanzarite, A. Mendoza, L. Smith, M. Friedlander, S. F. Friedlander. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *British Journal of Dermatology* 2014;170:907-13.
92. Ananth CV, Friedman AM, Gyamfi-Bannerman C. Epidemiology of Moderate Preterm, Late Preterm and Early Term Delivery. *Clin Perinatol*. 2013;40(4):601-10.
93. Drolet BA, Frieden IJ, Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr*. 2008;153:712-5.
94. Zia A Khan EB, Arnaud Picard, Sarah Psutka, Juan M Melero-Martin, Tatianna C Bartch, John B Mulliken, Joyce Bischoff. Multipotential Stem Cells Recapitulate Human Infantile Hemangioma in Immunodeficient Mice. 118. 2008(7):2592-9.
95. Jinnin M, Park L, Limaye N, Liu Y, Boscolo E, Bischoff J, Vikkula M, Boye E, Olsen BR. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangiomas. *Nature* 2008;14(11):1236-46.
96. North PE, Mizeracki A, Mihm MC Jr. . GLUT1: a newly discovered marker for juvenile hemangiomas. *Human Pathol* 2000;31(11).
97. Ion R, Bernal AL. Smoking and preterm birth. *Reproductive Sciences*. 2015;22(8):918-26.
98. Yuzuriha S, Nagai F, Noguchi M. How to Manage Disfiguring Scars in Involved Infantile Hemangioma. *Adv Wound Care (New Rochelle)*. 2019;8(6):221-9.
99. Solman L, Murabit A, Gnarra M, Harper JI, Syed SB, Glover M. Propranolol for infantile haemangiomas: single centre experience of 250 cases and proposed therapeutic protocol. *Arch Dis Child*. 2014;99(12):1132-6.
100. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009;124(3):e423-e31.
101. Luo Y, Zeng Y, Zhou B, Tang J. A retrospective study of propranolol therapy in 635 infants with infantile hemangioma. *Pediatric dermatology*. 2015;32(1):151-2.

102. Liu X, Qu X, Zheng J, Zhang L. Effectiveness and safety of oral propranolol versus other treatments for infantile hemangiomas: a meta-analysis. *PLoS One*. 2015;10(9):e0138100.
103. Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, Bodak N, Hamel-Teillac D, Kupfer-Bessaguet I, et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(5):827-32.
104. Mazereeuw-Hautier J, Hoeger PH, Benlahrech S, Ammour A, Broue P, Vial J, et al. Efficacy of propranolol in hepatic infantile hemangiomas with diffuse neonatal hemangiomatosis. *The Journal of pediatrics*. 2010;157(2):340-2.
105. Novoa M, Baselga E, Beltran S, Giraldo L, Shahbaz A, Pardo-Hernandez H, et al. Interventions for infantile haemangiomas of the skin. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;4(4):CD006545-CD.
106. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-7.
107. Haggstrom AN, Beaumont JL, Lai J-S, Adams DM, Drolet BA, Frieden IJ, et al. Measuring the severity of infantile hemangiomas: instrument development and reliability. *Archives of dermatology*. 2012;148(2):197-202.
108. 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. *Pediatric dermatology*. 2017;34(1):78-83.

## **EKLER**

### **EK 1. BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU**

**Araştırmanın Adı:** Hemanjiomlu çocukların demografik özellikleri, klinik tanı ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

**Sorumlu Araştırmacı:** Prof. Dr. Emel Cabı Ünal

**Araştırmanın Yürütüleceği Yer:** Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Çocuk Hastanesi

Sayın Veli,

Bu form, Ankara Üniversitesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalında hazırlanmış olup hemanjiom (iyi huylu bir damarsal kitle) tanısı alan hastaların ailelerinin özellikleri ve tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için yapılan araştırmanın bilgilendirilmiş gönüllü olur formudur.

#### **GİRİŞ:**

#### **ARAŞTIRMANIN AMACI:**

Çalışmanın amacı,

- Hemanjiom tanısı alan hastaların ve ailelerinin tıbbi geçmişi ile ilgili bilgi alarak, bu kitlenin oluşumunu kolaylaştırabilecek olayları saptamak,
- Uygulanan tedavi yöntemleri, süresi ve tedaviye yanıtlarını birbiri ile kıyaslamaktır.

#### **ÇALIŞMADA YAPILACAKLAR:**

Bu çalışma için çocuğunuzun hastanemiz Çocuk Onkoloji polikliniğinde takibi sırasında size verilen anket ile tıbbi özgeçmiş, kitlenin yapısı, boyutu, uygulanan tedavi süresi, dozu detayları kaydedilecektir. Alınacak öykü içerisinde doğum haftası, doğum kilosu gibi çocuğa ait bilgiler ile aile öyküsünde bilinen hemanjiom olup olmadığı, anne ve babanın hastalıkları, kullandıkları ilaçlar sorgulanacaktır. Haziran 2013 ile Haziran 2018 yılları arasında polikliniğimizde takip edilen 0-18 yaş arasındaki tüm hemanjiom hastalarının ailelerine anketimiz uygulanacaktır.

Bu çalışmada sağlanan tüm bilgiler gizli tutulacak ve sadece araştırmacıların bilgisine sunulacaktır. Bu çalışmadan herhangi bir rapor veya yayın yapılması halinde okuyucuların sizleri tanımasına yol açacak bilgilere yer verilmeyecektir.

### **ÇALIŞMA SİZİN ÇOCUGUNUZA NE YARAR SAĞLAYABİLİR?**

Yapılan çalışma hemanjiom gelişiminde etkili olabilecek durumları anlamamıza ve tedavi şekli, dozu ve süreci hakkında detaylı bilgi edinmemize yardımcı olacaktır. Bu da siz ve sizden sonraki takip etmekte olduğumuz çocukların takip ve tedavisini daha iyi yönlendirebilmemize katkıda bulunacaktır.

### **ÇALIŞMA HAKKINDA SORULAR SORMA VE ÇALIŞMADAN AYRILMA HAKKI:**

Dilediğiniz zaman çalışma ile ilgili sorular sorma hakkına sahipsiniz. İsteddiğiniz zaman bu araştırmadan çocuğunuzu çekme hakkına sahipsiniz. Bu çalışmaya katılım gönüllüdür. Katılmayı reddettiğinizde herhangi bir yaptırım uygulanmaz. Çocuğunuzun bundan sonraki tedavisinde herhangi bir aksaklık da söz konusu olamaz. Çocuğunuzun bulguları çalışma koşullarına uygunluk göstermiyorsa rızanız sorulmadan araştırma harici bırakılabilirsiniz.

### **ÇALIŞMA İLE İLGİLİ MADDİ YÜK:**

Çalışma sırasında size ve bağlı olduğunuz SGK kurumuna ek bir ücret fatura edilmeyecektir.

Herhangi bir sorunuz olduğunda veya araştırmayla ilgili bir rahatsızlık duyduğunuzda suzen\_eda@hotmail.com adresine mail atabilirsiniz.

Yazışma için

Adres:

Dr. Eda Süzen

Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Dikimevi, Ankara

KATILIMCI İSMİ :  
CİNSİYETİ :  
DOĞUM TARİHİ :

Çocuğumun katılımı sorulan klinik çalışmanın amaç ve işlemleri bana açıklanmıştır.

Bu çalışma ile ilgili olası yararlar ve görülmesi mümkün olan herhangi bir risk ve bu çalışmaya bağlı rahatsızlıklar bana bildirildi. Tüm sorularıma yeterince cevap aldım.

Bu çalışmaya katılımın gönüllü olduğunu ve çocuğumu bu çalışmadan istediğim zaman çekebileceğimi ve bunu yaptığımda, çocuğumun doktorundan ileride göreceğim bakım ve ilgiyi etkilemeyeceğini anladım.

Çocuğumla ilgili olan verilere ulaşmaya ve düzeltilmesini istemeye hakkım olduğu bana bildirilmiştir.

Ben, ....., ismi .....  
olan çocuğun velisi/vasisi olarak, bu klinik araştırmada yer almasını gönüllü olarak kabul ediyorum.

ADRES:

TELEFON NUMARASI:

TARİH:

İMZA:

VELİ/VASİ İMZASI:

ONAY ALMA OLAYINI GERÇEKLEŞTİREN KİŞİ:

İSİM:

İMZA:

TARİH:

Aklınıza gelen soruları sormadan ve bu sorulara yeterli yanıt almadan bu formu imzalamayınız.

## EK 2. HASTA ANKET FORMU

Tarih:

Hasta protokol numarası:

**1. Adı Soyadı:**

**2. Doğum tarihi:**

**3. Cinsiyeti:**

☐ K ☐ E

**4. Kaç haftalık doğdu?**

- a) 37 hafta ve üzeri
- b) 34-36+6 hafta arasında
- c) 32-33+6 hafta arasında
- d) 32 haftanın altında

**5. Doğum kilosı:**

- a) 2500 gr üzerinde
- b) 1500-2500gr arasında
- c) 1000-1500gr arasında
- d) 1000gr altında

**6. Gebelik İVF (tüp bebek) yöntemi aracılığıyla mı gerçekleşti?**

☐ Evet ☐ Hayır

**7. Çoğul gebelik mi?**

☐ Evet ..... ☐ Hayır

**8. Anne gebelik sırasında sigara kullandı mı?**

☐ Evet ..... (günde sigara adedi) ☐ Hayır

**9. Gebelik sırasında annede plasental anomali olduğu söylendi mi? (Örn: plasenta previa, plasenta acreata)**

☐ Evet ..... ☐ Hayır

**10. Gebelik sırasında preeklampsi (gebelikte tansiyon, gebelik zehirlenmesi) tanısı aldı mı?**

☐ Evet ☐ Hayır

**11. Anne gebelikte herhangi bir ilaç kullandı mı?**

- a) Yalnızca demir ve vitamin desteği
- b) Clexan: ..... (lütfen doz belirtin)
- c) Diğer ilaç: .....

d) Kullanmadı

**12. Annenin gebeliği sırasında şiddetli kusmaları oldu mu?**

☐ Evet ☐ Hayır

**13. Annenin kaçınıcı gebeliği?**

- a) 1
- b) 2
- c) 3
- d) 4 veya daha fazla

**14. Anne kaç yaşında?**

- a) 35 veya üzeri
- b) 30-34
- c) 24-29
- d) 24'ten daha genç

**15. Anne mesleği: .....**

**16. Annede bilinen hastalık:**

- a) Yok
- b) Var:.....

**17. Baba kaç yaşında?**

- a) 35 veya üzeri
- b) 30-34
- c) 24-29
- d) 24'ten daha genç

**18. Baba mesleği:.....**

**19. Babada bilinen hastalık:**

- a) Yok
- b) Var:.....

**20. Baba sigara kullanımı:**

☐ Evet .....(günde sigara adedi) ☐ Hayır

**21. Anne-baba arası akrabalık:**

- a) Yok
- b) Var: .....

**22. Ailede herhangi biri daha önce hemanjiom tanısı aldı mı?**

- a) Hayır
- b) Evet:.....

**23.Çocuğunuz hemanjiom tanısını kaç yaşındayken aldı?**

- a) Doğumdan hemen sonra
- b) 6 ay -1 yıl arası
- c) 1 yaş- 5 yaş arası
- d) 5 yaş ve üzeri

**24. Hemanjiom yeri:**

- a) Yüz
- b) Gövde
- c) Kollarda/bacaklarda
- d) Diğer:.....

**25.Çocuğunuzun vücudunda kaç adet hemanjiom mevcut?**

- a) 1
- b) 1'den fazla:.....

**26.İlk ortaya çıktığında yaklaşık boyutu (lezyon çapı) neydi?**

- a) 1 cm'den küçük
- b) 1 cm-3 cm arasında
- c) 3 cm'den büyük

**Bundan sonraki sorular tedaviye başlanan veya almakta olan hastalar tarafından cevaplanacaktır:**

**27. Kullanılan ilaç:** ☐ Propranolol (Dideral)  
☐ Timolol (Timolol-Pos)  
☐ Propranolol ve Timolol  
☐ Diğer:.....

**28. Propranolol (Dideral) kullanan hastalarda**

**1. İlaç başlangıç tarihi:.....**

**2. İlaç başlanması sonrası çocuğun kilo takibinde kilo alım geriliği fark ettiniz mi?**

☐ Evet ..... (1 ayda kaç kg alımı oldu?) ☐ Hayır

**Bundan sonraki sorular iyileşme gerçekleşen hastalar tarafından cevaplanacaktır:**

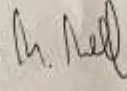
**29. İyileşme sonrası lezyon bölgesinde herhangi bir iz kaldı mı?**

☐ Evet..... (açıklayınız) ☐ Hayır

**30.Tam iyileşme tarihi: .....**

### EK.3. Etik kurul onayı

| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU |                                                                                        |                                                                                                     |                                            |                                       |  |
|---------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|--|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI                       |                                                                                        | Hemanjiomlu çocukların demografik özellikleri, klinik tanı ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi |                                            |                                       |  |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU            |                                                                                        |                                                                                                     |                                            |                                       |  |
| <b>ETİK KURUL BİLGİLERİ</b>                 | ETİK KURULUN ADI                                                                       | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu                                   |                                            |                                       |  |
|                                             | AÇIK ADRESİ:                                                                           | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Morfoloji Binası 06100 Sıhhiye/ANKARA                             |                                            |                                       |  |
|                                             | TELEFON                                                                                | 0312 595 82 27                                                                                      |                                            |                                       |  |
|                                             | FAKS                                                                                   | 0312 310 63 70                                                                                      |                                            |                                       |  |
|                                             | E-POSTA                                                                                | etik@medicine.ankara.edu.tr                                                                         |                                            |                                       |  |
| <b>BAŞVURU BİLGİLERİ</b>                    | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI                                      | Prof.Dr.Emel CABI ÜNAL                                                                              |                                            |                                       |  |
|                                             | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI                                      | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları                                                                       |                                            |                                       |  |
|                                             | KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ                                    | Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı                       |                                            |                                       |  |
|                                             | VARSA İDARI SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI                                                  |                                                                                                     |                                            |                                       |  |
|                                             | DESTEKLEYİCİ                                                                           |                                                                                                     |                                            |                                       |  |
|                                             | 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"/>                   |                                       |  |
|                                             |                                                                                        | Tıbbi cihaz klinik araştırması                                                                      | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |
|                                             |                                                                                        | In vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları                      | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |
|                                             |                                                                                        | İlaç dışı klinik araştırma                                                                          | <input type="checkbox"/>                   |                                       |  |
| Diğer ise belirtiniz: Vaka Raporu/Serisi    |                                                                                        |                                                                                                     |                                            |                                       |  |
| ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER               | TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>                                         | ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>                                                               | ULUSAL <input checked="" type="checkbox"/> | ULUSLARARASI <input type="checkbox"/> |  |

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ  
İmza: 

BİRİŞİK  
A.Ü.T.F. KİMLİK NO: 1234567890  
Aslı GİBİDİR

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.

# KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

|                                  |                                                                                                     |
|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|
| ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI            | Hemanjiomlu çocukların demografik özellikleri, klinik tanı ve tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi |
| VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU |                                                                                                     |

| DEĞERLENDİRİLEN BELGELER            | Belge Adı                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Tarihi                   | Version Numarası | Dili                                                                                              |
|-------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                     | DEĞERLENDİRİLEN BELGELER                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ      |                  |                                                                                                   |
| BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                  | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| OLGU RAPOR FORMU                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                  | Türkçe <input type="checkbox"/> İngilizce <input type="checkbox"/> Diğer <input type="checkbox"/> |
| ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                          |                  | Türkçe <input 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"/> |                  |                                                                                                   |
|                                     | BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <input type="checkbox"/> |                  |                                                                                                   |
|                                     | İLAN                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | <input type="checkbox"/> |                  |                                                                                                   |
|                                     | YILLIK BİLDİRİM                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | <input type="checkbox"/> |                  |                                                                                                   |
|                                     | SONUÇ RAPORU                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | <input type="checkbox"/> |                  |                                                                                                   |
|                                     | GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <input type="checkbox"/> |                  |                                                                                                   |
| KARAR BİLGİLERİ                     | Karar No:21-1414-18                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Tarih:25 Aralık 2018     |                  |                                                                                                   |
|                                     | Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen emsalle gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına ilişkin karar etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. |                          |                  |                                                                                                   |

|                                 |                                                                                                       |
|---------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU |                                                                                                       |
| ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI      | İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu |
| BASKANIN UNVANI / ADI / SOYADI: | Prof.Dr.Mehmet MELLİ                                                                                  |

| Unvanı/Adı/Soyadı          | Uzmanlık Alanı                | Kuruma                                    | Cinsiyet                                                         | Araştırma ile İlgili                                             | Katılım *                                                                   | İmza                 |
|----------------------------|-------------------------------|-------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------|
| Prof.Dr.Mehmet MELLİ       | Farmakoloji                   | A.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>M. Mellî</i>      |
| Prof.Dr.İrfan SOYKAN       | Gastroenteroloji              | A.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>I. Soykan</i>     |
| Prof.Dr.Serdar ÖZTÜRK      | Tıbbi Biyokimya               | A.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>S. Öztürk</i>     |
| Prof.Dr.Lavent YAZICIOĞLU  | Kalp ve Damar Cerrahisi       | A.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>L. Yazıcıoğlu</i> |
| Prof.Dr.Şule ŞENGÜL        | Nefroloji                     | A.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>S. Şengül</i>     |
| Prof.Dr.İsmail İLHAN       | Ruh Sağlığı ve Hastalıkları   | A.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>I. İlhan</i>      |
| Prof.Dr.Şenay EİVRİ        | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | H.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>S. Eivri</i>      |
| Prof.Dr.Zafer ŞENOCAK      | Hukuk                         | A.Ö. Hukuk Fakültesi                      | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>Z. Şenocak</i>    |
| Prof.Dr.İlhan ÇAKIR        | Halk Sağlığı                  | H.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>I. Çakır</i>      |
| Doç.Dr.Derya GÖKMEN        | Biyoistatistik                | A.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>D. Gökmén</i>     |
| Doç.Dr.Selami Koçak TOPRAK | Hematoloji                    | A.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>S. Koçak</i>      |
| Doç.Dr.Pinar HURİ          | Biyoetik ve Etik              | A.Ö. Mühendislik Fakültesi                | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | <i>P. Hürî</i>       |
| Dr.Öğr.Üyesi Nâkır KUTLAY  | Tıbbi Genetik                 | A.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>N. Kutlay</i>     |
| Dr.Öğr.Üyesi Önder İLGİLİ  | Tıp Tarihi ve Etik            | H.Ö. Tıp Fakültesi                        | E <input checked="" type="checkbox"/> K <input type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>O. İlgili</i>     |
| İlhan BERKTAŞ              | Matematik Mühendisliği        | Türkiye Kömür İşletmeleri Genel Müdürlüğü | E <input type="checkbox"/> K <input checked="" type="checkbox"/> | E <input type="checkbox"/> H <input checked="" type="checkbox"/> | E <input checked="" type="checkbox"/> H <input type="checkbox"/>            | <i>I. Berktaş</i>    |

\* Toplamda Belirli

Etik Kurul Başkanının  
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof.Dr.Mehmet MELLİ  
İmza:

*M. Mellî*

Berna İSİK  
A.Ö.T. Tıp Fakültesi Etik Kurulu  
Araştırmacı

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer olmadığı her sayfaya imza atmalıdır.