

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**İNİANTİL HEMANJİOMLU ÇOCUKLARDA TEDAVİ
SIRASINDA TROMBOSİT FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Havva Özüml KOLSUZ

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2022

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

İNİANTİL HEMANJİOMLU ÇOCUKLARDA TEDAVİ
SIRASINDA TROMBOSİT FONKSİYONLARININ
DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Havva Özüml Kolsuz

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŐMANI

Doç. Dr. Zeynep Canan ÖZDEMİR

Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma
Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından TTU-2022-2496 no'lu
proje kapsamında desteklenmiştir.

ESKİŞEHİR

2022

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Havva Özüm KOLSUZ'a ait "İnfanfil Hemanjiomlu Çocuklarda Tedavi Sırasında Trombosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi" adlı çalışma jürimiz tarafından Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Prof. Dr. Özcan BÖR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Zeynep Canan ÖZDEMİR
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Üye Doç. Dr. Ersin TÖRET
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun.....
Tarih veSayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Atilla Özcan ÖZDEMİR
Dekan V.

TEŞEKKÜR

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı'nda yapmış olduğum uzmanlık eğitimim sürecinde ilk olarak bilgisini, desteğini, zamanını benden hiç esirgemeyen, tezimin hazırlanması sırasındaki emek ve katkılarından dolayı danışman hocam Doç. Dr. Zeynep Canan ÖZDEMİR'e, bilgi ve deneyimleri ile yoluma ışık tutan tüm sayın hocalarıma teşekkür eder, saygılarımı sunarım. Bu çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından desteklenmiştir, teşekkürlerimi sunarım.



ÖZET

Kolsuz, H.Ö. İnfantil Hemanjiomlu Çocuklarda Tedavi Sırasında Trombosit Fonksiyonlarının Değerlendirilmesi. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2022. İnfantil hemanjiom (İH) olgunlaşmamış endotel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize olan, çocuklarda en sık görülen iyi huylu vasküler tümörlerdir. İH'lerin çoğu spontan olarak iyileşir fakat organ disfonksiyonuna veya kozmetik deformiteye neden olanlar tedavi gerektirir. Diğer tedavi yöntemlerine göre oral beta blokerler ile tedavi yanıtı daha iyidir. Yan etkiler çok sık olmasa da beta blokerlerin trombositlerin agregasyon yanıtında azalmaya sebep olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada, İH'li çocuklarda propranolol tedavisi sırasında trombosit agregasyon testindeki değişiklikler araştırılmıştır. Çalışmaya propranolol tedavisi başlanan 20 İH tanılı çocuk ile 20 sağlıklı çocuk alındı. Hastaların %40'ı prematüre olup doğum haftası 27 ile 36 hafta arasında idi. Tüm hastalara propranolol 1mg/kg/gün, 2 dozda verildi. Hastaların yaşları, cinsiyetleri ve doğum haftaları kayıt edildi. Tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında hemanjiom boyutu, görünüm özellikleri, kan sayımı, biyokimya parametreleri ve trombosit agregasyon testi parametreleri karşılaştırıldı. Trombosit agregasyon testi ışık transmisyon agregometri metodu ile çalışıldı. Tedavi sonrası 1. ayda hemanjiom boyutlarında belirgin gerileme olduğu saptandı ($P<0.05$). Tüm hemanjiomların %26,1'inde renginde açılma, ciltten kabarıklık olan 19 hemanjiomun %68,4'ünün kabarıklığında azalma oldu. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1 ay ile kontrol grubunun kan sayımı, biyokimya ve trombosit agregasyon parametreleri arasında farklılık bulunmadı ($P>0,05$). Çalışmamız, İH'li çocuklarda 1 mg/kg/gün dozunda verilen propranololün 1 aylık tedavi sonunda hemanjiomların boyutunda küçülme sağladığını ve trombosit agregasyon yanıtlarında değişikliğe neden olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: İnfantil hemanjiom, propranolol, trombosit agregasyon testi, beta bloker

Destekleyen Kurum: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi

ABSTRACT

Kolsuz, H.Ö. Evaluation of Platelet Functions During Treatment in Children with Infantile Hemangioma. Eskisehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Child Health and Diseases in Medicine Thesis, Eskisehir, 2022

Infantile hemangioma (IH) is the most common benign vascular tumor in children, characterized by proliferation of immature endothelial cells. Most IHs resolve spontaneously, but those that cause organ dysfunction or cosmetic deformity require treatment. Treatment response with oral beta-blockers is better than other treatment methods. Although side effects are not very common, it has been shown that beta-blockers cause a decrease in the aggregation response of platelets. In this study, changes in platelet aggregation test were investigated during propranolol treatment in children with IH. Twenty healthy children and 20 children with a diagnosis of IH who were started on propranolol treatment were included in the study. All patients were given propranolol 1mg/kg/day in 2 doses. Age, gender and week of birth of the patients were recorded. Forty hundred percent of the patients were premature and the week of delivery was between 27 and 36 weeks. Hemangioma size, appearance features, blood count, biochemistry parameters and platelet aggregation test parameters were compared before treatment and at the first month of treatment. Platelet aggregation parameters were determined by light transmission aggregometry method. Significant regression in hemangioma dimensions was detected in the 1st month after treatment ($P<0.05$). There was lightening in color in 26.1% of all hemangiomas, and a decrease in swelling in 68.4% of 19 hemangiomas that were raised from the skin. There was no difference between the blood count, biochemistry and platelet aggregation parameters of the patient group before and 1 month after treatment and the control group ($P>0.05$). In our study, children with IH given 1 mg/kg/day propranolol; showed that propranolol was effective in response to treatment even after 1 month of treatment and there was no change in platelet aggregation responses.

Key Words: Infantile hemangioma, propranolol, platelet aggregation test, beta blocker

Supported by: Eskisehir Osmangazi University Scientific Research Projects
Coordination Unit

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	III
TEŞEKKÜR	IV
ÖZET	V
ABSTRACT	VI
İÇİNDEKİLER	VII
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	X
ŞEKİLLER DİZİNİ	XIII
TABLolar DİZİNİ	XIV
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Vasküler Anomaliler	2
2.2. Hemanjiom	4
2.2.1. Konjenital Hemanjiomlar	5
2.2.2. İnfantil Hemanjiomlar	5
2.3. Epidemiyoloji	9
2.4. Patofizyoloji	10
2.5. Klinik Seyir	12
2.6. Komplikasyonlar	13
2.7. Tedavi Endikasyonları	13
2.8. Ayırıcı Tanı	14
2.9. Tedavi Yaklaşımı	15
2.10. Beta Blokerler	16
2.11. Propranolol'ün Etki Mekanizması	19
2.12. Propranolol'ün Hemanjiom Üzerindeki Etkileri	21

2.13. Propranolol'ün Trombosit Üzerindeki Etkileri	24
2.14. İnfantil Hemanjiom Tedavisinde Propranolol Dozajlama	26
2.15. Propranolol Yan Etkileri	27
2.16. Diğer Medikal Tedaviler	28
2.17. Trombositler	31
2.18. Trombosit Fonksiyonları ve Primer Hemostaz	32
2.19. Trombosit Agregasyonunun Tarihçesi	34
2.20. Trombosit Agregasyon Mekanizması	35
2.21. Trombosit Agregasyon Testi	38
2.22. Trombosit Agonistleri	39
2.23. Trombosit Fonksiyon Testleri	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	47
3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı	47
3.2. Etik Kurul Onayı	47
3.3. Türkiye İlaç Ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Onayı	47
3.4. Araştırma Bütçesi, Yeri ve Zamanı	47
3.5. Hastaların Çalışmaya Alınması ve Verilerin Toplanması	48
3.6. Laboratuvar Analizleri	49
3.7. Işık Transmisyon Agregometresi	50
3.8. İstatistiksel Yöntem	53
4. BULGULAR	54
4.1. Hemanjiom Özellikleri İlgili Genel Bilgiler	56
4.2. Kabarıklık ile Renk Değişikliğinin Tedavi Öncesi ve Sonrasına Göre Karşılaştırması	56
4.3. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi Tedavi Sonrası 1.Ay ve Kontrol Grubunun Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırması	57

4.4. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi Tedavi Sonrası 1.Ay ve Kontrol Grubunun Trombosit Agregasyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırması	59
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	68
KAYNAKLAR	70



SİMGELER VE KISALTMALAR

AA:	Araşidonik asit
ACE:	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ADP:	Adenozin difosfat
ALT:	Alanin aminotransferaz
ANS:	Absolü nötrofil sayısı
AST:	Aspartat aminotransferaz
ATII:	Anjiotensin 2
AKS:	Akut koroner sendrom
bFGF:	Temel fibroblast büyüme faktörü
BUN:	Kan üre nitrojeni
cAMP:	Siklik adenozin monofosfat
cGMP:	Siklik guanozin monofosfat
CO ₂ :	Karbon dioksit
COX:	Siklooksijenaz enzimi
DAG:	Diaçil gliserol
EDTA:	Etilendiamin tetraasetik asitli
EPI:	Epinefrin
ERK:	Hücre dışı sinyal bağımlı kinaz
GLUT-1:	Glukoz transport proteini tip 1
GP:	Glikoprotein
G _s :	G proteini

Hb:	Hemoglobin
hGH:	İnsan büyüme hormonu
HIF-1a:	Hipoksi ile indüklenebilen faktör-1a
İH:	İnfantil hemanjiom
İİA:	Işık iletim agregometresi
İGF-2:	İnsülin benzeri büyüme faktörü-2
İP3:	İnositol trifosfat
ISSVA:	Modifiye Uluslararası Vasküler Anomaliler Çalışması Derneği
İBİ:	İntralezyoner bleomisin injeksiyonu
KH:	Konjenital hemanjiom
KM:	Kapiller malformasyon
KMP:	Kasabach-Merritt fenomeni
KOL:	Kollajen
MAPK:	Mitojenle aktive olan protein kinaz
MMP:	Matris metalloproteazları
MRA:	Manyetik rezonans anjiyografi
MRG:	Manyetik rezonans görüntüleme
NO:	Nitrik oksit
PAF:	Trombosit active edici faktör
PAR1:	Proteazla aktive olan reseptör 1
PAR4:	Proteazla active olan reseptör 4
PKA:	Protein kinaz A

PKG:	Protein kinaz G
PLC β :	Fosfolipaz C β
PLC γ :	Fosfolipaz C γ
Plt:	Trombosit
RAS:	Retiküler active edici sistem
RİS:	Ristosetin
ROP:	Prematüre retinopatisi
ROTEG:	Modifiye tromboelastogram
TEG:	Konvansiyonel tromboelastogram
TFP:	Trombositten fakir plazma
TGF- β :	Dönüştürücü büyüme faktörü - β
TIMP:	Metalloproteazların doku inhibitörü
TİTCK:	Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu
TXA2:	Tromboksan A2
TXB2:	Tromboksan B2
TZP:	Trombositten zengin plazma
US:	Ultrason görüntüleme
VEGF:	Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VM:	Vasküler Malformasyon
vWF:	von Willebrand faktör
WBC:	Lökosit

ŞEKİLLER

	Sayfa
2.1. Yüksek riskli hemanjiomların şematik gösterimi	6
2.2. Hemanjiom resimleri	7
2.3. Hemanjiom resimleri	8
2.4. İnfantil hemanjiomun proliferasyon ve involüsyon evresi	12
2.5. β adrenoreseptörlerin vücuttaki etkileri	21
2.6. Beta bloker tedavinin hemanjiom üzerindeki etkilediği yolaklar	23
2.7. Primer hemostaz basamakları	33
2.8. Trombositlerin disk şeklinden küme haline geçişi	37
2.9. Işık transmisyon agregometresinin çalışma prensibi	44
3.1. Trombosit agregasyon fonksiyonu testi sırasında elde edilen agregasyon eğrileri	50
3.2. 5 $\mu\text{mol/L}$ ADP ile uyarılmış platelet agregasyon eğrisi	51
3.2. 7,5 $\mu\text{mol/L}$ ADP eklendiğinde birleşik şekilde görülen birincil ve ikincil agregasyon eğrisi	51
3.3. Trombosit agregasyon eğrisi bölümleri	52
3.4. Agregasyon testinde değerlendirilen parametrelerin grafikte gösterimi	53

TABLULAR

	Sayfa
2.1. Modifiye Uluslararası Vasküler Anomaliler Çalışması Derneği tarafından yapılan vasküler anomaliler sınıflandırılması	3
2.2. İnfantil hemanjiomda tedavi endikasyonları	14
2.3. Propranolol'ün kılavuzlardaki önerilen tedavi dozu	27
3.1. Hasta grubunda sorgulanan yan etkiler	49
4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı ile hasta grubunun tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay hemanjiom boyutu ve kan sayımı değerlerinin karşılaştırması	55
4.2. Hemanjiomların tedavi öncesi ve sonrası görünüm özellikleri	56
4.3. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay ile kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırması	58
4.4. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay ile kontrol grubunun trombosit agregasyon parametrelerinin karşılaştırılması	60

1. GİRİŞ

İnfantil hemanjiomlar (İH) , çocukluk çağının en sık görülen iyi huylu vasküler tümörleridir. Vaskülogenez ve anjiyogenezin disregülasyonunun sonucu olarak gelişir. Çoğunluğu tedavi olmaksızın kendiliğinden iyileşir, ancak hastaların yaklaşık olarak %12'sinde komplikasyonlar (kalp yetmezliği, solunum sıkıntısı, görsel obstrüksiyon, ambliyopi veya beslenme güçlükleri, ülserasyon ve özellikle yüzde ciddi anatomik bozukluklar) nedeni ile tedavi gerekir (1,2).

İH tedavisinde steroidler, intralezyoner tedaviler gibi (3) birçok farklı tedavi şekli denenirken beta blokerlerin tesadüfen kullanılışı ve tedaviye yanıt alınması ile birlikte, bu tedavinin etkinliği ve yan etkileri üzerine çalışmalar hız kazanmıştır. Beta blokerlerin etki mekanizması net olarak bilinmemekle birlikte, hemanjioma kan akışını azaltan vazokonstriksiyona neden olduğuna (4), hipoksi ile indüklenen faktör-1 α (HIF-1 α) ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) yoluyla anjiyogenez baskıladığına, kapiller endotel hücrelerinin apoptozunu indüklediğine inanılmaktadır (1,5,6). Terapötik etki muhtemelen bu yolların kombinasyon ile ortaya çıkmaktadır. İnsan trombositlerindeki β -adrenerjik reseptör esas olarak β 2 alt tipidir ve yalnızca seçici olmayan beta blokerler tarafından inhibe edilir (7,8). β -adrenerjik reseptörler trombositlerde bulunduğu için beta blokerler (propranolol, sotalol, atenolol gibi), trombosit agregasyonunu doğrudan etkileyebilirler. Seçici olmayan beta blokerlerin hipertansif erişkinlerde trombosit fonksiyonlarını önemli ölçüde etkilediği ortaya konmuştur (9). Ancak çocuklardaki etkisi bilinmemektedir.

İH'li çocuklarda takip ve tedavi konusundaki farkındalığın artması, bu ilaçların artan kullanımını çeşitli durumlarda ve özellikle operasyon ihtiyacı olan hemostaz üzerindeki etkisinin bilinmesi zorunlu hale getirmektedir. Çalışmamızın amacı, İH tanısı konulan ve seçici olmayan bir beta bloker olan propranolol tedavisi başlanan çocuklarda tedavi öncesi ve tedavinin birinci ayındaki trombosit fonksiyonlarındaki değişikliklerin araştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Vasküler Anomaliler

Vasküler anomaliler; ciltteki küçük lekelerden, büyük ve hayati önemi olan tümörlere kadar farklı çeşitlilikteki oluşumlardır. Bu oluşumların doğru yönetilmesi, doğru tanı ve tedavi yöntemi belirlenmesi açısından gruplandırılması ve isimlendirilmesi önem taşımaktadır (10). Vasküler tümörlerin ve malformasyonların sınıflandırması ilk olarak 1982'de Mulliken ve Glowacki tarafından yapılmış olmasına rağmen, hemanjiyom ve vasküler malformasyon terimlerinin rastgele ve birbirinin yerine yanlış kullanımı nedeniyle isimlendirmedeki karışıklık devam etmektedir (11). Modifiye Uluslararası Vasküler Anomaliler Çalışması Derneği (ISSVA) tarafından yapılan sınıflandırma, bu karışıklığı netleştiren ve günümüzde anjiogenik tümörler ile malformasyonları ayırarak isimlendiren bir kılavuz niteliğindedir. Vasküler anomalilerin sınıflandırması tablo 2.1.'de gösterilmiştir (12).

Tümörler, anormal endotelial ve diğer vasküler hücrelerin çoğalması ve hiperplazisinin neden olduğu vasküler neoplazmlar iken, malformasyonlar, kapiller, lenfatik, venöz ve arteriyel damar oluşumundan meydana gelen konjenital gelişimsel bozukluklar olarak tanımlanır. Tümörler atmış mitoz (endotelial döngü) özelliği gösterirken, malformasyonlarda bu özellik yoktur (13).

Vasküler tümörler iyi huylu, sınırdan veya kötü huylu olarak sınıflandırılır. İyi huylu vasküler tümörler arasında infantil hemanjiomlar (İH), konjenital hemanjiomlar (KH), kümelenmiş hemanjiom, içsi hücreli hemanjiyom, epitelooid hemanjiyom ve piyojenik granülom (lobüler kapiller hemanjiom) bulunur. Sınırdan vasküler tümörler arasında Kaposiform hemanjiyoendotelioyoma, diğer hemanjiyoendotelioyomalar ve Kaposi sarkomu bulunur. Malign vasküler tümörler arasında anjiyosarkom ve epitelooid hemanjiyoendotelioyoma bulunur (13).

Vasküler malformasyonlar (VM), büyük damarların basit veya kombine vasküler malformasyonları ve diğer anomalilerle ilişkili vasküler malformasyonlar olarak sınıflandırılır. Basit VM'ler, kan akımına bağlı olarak yavaş kan akışı (kapiller, lenfatik, venöz) ve hızlı (arteriyel, arteiyo-venöz) olarak alt gruplara ayrılır. VM'ler

Tablo 2.1. Modifiye Uluslararası Vasküler Anomaliler Çalışması Derneği tarafından yapılan vasküler anomaliler sınıflandırması ⁽¹²⁾

Vasküler Anomaliler				
Vasküler Tümörler	Vasküler Malformasyonlar			
1) İyi huylu tümörler	Basit malformasyonlar	Komplike malformasyonlar	Büyük damar birlikteliği olan malformasyonlar	Ek anomalilerle birlikteliği olan malformasyonlar
<ul style="list-style-type: none"> • İnfantil hemanjiom • Konjenital hemanjiom ✓ RICH ✓ NICH ✓ PICH • Püsküllü anjiom • İğ hücreli hemanjiom • Epiteloid hemanjiom • Piyojenik granülom (lobuler kapiller İH) 	<ul style="list-style-type: none"> • Düşük akışlı ✓ Kapiller malformasyonlar ✓ Lenfatik malformasyonlar ✓ Venöz malformasyonlar • Yüksek akışlı ✓ Arteriyovenöz malformasyonlar ✓ Arteriyovenöz fistüller 	<ul style="list-style-type: none"> • Kapiller-venöz malformasyonlar • Kapiller-lenfatik malformasyonlar • Kapiller-venöz-lenfatik malformasyonlar • Lenfatik-venöz malformasyonlar 	<ul style="list-style-type: none"> • Kaynağı ✓ Arter ✓ Ven ✓ Lenfatik • Anomali tipi ✓ Sayısal ✓ Embriyonik köken ✓ Kapak tutulumu ✓ Çapı ✓ Darlık ✓ Ektazi ✓ Anevrizma ✓ Diğer damarlarla olan birlikteliği 	<ul style="list-style-type: none"> • Klippel-Trenaunay Sendromu • Parkes Weber sendromu • Servelle Martorell Sendromu • Sturge-Weber sendromu • Maffucci sendromu • Proteus sendromu • Bannayan-Riley-Ruvalcaba Sendromu • Makrosefali-Kapiller malformasyonların birlikteliği • CLAPO sendromu (alt dudak kapiller malformasyonlar + boyun lenfatik malformasyonlar + asimetri + kısmi/genel aşırı büyüme)
2) Lokal agresif veya sınırda tümörler				
<ul style="list-style-type: none"> • Kaposiform hemanjiendoendotelyoma • Diğer hemanjiendoendotelyomalar • Kaposi sarkomu 				
3) Kötü huylu tümörler				
<ul style="list-style-type: none"> • Anjiosarkom • Epiteloid hemanjiendoendotelyoma 				

RICH: Hızlı gerileme gösteren kapiller hemanjiom, NICH: Gerileme göstermeyen kapiller hemanjiom, PICH: Kısmi gerileme gösteren kapiller hemanjiom.

trombositopeni ve/veya tüketim koagülopatisi gibi hematolojik bozukluklarla ilişkili olabilir ve bunlardan bazıları hayatı tehdit eden Kasabach-Merritt fenomenine (KMP) neden olur. Bu fenomen hızla büyüyen hemanjiom, trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve akut veya kronik tüketim koagülopatisinin D-dimer yükselmesi ile kombinasyonudur. İH'lerden ziyade tufted anjiom veya kaposiform hemanjioendotelyoma KMP'ye neden olur ve acil sevk gerektirir (13).

2.2.Hemanjiom

Hemanjiom kelimesi eski yunan dilinde kan anlamındaki “haima” ve damar anlamındaki “angeion” ve tümör anlamındaki “oma” kelimelerinin birleşmesiyle oluşturulmuştur (14).

Halk arasında “çilek nevusları” olarak anılan bu lezyonlar yüzyıllardır tanınmasına rağmen, ilk kez 1930'lu yıllarda Lister tarafından tanımlanmıştır (2,15). 1980'den önce, hemanjiomlar da dahil olmak üzere vasküler doğum lekelerini tanımlamak için kullanılan isimlendirme, hem tek tip olarak kabul edilen bir sınıflandırma hem de net bir sınıflandırma olmaması nedeniyle kafa karıştırıcıydı. Literatürde ilk kez Mulliken and Glowacki tarafından 1982 yılında diğer konjenital vasküler malformasyonlardan ayrı bir oluşum olarak tanımlanmıştır (2,16).

Sıklıkla doğuştan ya da infant döneminde olduğu görülen ve okul çağı sürecine kadar kaybolan bu lezyonlara, kapiller hemanjiomlar, juvenil hemanjiomlar, hemanjioblastomlar, iyi huylu hemanjioendotelyomalar ve hipertrofik hemanjiomlar dahil birçok isim verilmiştir. Daha yakın zamanda, araştırmacılar bu lezyonları İH olarak adlandırmışlardır (17).

Hemanjiomlar endotel hücre hiperplazisi ile büyürler ve gerçek neoplazmalar değildirler. Embriyogenez ve vaskülogenezdeki işlev bozukluğunun neden olduğu vasküler morfogenezin lokalize kusurları olan vasküler malformasyonlardan ayırt edilmelidirler. Temel olarak konjenital hemanjiomlar ve infantil hemanjiomlar olarak iki başlıkta incelenir (13).

2.2.1. Konjenital Hemanjiomlar

Konjenital hemanjiomlar klinik olarak doğumda tam gelişmiş lezyonlar olarak mevcuttur. Yaşamın ilk yılında hızla involüsyona uğrayabileceği gibi hiçbir zaman involüsyon göstermeyebilirler. Bu lezyonlar proliferatif bir faz göstermezler ve doğumdan sonra büyümeyebilirler. İH'lerin aksine glukoz transport proteini tip 1 (GLUT-1) ihtiva etmeyen, nadir görülen iyi huylu vasküler tümörlerdir (13). İnvölüsyon derecesine göre hızlı gerileyen ve gerileme göstermeyen KH'ler olarak iki grupta incelenirler (11). Hızlı ilerleyen KH'ler, diğer KH'lere göre daha kısa sürede involüsyon evresine girer ve ortalama 12-18 aylıkken geride fibroyağlı kalıntı doku bırakır. Gerileme göstermeyen KH'ler bir involüsyon evresi göstermez, daha ziyade sabit kalırlar veya çocukla orantılı olarak büyürler. Bazı KH'ler ise belirli bir noktaya kadar küçülür, sonra boyutu sabit kalır. Bunlar kısmi involüsyon gösteren KH'ler olarak bilinir. Hızlı ilerleyen KH'ler doğumda vücutta yaygındır ve İH'ler gibi tedavi edilirken gerileme göstermeyen ve kısmi gerileme gösteren KH'ler tedavi edilmez ve cerrahi olarak çıkartılır (13).

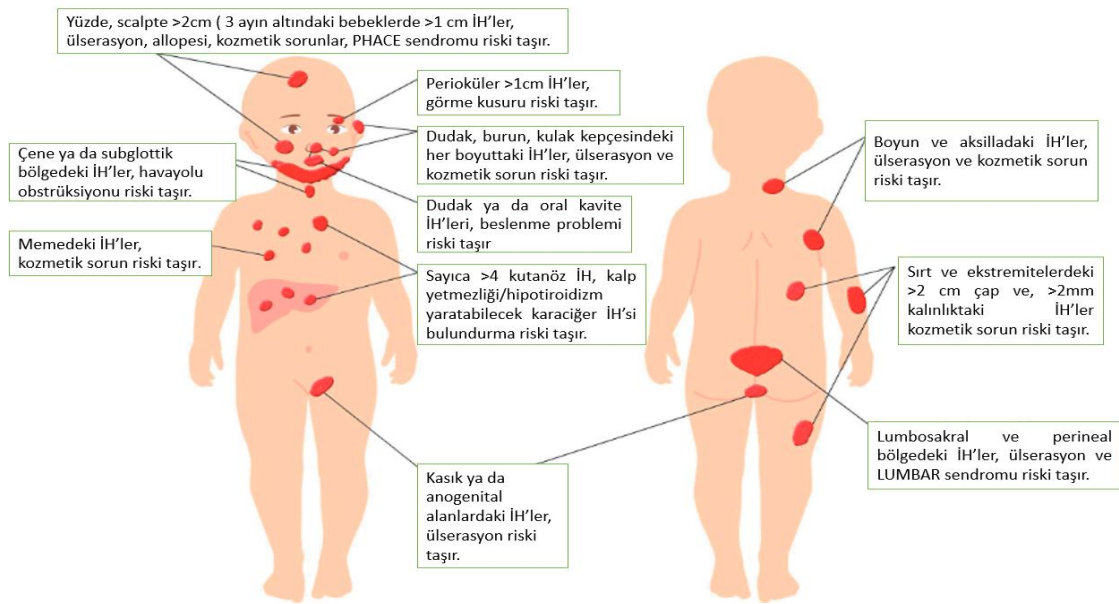
2.2.2. İnfantil Hemanjiomlar

İnfantil hemanjiomlar geleneksel olarak olgunlaşmamış endotel hücrelerinin proliferasyonu ile karakterize olan bir mikrovasküler tümör olarak kabul edilmiştir. Aktif anjiyogenez ve endotelyal hücre proliferasyonu ve ardından yavaş regresyon veya involüsyon ile karakterizedir (4). Çocuklarda görülen hem en yaygın iyi huylu vasküler tümör, hem de en yaygın görülen yumuşak doku tümörüdür. Çoğunluğu müdahale olmaksızın regrese olsa da bir kısmına medikal tedavi gerekmektedir (1,18).

İnfantil hemanjiomlar; yaşamın ilk 8 haftasında bir renk değişikliği veya telenjektazi alanı olarak ortaya çıkar. Lezyon, erken çocukluk döneminde hızlı bir büyüme ile kabarık, parlak kırmızı bir tümöre dönüşür. Ortalama olarak 5 yaşından sonra gerilemeye başlayarak 9 yaşına kadar kaybolur. İH'ler tutulum şekli olarak; fokal, segmental ve tanımlanmamış olarak ya da lezyonun derinliğine göre yüzeysel, derin ve karma lezyonlar olarak gruplandırılabilir. Fokal İH'ler, embriyolojik füzyon alanında meydana gelme eğiliminde olan lokalize kabarık tümör benzeri lezyon olarak görünen en yaygın varyanttır. Segmental İH'ler, yaygın dağılım gösteren düz plak

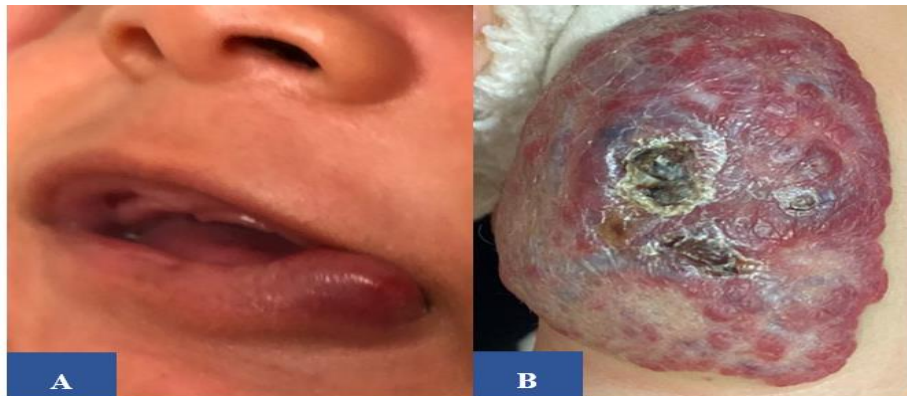
benzeri daha büyük lezyonlardır ve karma İH'ler hem fokal hem de segmental İH'lerin özelliklerini gösterir (11).

İnfanıl hemajiomların yönetimi için Amerikan Pediatri Akademisi tarafından, ilk kez 2019'da klinik uygulama kılavuzu yayınlanmıştır. Bu kılavuz, çocuk doktorlarının ve diğer birinci basamak klinisyenlerin, İH'li bebeklerin yaşamın ilk birkaç haftasında ve ilk aylarında hemanjiomun büyüme hızı ve oluşabilecek komplikasyonlar açısından sıklıkla izlenmesini ve ebeveynlerin klinik seyir hakkında bilgilendirilmesini önermektedir. Hayatı tehdit eden komplikasyonları olan, fonksiyonel bozukluklara sebep olan, ülserasyon barındıran, diğer organlarla ilgili yapısal anomalilere ve şekil bozukluklarına sebep olan hemanjiomların yüksek riskli İH'ler olarak kabul edilmesini ve 1 aylıktan itibaren İH uzmanlarına yönlendirilmesini önermektedir. Yüksek riskli hemanjiomlar şekil 2.1'de gösterilmiştir. Ayrıca İH tanısı kesinleştirilemediğinde ve diğer vasküler tümörlerden ya da vasküler malformasyonlardan ayırt edilmesini gerektirdiğinde İH uzmanlarına sevk edilmesi önerilir. Fizik muayene ile ayırıcı tanısı netleştirilemeyen lezyonlarda, İH tanısını koymak ve tedavi yanıtlarını değerlendirmek amaçlı doppler ultrasonografi (US), manyetik rezonans görüntüleme (MRG) yapılmalıdır. İH'ler genellikle pediatrik hematolog-onkologlar tarafından pediatrik kardiyologlar, radyologlar, dermatologlar ve plastik cerrahların işbirliği ile tedavi edilir (13,19,20).



Şekil 2.1. Yüksek riskli hemanjiomların şematik gösterimi (19)

Hayatı tehdit eden komplikasyonları olan İH'ler arasında subglottik hemanjiomlar gibi obstrüktif hava yolu hemanjiomları, yüksek debili konjestif kalp yetmezliği ve hipotiroidizm ile ilişkili hepatik İH'ler ve ülsere İH'lerden kaynaklanan bol kanama yer alır. Subglottik hemanjiomlar ortalama 4 aylıkken teşhis edilir ve hastalar ilerleyici bifazik stridor, havlama tarzında öksürük ve nefes darlığı ile başvururlar. Konjenital laringeal stridor veya enfeksiyöz krup tanıları ile yanlış teşhis konularak takip edilebilirler. Subglottik hemanjiomların yaklaşık %50'sinde kutanöz hemanjiyom vardır. Alt yüzün segmental İH'leri, ön boyun ve oral veya faringeal mukozal İH'ler, obstrüktif hava yolu hemanjiomları için risk faktörleridir. Hepatik hemanjiomlar fokal, multifokal veya diffüz tiplerde bulunur. Hepatik İH'ler genellikle multifokal veya diffüz hepatik dağılım olarak ortaya çıkarken konjenital hepatik hemanjiomlar fokal hepatik lezyon olarak ortaya çıkar. Çoklu İH'ler genellikle asemptomatiktir, ancak bazıları yüksek debili kalp yetmezliğine neden olan yüksek akışlı makrovasküler şant ile ilişkilidir. Diffüz hepatik İH'ler nadirdir ancak renal ven kompresyonu nedeniyle böbrek yetmezliğine neden olan abdominal kompartman sendromuna yol açan şiddetli hepatomegaliye neden olabilirler. Çoklu veya yaygın hepatik İH vakalarında, İH dokusunda tip 3 iyodotironin deiyodinaz tarafından tiroid hormonlarının inaktivasyonuna bağlı olarak hipotiroidizm oluşabilir, bu nedenle tiroid fonksiyon testi gereklidir. Hepatik İH'ler genellikle sayıca 5'ten fazla multifokal kutanöz İH ile ilişkilidir (13). Bilim Dalı'mızın arşivinden elde ettiğimiz hemanjiomların görüntüleri şekil 2.2. ve şekil 2.3.'te gösterilmiştir.



Şekil 2.2. A) Alt dudakta yer alan bir infantil hemanjiom B) Ön kolda yer alan ülsere bir infantil hemanjiom (ESOGÜ Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi)



Şekil 2.3. C) Sağ gluteal bölgeden başlayıp uyluk, bacak ve ayak boyunca devam eden yüzeysel konjenital hemanjiom. D) Ön kolda 2x3 cm boyutta yüzeysel kapiller hemanjiom. E) Sağ meme üstünde 3x3 cm boyutunda ciltten kabarık kavernöz hemanjiom. F) Sağ bacakta 4x3 cm boyutunda ciltten kabarık derin hemanjiom.

(ESOGÜ Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi)

2.3. Epidemiyoloji

İnflamatuvar hemanjiomların çok sık görüldüğü yaygın olarak kabul edilmektedir ve birçok derleme makalesi ortalama %10'luk bir insidanstan söz edilmektedir. Yapılan birçok çalışmada insidansı %3-10 arasında saptansa da net insidansı hala bilinmemektedir. 2016 yılında yayınlanan bir çalışmanın 30 yılı kapsayan verilerine göre hemanjiom insidansı %1.64 olmakla birlikte, kız cinsiyette bu oran %2.2, erkek cinsiyette %1.1 saptanmıştır. İnsidansın yıllara göre dağılımında; her dekatta bir önceki dekata göre bir artış görülmekle birlikte bu artışın düşük doğum yaşı, düşük doğum ağırlığı ve gebelik komplikasyonlarındaki artışa bağlı olabileceği öngörülmüştür (5).

İki bin on dört yılında yapılan prospektif bir çalışmada ise 2 yıl boyunca 594 yenidoğan bebeğin %13,4'ünde hemanjiom saptanmıştır. 9 aylık oluncaya kadar takip edilen bebeklerdeki hemanjiomların %9'unun doğumda, %38'inin yaşamın ilk aylarında, %53'ünün ise 1. ile 3. ayları arasında olduğu gözlenmiştir. 9 ay içinde iyileşme gösterenler ve yeni oluşan hemanjiomlar dahil edildiğinde genel insidansın %4,5 olduğu, hemanjiom görülme sıklığının kadın cinsiyette (%55) ağırlıkta olduğu hesaplanmıştır (6).

Tüm ırklarda görülebilmesine rağmen, beyaz ırktan bebeklerde daha sık, Afrika veya Asya kökenli bebeklerde daha az yaygındır. Amerika Birleşik Devletleri'nde yapılan prospektif bir kohort çalışmasında, 1058 hastadaki veriler, hastaların %68.9'unun Kafkasyalı, %14.4'ünün Hispanik ve %2.8'inin Afrikalı-Amerikalı olduğunu ortaya koymuştur. Yine bu çalışmada prematüre bebeklerde ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde İH insidansı önemli ölçüde daha yüksek olduğu gösterilmiştir (21).

Kadın cinsiyet, beyaz ırk, erken doğum, düşük doğum ağırlığı ve çoğul gebelik, İH'nin gelişimi ile bağlantılıdır. İlk trimesterde maternal vajinal kanama, progesteron kullanımının yanı sıra preeklampsi, ileri anne yaşı, plasenta previa ve in vitro fertilizasyon kullanımı dahil olmak üzere çeşitli antenatal ilişkiler İH risk faktörleri olarak tanımlanmıştır (16). Burns ve ark. (21)'inin yaptığı yakın tarihli bir çalışma, monozigotik ve dizigotik ikiz çiftlerinde İH insidansının istatistiksel olarak farklılık

göstermediğini göstermiştir. İH sıklıkla sporadik olmakla birlikte ailesel İH vakası da bildirilmiştir.

2.4. Patofizyoloji

İnfantil hemanjiomun oluşumunda birden fazla mekanizmanın ayrı yollardan ya da eş zamanlı fonksiyone olduğu konusunda birden fazla teori bulunmaktadır. Bu teoriler arasında embriyonik hücrelerin düzensiz farklılaşması, kontrolsüz vaskülogenez ve anjiogenez bulunmaktadır. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada hipoksinin anjiogenez ve vaskülogenezin başlatıcı faktörü olduğu görülmüştür. Proliferasyon fazındaki hücresel çoğalmanın, hipoksik dokunun oksijenlenmesini arttırmaya yönelik homeostatik bir kompensasyon olduğu öne sürülmüştür (6,22). 1993 yılında hemanjiom içindeki ilkel embriyonik hücrelerin endotelial hücrelere farklılaşabildiği, 2008 yılında İH'nin mezenkimal hücrelerin proliferasyon fazı ile büyüdüğü, anti-CD133 ile işaretlenerek gösterilmiştir (23). Hemanjiom içinde bulunan CD133+ hücreler hemanjiomun %0,1 ila %1'ini oluşturur, farklılaşma ve yenilenme özelliği olduğu için hemanjiomun kök hücreleri olarak tanımlanabilir. Bu kök hücrelerden oluşan vaskülogenezde GLUT-1 ihtiva eden monosit türevli endotel benzeri hücreler bulunmaktadır (5). Bu hücreler üzerindeki GLUT-1 proteini sentezinin hipoksi tarafından tetiklendiği gösterilmiş olup, yazarlar erken bir hipoksik hasarın, hemanjiom içindeki GLUT-1 seviyesini arttırdığını ve bu artan ekspresyonun lezyonun proliferasyonuna katkıda bulunduğu düşünülmüştür (22,24). GLUT-1 normal olarak eritrositlerde, beyin hücrelerinde ve placentada bulunur. Deri ve deri altı dokuda bulunmamaktadır. GLUT-1'in diğer tüm vasküler malformasyonlarla karşılaştırıldığında yalnızca hemanjiomlarda bulunması, hemanjiomlar için oldukça spesifik bir belirteç haline getirmiştir (25).

Hipoksi ile artan belirteçlerden olan vasküler endotelial büyüme faktörü tip A (VEGF-A), insülin benzeri büyüme faktörü tip 2 (IGF-2), hipoksi ile indüklenebilir faktör tip 1 alfa (HIF-1a), GLUT-1 gibi belirteçlerin de patogeneze rol aldığı düşünülmektedir. VEGF-A yolu anahtar olmak üzere, birkaç sinyal yolu İH patogenezi ile bağlantılıdır. VEGF-A, anjiogenez ve vaskülogenezin ana düzenleyicisidir (26,27).

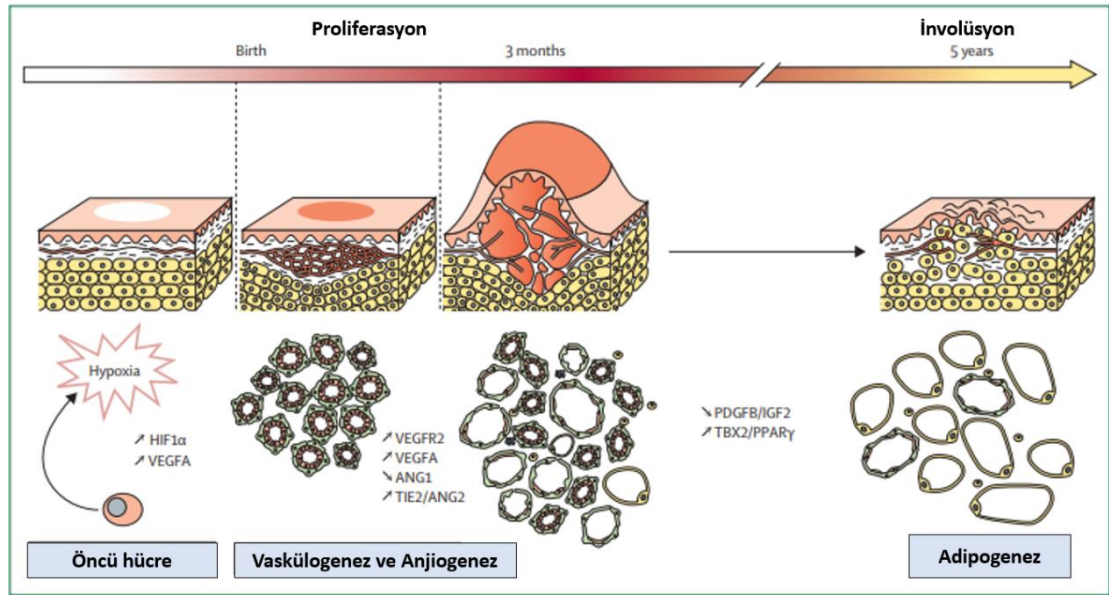
İnfanıl hemanjiomların yalnızca insan plasenta dokusunun fetal mikrodamarlarında (Fc-gamma-reseptör II, merosin ve Lewis Y antijeni) gözlemlenen vasküler antijenleri eksprese ettiği de tüm aşamalarda gösterilmiştir. Bu sonuçlar, plasental koryonik mezenkimal hücrelerinin olası embolizasyonunu veya fetal mezenkimal büyüme sırasında deri ve deri altı dokusunda plasental mikrovasküler fenotipe benzer bir farklılaşmanın olduğunu düşündürmüştür (16).

Yakın zamanda, renin-anjiotensin sisteminin (RAS) endotel hücre proliferasyonunda rol oynayabileceği öne sürülmüştür. Serum renin seviyeleri yaşamın ilk 3 ayında belirgin şekilde yükselir ve İH'nin doğal büyüme paternine paralel olabilecek bir düzende azalır. Proliferatif fazdaki İH endotel hücrelerinin, RAS'ın ayrılmaz bileşenleri olan anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) ve anjiotensin reseptörü II'yi eksprese ettiği bildirilmiştir. ACE'nin lokal ekspresyonunun, VEGF ile birlikte hücre proliferasyonunu yönlendiren yüksek konsantrasyonda anjiyotensin II'ye (ATII) yol açtığı düşünölmektedir. Bu teori, diğer işlevlerin yanı sıra nihayetinde böbrekte renin üretimini bloke ederek ATII düzeylerinin düşmesine yol açan beta blokerlerin kullanımının arkasındaki mekanizmayı açıklayabilir. Gerçekten de, ATII'nin mezangial hücrelerde zamana bağlı ve doza bağlı bir şekilde GLUT-1 mRNA'sını yukarı doğru regüle ettiği gösterilmiştir. İH'de meydana gelen spontan involüsyonun da yaşla birlikte düşen serum renin seviyeleri ve/veya zamanla endotelial progenitör hücrelerin tükenmesi ile ilişkili olabileceği öngörülmektedir. Ayrıca, plasenta dokusunu analiz eden yakın tarihli bir çalışma, hipoksi ortamında (yani yüksek irtifalarda) ve oksidatif stres ortamında RAS aktivitesinde bir artış olduğunu göstermiştir (16).

Anjiyogenezde önemli bir transkripsiyon faktörü olan ve hipoksi durumunda artan HIF-1 α 'nın da İH'lerde çok önemli bir rol oynadığı düşünölmektedir. ATII'nin HIF-1 α 'yı yukarı doğru regüle ettiği bilinmektedir. Bu nedenle, propranololün ATII'yi inhibe etme yeteneği, pro-anjiyogenez yolu ile HIF-1 α 'nın da aşağı doğru regülasyonuna sebep olarak anjiyogenez üzerine engelleyici etki sağlamış olacaktır. β -adrenerjik blokaj yoluyla propranolol, vazokonstriksiyonu artırarak ve vazodilatasyonu inhibe ederek tümör kan akışını azaltmaktadır (16). İnfantil hemanjiomun proliferasyon ve involüsyon evresi şekil 2.4.'de gösterilmiştir.

2.5. Klinik Seyir

İnfantil hemanjiomlar genellikle yenidoğan döneminde görülmezler ya da hafif bir hale ile soluk bir renk değişikliği olarak fark edilirler. Genellikle doğumdan sonraki 1-2 haftalık bir süre içinde belirgin hale gelirler (28). Yüzeysel/segmental İH'ler derinin epidermis tabakasında yer alır ve tipik olarak kabarık kırmızı papüller, nodüller veya plaklar olarak görünürler. Derin/fokal İH'ler yağ dokusuna uzanır ve 2-3 ay gibi geç bir sürede sınırları belirsiz mavimsi tümörler olarak ortaya çıkabilirler (29). Yaşamın ilk 3 ayında büyüme hızlıdır. Ortalama olarak 5 ila 8. haftalarda büyümenin %80'i tamamlanmıştır. Üçüncü ayda olgunlaşır ve çoğunluğu 5 aylıkken büyümesi tamamlanır, ancak proliferatif faz 12 aya hatta seyrek görülse de 24 aya kadar devam edebilir. İnvölüsyon evresi genellikle 6 ila 12 aylıkken başlar ve vakaların %90'ında 4 yaşından önce gerileme süreci tamamlanır. Derin lezyonlarda gerileme daha yavaş olabilir ve 7 veya 8 yaşına kadar devam edebilir (30).



Şekil 2.4. İnfantil hemanjiomun proliferasyon ve involüsyon evresi ⁽²⁹⁾

2.6. Komplikasyonlar

Sekonder ülserasyon %10-30 gibi değişken sıklıkta en yaygın görülen komplikasyondur. Ülserasyonlar sıklıkla proliferasyon fazında görülmektedir. Ülserasyona neden olan spesifik mekanizmalar tam olarak anlaşılamamıştır; bununla birlikte, tümörün hızlı genişlemesinin, vaskülarizasyon hızından fazla olmasının neden olabileceği varsayılmıştır. Semptomatik hava yolu obstrüksiyonu kutanöz İH'ler ile birlikte veya bunlar olmadan ortaya çıkabilirken, mandibular dağılım içinde yer alan cilt lezyonları, özellikle iki taraflı olduğunda, hava yolu tutulumu için yüksek risk gösteren bir belirteçtir. Çoklu kutanöz İH'ler, hepatik İH'ler için potansiyel bir belirteç olarak tanımlanmıştır ve son kanıtlar, kutanöz lezyonların hepatik tutulum için taramayı zorunlu kıldığını düşündürmektedir. İH'ler vakaların %12-24'ünde perioküler bölgeyi içerir. Bu bölgedeki lezyonlar göz küresine bası yaparak sıklıkla astigmatizma veya miyopiye, ambliyopiye (anormal görme gelişimine bağlı görme azalması), daha az sıklıkla strabismus ve görmede kalıcı bozulmaya neden olabilir. Ekzoftalmiye neden olan komplike ve derin İH'ler, keratopati ve gözyaşı kanalı tıkanıklığına neden olabilir. Üst göz kapağında yerleşmiş bir santimetreden büyük lezyonlar pitoz, proptozis, küre yer değiştirme, şaşılık ve oklüzyonu içeren kötü görsel ve estetik sonuçlarla ilişkilidir. Dudak yerleşimli İH'ler, özellikle mandibular bölgedeki hava yolu tutulumu için endişe uyandırmalıdır. Ayrıca beslenmeyi ve altta yatan maksiller ve dental yapıların gelişimini etkileyebilir (31,32).

2.7. Tedavi Endikasyonları

Kapsamlı bir çalışmada İH'lerin %44'ünün baş-boyun bölgesinde, %38'inin gövdede, %33'ünün alt ekstremitelerde ve %6'sının da perine bölgesinde bulunduğu bildirilmiştir (33). İH'lerin çoğu tedavi gerektirmeden iyileşirken yaklaşık %10'u müdahale gerektirebilir. Vücutta yaşamı tehdit edici bölgelerde bulunan (hava yolu tıkanıklığı ve beslenme bozukluğu yaratan solunum yolu, nazal kavite içi, oral kavite içi ya da dudak gibi) işlevsel bozulmaya neden olan, (görme tehtidi, işitme kanalı tıkanıklığı gibi), konjestif kalp yetmezliği, iç organ tutulumu, estetik olarak rahatsız edici olan ya da ülserasyon gibi cilt bütünlüğünü bozan komplikasyonlar tedaviyi

gerektirir (31). İnfantil hemanjiomlarda kullanılan tedavi endikasyonları tablo 2.2.'de gösterildi.

Tablo 2.2. İnfantil hemanjiomda tedavi endikasyonları ⁽¹³⁾

Tıbbi tedavi endikasyonu olan hemanjiomlar	
Hayati tehlike oluşturan bölgelerdeki İH'ler	Hava yolu obstrüksiyonuna sebep olabilecek İH'ler Kalp yetmezliğine sebep olabilecek İH ya da tiroid disfonksiyonuna sebep olan büyük multiple yüzeysel İH Kanamalı İH'ler
İşlev kaybı yaratan İH'ler	Perioküler İH, Dudak ve ağız boşluğu içindeki İH
Ülserasyon oluşturan İH	Dudak, kulak, anogenital alan, aksilla gibi bölgelerde oluşan İH
Yapısal anomaliler ile birlikte olan İH'ler	PHACE sendromu (yüz ve kafa derisindeki segmental İH'ler) LUMBAR (Lumbar ve perineal bölgedeki segmental İH'ler)
Şekil bozukluğu yaratan İH'ler	Yüzdeki > 2cm olan İH'ler (<3 aylık bebeklerde >1cm olan) Kafa derisi > 2cm Boyun, gövde, ekstremiteler > 2cm Kadın cinsiyette meme üzerindeki İH'ler

2.8. Ayırıcı Tanı

Vasküler malformasyonlar (VM), embriyogenez ve vaskülogenez sırasındaki disfonksiyondan kaynaklanan vasküler morfogenezin konjenital vasküler defektleridir. VM'ler doğumda mevcuttur, klinik olarak cilt yüzeyinde fark edilmeyebilirler, doğumdan sonra proliferatif veya involüsyon faz göstermezler; daha ziyade çocukla orantılı olarak büyürler veya enfeksiyon, travma veya hormonal değişiklikler (ergenlik, gebelik) nedeniyle hemodinamik olarak genişlerler ve patolojik olarak GLUT-1 negatiftirler. Vasküler malformasyonlar fizik muayene, Doppler, MRG ve MRA ile US ile teşhis edilebilir (13,34).

Kapiller malformasyonlar (KM'ler) en sık olarak baş ve boyunda gelişir, genellikle tek taraflıdır ve iyi sınırlı pembe ila mor arası değişen büyüklükte maküler lezyonlar olarak görünür. KM'lar Sturge-Weber sendromu, Klippel-Trenaunay

sendromu ve CLOVES ve Beckwith-Wiedemann gibi diğer sendromların bir bileşeni olarak ortaya çıkabilir (13,35). Lazer ile tedavi edilebilir (36).

Vasküler malformasyonlar, büyük yüzeysel (varisli damara benzeyen) veya derin nodüler tipte venül kitleleri olarak görünür. Yavaş akışlı VM'ler, enfeksiyon, travma veya hormonal değişiklikler (ergenlik, gebelik) ile şiddetlenebilen tüketim koagülopatisi sebebi ile intravasküler pıhtılaşma açısından yüksek risk altındadır. Büyük VM'ler pulmoner emboli ile ilişkili olabilir. Ağrılı veya semptomatik VM'ler skleroterapi (sklerozan ajanlar: etanol, bleomisin, sodyum tetradesil sülfat, sirolimus), cerrahi eksizyon, lazer ablasyon veya embolizasyon ile tedavi edilebilir (13,35,37). Arterio-venöz malformasyonlar, (AVM) arterlerin doğrudan bağlantılarıdır. Deri AVM'leri çok nadirdir, cilt kalınlaşması ile koyu kırmızı renge ilerleyen kırmızımsı-pembe lekeler olarak bulunur ve arteriyel palpasyonla teşhis edilebilir. Bazı AVM'ler ilerleyici olduğundan, önemli morbidite ve hatta mortaliteye neden olduğundan, erken tanı ve multidisipliner ekip yaklaşımı gereklidir. AVM'ler ve arterio-venöz fistül embolizasyon ve/veya cerrahi ile tedavi edilir (13,36,37).

Hemanjiomu olan çocukların küçük bir grubunda eşlik eden bazı konjenital anomaliler mevcuttur. PHACE sendromu, posterior fossa malformasyonları, segmental geniş yüz ve boyun hemanjiomları, arterial sistem anomalileri, kardiyak anomaliler, göz anomalileri ve sternal yarık karakterizedir (38).

LUMBAR sendromu, vücudun alt yarısında görülen hemanjiomlar ile karakterize olup, ürogenital anomaliler, myelopati, ülserasyon, kemiklerde yapısal bozulmalar, anorektal malformasyonlar, arterial sistem anomalileri ve böbrek anomalilerinin görüldüğü bir sendromdur. Hemanjiomlar genellikle lumbosakral veya anogenital bölgelerde yer alırlar (39).

2.9. Tedavi Yaklaşımı

İnfantil hemanjiom tedavisinin temel dayanağı, çoğu lezyon komplikasyonsuz olduğundan ve önemli sekel olmadan spontan olarak iyileşeceğinden, takip edilmesidir. Hemanjiomların çoğu spontan regresyon gösterse bile şiddetli organ disfonksiyonuna (konjestif kalp yetmezliği veya karaciğer yetmezliği gibi), fonksiyonel bozulmaya (görme, beslenme veya nefes alma bozukluğu gibi) veya

önemli kozmetik deformiteye neden olan İH'ler için genellikle müdahale gerekmektedir (13).

Geçmişten günümüze sistemik, topikal medikal tedaviler, cerrahi ve lazer gibi bir çok tedavi denenmiştir. Tedavinin çeşidi İH'nın evresine bağlıdır. Proliferatif fazda terapi, büyümenin durdurulması ve remisyonun indüklenmesine yöneliktir. Regresyondan sonra, aşırı lifli yağ dokusu ve yara izleri kozmetik açıdan girişim gerektirebilir (13).

2.10. Beta Blokerler

Beta blokerler kalp hızı, kan basıncı ve miyokardiyal oksijen ihtiyacı üzerindeki yararlı etkileri nedeniyle tüm dünyada kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde köşe taşlarıdır (40). Çocuklarda supraventriküler taşikardi, neonatal hipertiroidizm ve aritmiler dahil olmak üzere çeşitli durumlar için uzun süredir kullanılmaktadır ve genellikle iyi bir güvenlik profiline sahip olduğu kabul edilmektedir (7). İH tedavisinde de on yılı aşkın süredir kullanılmaktadır (41).

İlk kez 2008 yılında, Leaute-Labreze ve arkadaşlarının, kalp rahatsızlıkları sebebiyle seçici olmayan beta-bloker olan propranolol ile tedavi gören İH'li iki çocuğun lezyonlarında belirgin bir iyileşme olduğunu gözlemlemesiyle büyük bir atılım meydana gelmiştir (42). Bu tesadüfi keşiften bu yana, propranololün hemanjomun birinci basamak tedavisi olarak etkinliğini ve güvenliğini gösteren bir çok çalışma yayınlanmıştır. Bir dönüm noktası niteliğinde olan bu araştırmayı takiben, İH'li 32 çocuğun (ortalama tedavi başlangıç yaşı 4.8 ay) günde 2-3 mg/kg/gün, iki veya üç bölünmüş dozda propranololün verildiği bir çalışma takip etmiştir (43). Tüm vakalarda anlamlı iyileşme gözlenmesi üzerine İH'nin tıbbi tedavisi için propranololün genel üstünlüğünü toplu olarak gösteren sonraki çalışmalara öncülük etmiştir (7).

Hemanjiom kaynaklı endotel hücrelerindeki proliferasyon ve apoptozis üzerinde propranololün etkinliğinin araştırıldığı bir çalışmada, propranolol tedavisi uygulanmış hemanjiomlardan endotel hücreleri izole edilmiş ve incelemeler sonucunda propranololün bu endotel hücrelerinin canlılığında ve proliferasyonunda negatif etkisi olduğu, hücrelerdeki apoptozun arttığı gözlemlenmiştir. Bu etkilerin hemanjiomdaki VEGF ekspresyonunun baskılanması, kaspaz-9 ve kaspaz-3

aktivasyonu, proapoptotik genlerden p53 ve BAX'ın yukarı regülasyonu ve anti-apoptotik gen BCL-XL'nin aşağı regülasyonu sebebiyle olduğu düşünülmüştür (41). Üç yüz on bir hemanjiomlu hastanın değerlendirildiği bir retrospektif araştırmada 105 hastaya oral beta bloker tedavisi (83 hastaya 1,5mg/kg/gün dozunda tek başına propranolol, 5 hastaya 1,6mg/kg/gün dozunda tek başına atenolol, ve 17 hastaya kombine tedavi) verildiği, ortalama 3 aylıkken başlanan tedavinin 7,5 ay kullanıldığı hasta grubunda nüksün %20-40 oranında görüldüğü, 9 ay kullanıldığı hasta grubunda nüksün olmadığı gösterilmiştir. Nüks görülen hastalar da yeniden beta bloker başlandığında beta bloker tedavisine yanıt verdiği gösterilmiştir. Atenolol ve propranololün ayrı olarak irdelenmediği çalışmada oral beta bloker kullanılan hastaların %94'ünde tedaviye yanıt alındığı bildirilmiştir (44).

İki bin on dokuz'da Yang ve ark.(45)'in oral propranolol ile diğer tedavileri kıyasladığı, 18 çalışmayı ele alan 2071 hastalık derlemede, propranolol diğer tedavilerle kıyaslandığında hemanjiomu küçültmekte daha başarılı bulunmuştur. Yan etkiler açısından diğer tedavilerle kıyaslandığında istatistiksel anlamlı fark bulunamayan çalışmada, 3mg/kg/gün (yüksek doz) oral propranolol dozunun yan etki sıklığı 2mg/kg/gün (orta doz) dozuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur. 6 ayın altındaki hastalarda 1mg/kg/gün (düşük doz) ve diğer dozlar arasında tedaviye yanıt açısından anlamlı fark bulunmamıştır.

Bir oftalmoloji kliniğinde yapılan 18 perioküler hemanjiomlu hasta ile yapılan çalışmada hastalara 0,5-3mg/kg/gün doz aralığında oral propranolol verilmiş ve 17 hastada hemanjiom boyutunda küçülme saptanmış, 1 hastada ise semptomatik hipotansiyon yaptığı için tedavi kesilmesi gerekmiştir. Propranololün hemanjiomların proliferasyon fazında uygulandığında daha etkili olduğu ve perioküler hemanjiomlarda etkili bir tedavi yöntemi olduğu bildirilmiştir (34). Yetmiş bir hastanın dahil edildiği retrospektif bir çalışmada hastalara en az 12 hafta boyunca 2mg/kg/gün 2 dozda propranolol tedavisi uygulanmış, yan etki olarak sadece 10 hastada ajitasyon gözlemlenmiştir. 2mg/kg/gün propranololün İH tedavisinde iyi tolare edilen bir doz olduğu, ve tedavi yanıtının cinsiyet, tedaviye başlama yaşı, tutulum tipi (segmental ve segmental olmayan), buldukları yerler (özel yerler de dahil olmak üzere; göz kapağı, burun ucu ve parotis bölgesi gibi), ülserasyon ve derinlikten bağımsız olarak iyi olduğu bildirilmiştir (45). Holmes ve ark. (46)'ın

yapmış olduğu 31 hastalık vaka serisinde 3mg/kg/gün dozundan oral propranolol tedavisi başlanmış, hastaların %100'ünde proliferasyonda hızlı durma ve %87'sinde boyutta gerileme görülmüştür. Otuz bir hastanın hiç birinde majör yan etki görülmediği, propranololün İH tedavisinde hastalar tarafından iyi tolare edildiğini ve tedavi yanıtında başarılı bulunduğu bildirilmiştir. Propranolol tedavisi alan hastalarda US ve MRG bulgularının prognostik değerini araştıran başka bir çalışmada ortalama yaşı 3 ay olan 38 İH'li hasta 2mg/kg/ gün oral propranolol tedavisi altında prospektif olarak izlenmiş, 38 hastanın 24'ünde tedavi yanıtı gözlenmiştir. Tedavi öncesinde US bulgularında artmış vasküler komponent bulunduran hemanjiomların tedaviye daha iyi yanıt verdiği, MRG ile değerlendirmede yağ dokusunun fazla olmasının ise tedaviye yanıtı düşürdüğu yönünde bildirim yapmışlardır (47). Kliniğimizde yapılan 34 hemanjiomlu hastanın dahil edildiği çalışmada, tedavi endikasyonu olarak hastaların %40'ında kanama ve ülserasyon, %35 inde kozmetik nedenler ve yüz deformitesi, %18 inde hayatı tehdit eden organ disfonksiyonu ve %8 inde görme problemleri vardı. Ortalama 8 ay süren propranolol tedavisi sonrasında tedaviye yanıt oranı 30 hastada mükemmel, 3 hastada iyi ve 1 hastada zayıf olarak değerlendirildi. Hiçbir hastada tedavi başlangıcında ya da tedavi boyunca propranolole bağlı yan etki gözlenmediği ve ortalama 18 aylık tedavi sonrası takip sürecinde hastaların hiç birinde nüks gözlenmediği bildirilmiştir (48). Kliniğimizde yapılan 104 hastanın dahil edildiği, ortalama hasta yaşının 6 ay olduğu başka bir çalışmada, hastaların %35'inde yüzde, %11'inde baş-boyun bölgesinde, %27'sinde gövdede, %10 unda ekstremitelerde, %3'ü iç organlarda, %14 ünde birden fazla bölgede bulunmaktaydı. Tedavi endikasyonu olup, propranolol tedavisi uygulanan 45 hastanın 18'inde kozmetik yüz deformitesi riski, 7'sinde mekanik ptozis, konjonktival hemanjiyom ve göz kaslarına kanama (görme fonksiyonunu etkileyen göz kompresyonu dahil) nedeniyle tedavi başlandı; 7 hastada kanama; 8 hastada ülserasyon, 4 hastada hemanjiomda hızlı büyüme ve 1 hastada yaşamı tehdit eden organ disfonksiyonu bulunmaktaydı. Tüm hastalara propranolol 1 mg/kg/gün 2 doza bölünmüş şekilde tedavi başlandı. Tedavi süresi ortalama 9 ay sürdü. 35 hastada (%77.8) mükemmel, 4 hastada iyi (%8.9) ve 1 hastada kötü (%2.3), ve 5 hastada tedavi yanıtı alınmadı. Tedavi gören tüm hastalara tedavinin ilk ayının sonunda tiroid fonksiyon testleri yapıldı. Hiçbir hastada

propranolole bağılı hipotiroidi saptanmadığı ve hastaların hiçbirinde yan etki gelişmediği bildirilmiştir (49).

Son yıllarda propranololün İH tedavisinde iyi bir seçim olduğu kabul görmekte birlikte bebekler üzerindeki yan etkileri ve büyüme gelişmeye etkileri açısından endişeler oluşmuştur. Propranolol alan bebeklerde fiziksel büyüme, gelişimsel dönüm noktaları ve insan büyüme hormonu (hGH) düzeylerini inceleyen bir çalışmada 185 hastanın boyu ve ağırlığı prospektif olarak takip edilmiş, büyüme geriliği yapabilecek komorbiditesi olan (prematürite, cerrahi gerektiren konjenital kalp hastalığı, konjenital hava yolu anomalileri, adrenal yetmezlik, hipotiroidizm gibi) ve olmayan çocuklar olarak 2 kohort elde edilmiş ve aynı ortalama yaş grubunun Dünya Sağlık Örgütü (WHO) yaşa göre ağırlık ve boy z skorları ile karşılaştırılmıştır. En az 7 aylık bir propranolol kullanımı ve takip süresi sonunda çoğu çocuğun, eşlik eden hastalıkların varlığına bakılmaksızın, gelişimsel dönüm noktalarına hedef yaşlarda veya daha önce ulaştığı, hastaların %80 inde hemanjiomlarında iyileşme olduğu, hGH düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir (50).

Propranolol tedavisinin kesilmesinden sonra hemanjiomların geri büyüme ve relaps oranının öngörülmesini amaçlayan bir çalışmada 6 yıllık bir süre içinde oral propranolol tedavisi gören yaşları 12 ayın altındaki 198 İH vakası çalışmaya dahil edilerek, retrospektif bir analiz yapılmıştır. Vakaların 35'inde (%18) nüks gözleendiği, 35 vakanın 27 tanesinin (%13) yüz bölgesinde olduğu, yüzdeki infantil hemanjiomların oral propranolol tedavisinden sonra daha erken ve daha sık nüks ettiği, yeniden propranolol tedavisi başlanmasının endike olabileceği bilgisi verilmiş, bu yüzden yüz hemanjiomu olan hastaların daha yakından izlenmesi gerektiği önerisinde bulunulmuştur (51).

2.11. Propranolol'ün Etki Mekanizması

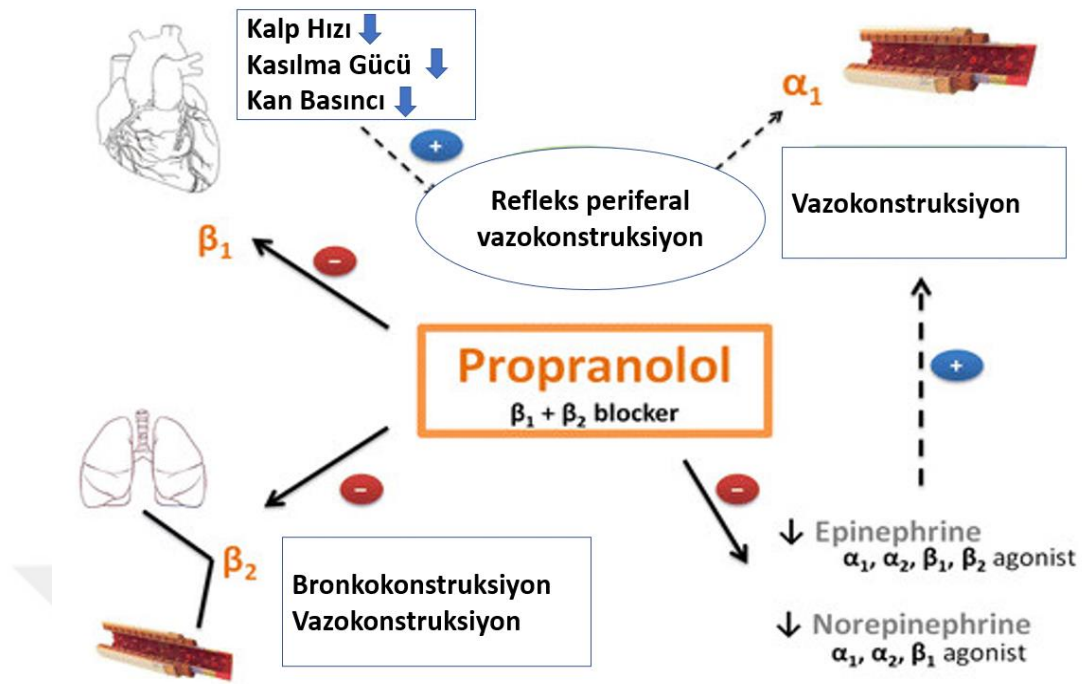
Beta blokerler, seçici olmayan veya β_1 seçici olarak sınıflandırılır. Propranolol, karvedilol, sotalol ve labetalol gibi seçici olmayan ajanlar hem β_1 hem de β_2 reseptörlerine bağlanır ve her iki reseptör aracılığıyla antagonize edici etkiler indükler. bulunur. Atenolol, bisoprolol, metoprolol ve esmolol gibi β_1 reseptör seçici blokerleri sadece beta-1 reseptörlerine bağlanır; bu nedenle kardiyo seçicidirler (52).

Propranolol, aynı afinite ile β_1 - ve β_2 -adrenoseptörlerini yarışmalı bir şekilde inhibe eden seçici olmayan bir beta adrenerjik antagonisttir. Lipofilik özelliklerinden dolayı membran stabilize edici özellikler sergiler. α -adrenoseptörler propranolol tarafından antagonize edilmez (8).

Katekolaminlerden epinefrin ve norepinefrin β_1 reseptörlerine bağlanır ve kardiyak otomatisiteyi ve iletim hızını artırır. β_1 reseptörleri de renin salınımını indükler ve bu da kan basıncında artışa neden olur. Buna karşılık, β_2 reseptörlerine bağlanma, glikojenoliz gibi artan metabolik etkilerle birlikte düz kasların gevşemesine neden olur. Beta blokerler, farklı reseptörlere karşı özgüllükleri bakımından farklılık gösterir ve buna göre üretilen etkiler, bloke edilen reseptörlerin tipine ve ilgili organ sistemine göre değişiklik gösterir. Beta blokerler β_1 ve β_2 reseptörlerine bağlandıklarında bu etkileri engellerler. Bu nedenle kalp üzerindeki kronotropik ve inotropik etkiler inhibisyona uğrar ve bunun sonucunda kalp hızı yavaşlar. Beta blokerler ayrıca, azalmış renin ve düşük kalp debisi dahil olmak üzere çeşitli mekanizmalar yoluyla kan basıncını düşürür. Negatif kronotropik ve inotropik etkiler, oksijen ihtiyacının azalmasına yol açar; beta bloker kullanımından sonra anjina bu şekilde iyileşir. Bu ilaçlar ayrıca atriyal refrakter periyotları uzatır ve güçlü bir antiaritmik etkiye sahiptir (52,53). β adreno reseptörlerin vücuttaki etkileri şekil 2.5.'te gösterilmiştir.

α -1 reseptörleri vazokonstriksiyonu ve artmış kardiyak kronotropiyi indükler; bu, α -1 reseptörlerindeki agonizmin daha yüksek kan basıncına ve artan kalp hızına yol açtığı anlamına gelir. Buna karşılık, alfa-1 reseptöründeki antagonizma, vazodilatasyona ve negatif kronotropiğe yol açar, bu da daha düşük kan basıncına ve düşük kalp hızına yol açar (52).

Propranololün İH'ler üzerindeki etki mekanizması belirsizdir; bununla birlikte, varsayımsal mekanizmalar vazokonstriksiyonun indüklenmesi, azalmış VEGF ve temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) seviyeleri ile anjiyogenez inhibisyonu, endotel hücre apoptozunun indüklenmesi, nitrik oksit üretiminin inhibisyonu ve renin-anjiyotensin sisteminin baskılanmasıdır (13).



Şekil 2.5. β adreno reseptörlerin vücuttaki etkileri ⁽⁵⁴⁾

2.12. Propranolol'ün Hemanjiom Üzerindeki Etkileri

Vazokonstrüksiyon Etkisi

β -adreno reseptörler, G_s -protein-bağlı reseptör grubuna aittir ve endotel hücrelerde ekspres edilir. Bir agonist reseptöre bağlanır bağlanmaz, adenilat siklaz enzimi, uyarıcı G-proteininin alfa alt birimi tarafından aktive edilir. Adenilat siklaz, ikinci bir haberci olarak görev yapan ve sitozole geçebilen, siklik adenzin monofosfata (cAMP) bağlı protein kinaz A'yı (PKA) aktive ederek adenzin trifosfatı cAMP'ye dönüştürür. PKA hücre içi proteinleri fosforile edebilir ve böylece aktivitelerini modüle edebilir. Endotel hücrelerinde PKA'nın aktivasyonu, endotel nitrik oksit (NO) sentezinin aktivasyonuna yol açar, bu da NO oluşumu ve salınımı ile sonuçlanır. NO, vasküler düz kas hücrelerine difüze olur ve burada çözünerek guanilat siklazın aktivasyonuna yol açar, bu da siklik guanozin monofosfatın (cGMP) oluşumuyla sonuçlanır, bu da protein kinaz G'yi (PKG, cGMP-bağımlı protein kinazı) aktive eder. PKG'nin bu aktivasyonu sonunda vasküler düz kasın gevşemesine ve

vazodilatasyona neden olur. Propranolol gibi α antagonistik etkileri olmayan beta blokerler, β -reseptörleri aracılığıyla adrenalinin aracılık ettiği vazodilatasyonu inhibe eder ve bu nedenle vazokonstriksiyona yol açar. Bu etkiler, tedavinin başlangıcından 1-3 gün sonra gözlemlenebilir (8).

Anjiogenezin İnhibisyonu Etkisi

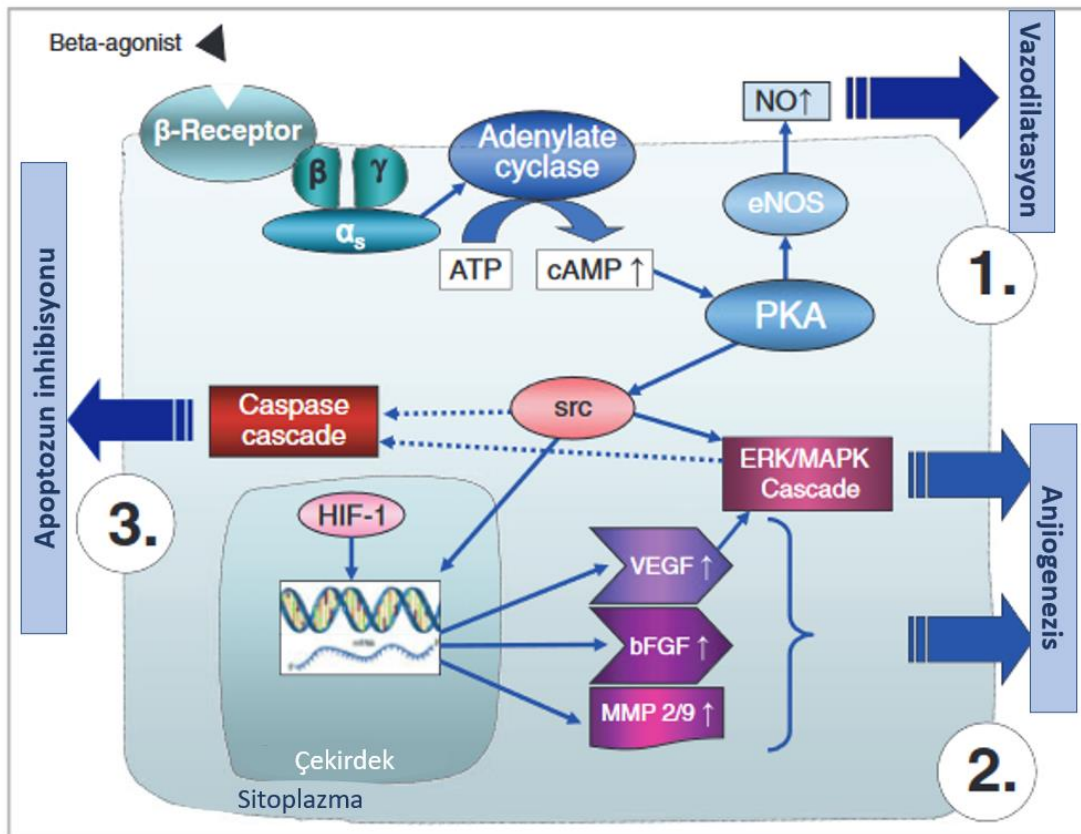
İH'nin proliferatif fazında endotel hücrelerinden proliferatif hücre nükleer antijeni, tip IV kollajenaz ve proanjiyojenik faktörlerin, VEGF, bFGF salınımı olur. bFGF diğerlerine oranla daha az salınır. İH'nin proliferatif fazı sırasında serum VEGF seviyeleri yükselir. İnvolüsyon fazında ve hatta tamamen gerileyen hemanjiomlarda VEGF ve bFGF'nin ekspresyonu önemli ölçüde azalır. Metalloproteinazların doku inhibitörü (TIMP) ve dönüştürücü büyüme faktörü- β (TGF- β), endotelyal büyümenin inhibitörlerindedir. TGF- β proliferasyon ve involüsyon fazlarının ikisinde de az miktarda salgılanır. TIMP ise yalnızca involüsyon fazında salgılanır (57).

Hipoksemi fizyolojik olarak, HIF-la'nın aktif formunun artmasına sebep olur. Bu artış VEGF geninin transkripsiyonunu indükleyerek VEGF salgılanmasının artmasına neden olur. Sonuç olarak, VEGF hücreden salgılanır, çevreleyen dokuya yayılır ve komşu endotel hücrelerinin proliferasyonunu indükler, bu da hücre dışı matriksin yeniden düzenlenmesi için gerekli proteazların salgılanmasına yol açar. Yeni oluşan hücrelerin oksijenlenmesi arttıkça VEGF salgılanması azalmaktadır. VEGF ekspresyonunun sadece dokudaki oksijen basıncı tarafından değil, aynı zamanda adrenerjik stimülasyon tarafından da kontrol edildiğine dair kanıtlar vardır (55,56). Src, reseptör tirozin kinazlar ve integrinler de dahil olmak üzere plazma membran reseptörlerinin uyarılmasının ardından aktif hale gelen, reseptör olmayan, sitoplazmik, proto-onkogenik tirozin kinaz grubudur (57). Hücre dışı sinyal bağımlı kinazlar (ERK) ve mitojenle aktive olan protein kinazları (MAPK) aktive eder. ERK ve MAPK, nükleer transkripsiyon faktörlerini fosforile eden serin-treonin kinazlar olup, hücre proliferasyonunun kontrolünde yer alan çoklu genlerin ekspresyonunu düzenler. VEGF'in kendisi proanjiyogenik etkilerini ERK/MAPK kademesini aktive ederek gösterir. Böylece, endotel hücrelerinin proliferasyonu, β 2-adrenoseptörleri aracılığıyla iki farklı mekanizma ile uyarılır: (i) β 2-adrenoseptörlerinin uyarılması,

doğrudan ERK /MAPK aktivasyonuna yol açar (aracı olarak src yoluyla) ve (ii) β 2-adrenoreseptörlerin uyarılması ile VEGF salınımı artar ve ERK /MAPK kademesini etkinleştirir. Propranolol gibi beta blokerler, VEGF ekspresyonunun azalmasına ve dolayısıyla anjiyogenezin inhibisyonuna yol açar (8).

Apoptozun İnhibisyonunun İnhibisyonu

Propranololün β adrenerjik agonistlerin (Src, MAPK ve kaspaz kaskadının aracılık ettiği) neden olduğu apoptoz inhibisyonunu devre dışı bırakarak apoptoz hızını arttırdığı varsayılmaktadır. Bu nedenle apoptozun indüklenmesi, İH tedavisinde propranololün etki mekanizmalarından birini temsil eder. Bu inhibisyonda β 2-adrenoreseptörler, olası reseptör olarak tanımlanmıştır. (8). Hemanjiom tedavisinde beta blokerin etkilediği yollar şekil 2.6.'da gösterilmiştir.



Şekil 2.6. Beta bloker tedavinin hemanjiom üzerindeki etkilediği yollar (8) (1) Vazokonstrüksiyon basamağı. Beta-adrenerjik agonistler (siyah üçgen) NO salınımı

yoluyla vazodilatasyona yol açar. Propranolol NO salınımının inhibisyonu yoluyla vazokonstrüksiyona neden olur. (2) Anjiyogenez inhibisyonu. Beta-adrenerjik agonistler (siyah üçgen), proanjiyogenik faktörlerin [büyüme faktörleri (VEGF ve bFGF) ve matris metalloproteinazların (MMP-2 ve MMP-9)] sentezini uyarır ve proanjiyogenik kaskadları (ERK / MAPK kaskadı) aktive ederek anjiyogenezi teşvik eder. Propranolol gibi beta blokerler, bu proanjiyogenik proteinlerin aşağı regülasyonu ve ERK / MAPK kaskadının inhibisyonuna yol açarak anjiyogenezi baskılar. (3) Apoptoz inhibisyonunun inhibisyonu. Beta-adrenerjik agonistler (siyah üçgen), src / MAPK yoluyla apoptozu inhibe eder. Buna karşılık, beta blokerler apoptozu indükler. Şekilde sürekli oklar aktivasyonu; kesikli oklar inhibisyonu göstermektedir; geniş oklar farmakodinamik etkileri gösterir. “b, γ , α_s , uyarıcı G-proteininin (heterotrimer) üç alt birimi; ATP:adenozin trifosfat; cAMP:siklik adenozin monofosfat; PKA:protein kinaz A (cAMP'ye bağımlı protein kinaz); ERK:hücre dışı sinyalle ilgili kinazlar; MAPK:mitojenle aktive edilmiş protein kinazlar; VEGF:vasküler endotelial büyüme faktörü; bFGF:temel fibroblast büyüme faktörü; MMP:matris metalloproteinaz; eNOS:endotelial nitrik oksit sentaz; NO:nitrik oksit; HIF-1:hipoksi ile indüklenebilir faktör 1.

2.13. Propranolol’ün Trombosit Üzerindeki Etkileri

Propranolol, adrenerjik bloke edici etkileri nedeniyle anjina pektoristen hipertansiyona kadar değişen kardiyak hastalıkta yaygın olarak kullanılan bir ilaçtır. Propranolol tedavisinin, anjina pektorisinde “hiperaktif” trombositlerin abartılı agregatuvar yanıtlarını normal düzeye geri getirdiği bildirilmiştir. Katekolaminler, kalp üzerindeki etkilerinin yanı sıra dolaşımdaki diğer maddelerin proagregan etkisini güçlendirmek, antitrombosit ajanlara yanıtı etkilemek, trombositlerin yüzey adrenerjik reseptörleri ile doğrudan etkileşime girmek gibi farklı şekillerde trombosit reaktivitesini etkilediği gösterilmiştir (58).

Beta blokerlerin sebep olduğu agregasyon inhibisyonu, birçok mekanizma ile açıklanabilir. İlk olarak, beta blokerler trombosit hücre zarı ile kimyasal bir etkileşim yoluyla antiplatelet etkilerini gösterebilirler. Propranolol, terapötik konsantrasyonlarda trombosit hücre zarının mikro viskozitesini azaltır ve hücre

zarındaki lipid çift tabakasının hidrokarbon zincirlerinin düzensizlik derecesini artırır. Hücre zarındaki bu bozulma onu agonistlere karşı daha az duyarlı hale getirir.

Kapsamlı bir dizi *in vitro* çalışma (59–61), propranololün trombosit aktivasyonu için gerekli olan tromboksan A2 (TXA2) miktarını, serotonin alınımını ve salınımını azalttığını, bunun trombosit agregasyonunu negatif yönde etkilediğini göstermiştir. Bu etkilerin β -adrenerjik reseptör blokajından bağımsız olarak meydana geldiği ve propranololün yapısından ve bu ilacın trombosit membranında meydana gelen fizikokimyasal değişikliklerden kaynaklandığı düşünülmüştür (62). Agregasyon değerlendirilmesi için yapılan başka bir çalışma da d (+) propranolol izomeri (β blokaj etkisinden yoksun) kullanılmasına rağmen agregasyonda azalma gösterilmiştir. Bu da inhibisyon mekanizmasının β -adrenerjik reseptör blokajından bağımsız olduğunu, etkinin propranololün, trombosit membranı üzerinde yaptığı değişikliklerden kaynaklandığı düşündürmüştür (63). Membrandaki değişiklikler sonrasında TXA2 sentezinin azaldığı bildirilmiştir (59,60). Propranolölü, pindolol ile kıyaslayan başka bir çalışmada trombositlere işaretli serotonin molekülü inkübe edilmiş, propranolölün pindolole göre agregasyon inhibisyonunu ve serotonin salınımını daha fazla arttırdığı gözlenmiştir. Propranolol ve pindolölün agregasyonu inhibe edici etkisinin muhtemelen bu ilaçların spesifik olmayan membran aktivitesi ile ilişkiliyken, serotonin salınımı bu ajanların membran etkileri ile doğrudan ilgili olmayan bir mekanizma yoluyla gerçekleştiğini raporlamışlardır (64).

İkincisi, propranolol sonrasında trombosit yüzeyindeki β reseptörleri bloke edilir. Bu blokaj trombositteki kalsiyum miktarı ve adenozin 3',5'-siklik monofosfatın (cAMP) seviyelerini ve dolayısı ile trombosit aktivasyonunu azaltır. Fakat tek bir trombosit üzerindeki β 2-reseptör sayısı, α -reseptör sayısından azdır. Bu nedenle, beta blokerlerin antiplatelet etkilerinin sadece doğrudan trombosit reseptörlerini bloke ederek değil, dolaylı olarak plazma katekolamin düzeylerini azalttıkları için de agregasyon fonksiyonunu baskıladıkları düşünülebilir. Bu aynı zamanda, bir agonist olarak epinefrinin kullanıldığı deneylerde trombosit agregasyonunun beta blokerler tarafından maksimum düzeyde inhibe edildiği gerçeğiyle de desteklenmektedir. Katekolamin düzeylerinin *in vivo* olarak trombosit agregasyonunu güçlendirdiği ve böylece aspirin tarafından trombosit agregasyonunun inhibisyonunun bile üstesinden geldiği bilinmektedir (40,65).

Üçüncüsü, yüksek kan basıncı trombositleri birden fazla yoldan aktive eder ve kan basıncının düşmesi bu nedenle trombosit agregasyonunu azaltabilir (40). Akut koroner sendromlu hastalar üzerinde seçici olmayan bir beta bloker olan karvedilol ile, selektif beta bloker metoprololün 1 aylık kullanımı sonunda epinefrin ve adenozin difosfat (ADP) tarafından indüklenen trombosit agregasyonu üzerindeki etkilerini kıyaslayan çalışmada her iki beta bloker grubunda da tüm proagregatif uyarılar için agregasyon yüzdesi ilk güne göre önemli ölçüde daha düşük bulunmuştur. Karvedilolün, metoprolol ile karşılaştırıldığında indeks olaydan 30 gün sonra trombosit agregasyonunu önemli ölçüde azalttığı bildirilmiştir (58).

Propranolol ve karvedilolün antiplatelet etkisini kıyaslayan başka bir çalışmada iki beta blokerinde trombosit agregasyonunda azalmaya yol açtığı, karvedilolün trombosit agregasyonunu (ADP ile indüklenen agregasyon hariç) propranolole göre daha etkili bir şekilde inhibe ettiğini, bu farkın karvedilolün TXA₂'nin stabil bir metaboliti olan tromboksan B₂'yi (TXB₂) daha etkili bir şekilde inhibe edilmesiyle ortaya çıktığı bildirilmiştir. Propranolole kıyasla antiplatelet etkisinin daha belirgin olmasının, fizikokimyasal özelliklerinden dolayı (propranolole göre daha yüksek lipofiliklik ve daha düşük dipol momenti) trombosit membranlarına daha hızlı ve daha kapsamlı dahil olmasından kaynaklandığı düşünülmüştür (62). Punda ve ark.(65)'nin hipertansif erişkinlerde propranolol kullanımından sonra trombosit agregasyonunu değerlendiren çalışmasında başlangıca kıyasla trombosit kümelenmesinde (agregasyonunda) belirgin azalmanın olduğu görülmüştür.

2.14. İnfantil Hemanjiom Tedavisinde Propranolol Dozajlama

Uygulama dozu yayınlanmış bir çok klavuzda farklılık göstermekle birlikte 1 mg/kg/gün'den başlayarak kardiyovasküler uygunluk halinde 2-3 mg/kg/gün'e kadar artırılması tavsiye edilmektedir. Amerikan kılavuzları tedaviyi 2-3 mg/kg/gün olarak en az 6 ay süre ile önermektedir (66). Avrupa klavuzları 1mg/kg/gün'den gereklilik halinde 2-3mg/kg/gün dozuna kadar yükseltilebileceğini bildirirken, Avustralya kılavuzları, daha düşük bir dozaj klinik olarak etkili olmadıkça, maksimum 1-2 mg/kg/gün dozu önermektedir. Japonya klavuzları ise 0,7-1 mg/kg/gün dozundan 2-

2,5mg/kg/gün dozuna kadar , günlük 3 doza bölünmüş şekilde kullanımı önermektedir (67,68). Literatürdeki propranolol dozu ile ilgili çalışmalar tablo 2.3.'te özetlenmiştir.

Tablo 2.3. Propranolol'ün kılavuzlardaki önerilen tedavi dozu ⁽⁶⁸⁾

	Endikasyon	Önerilen propranolol dozu	Tedavi Süresi
Amerika (2019)	Kalıcı skar, şekil bozukluğu, hava yolunu kapatan, işlev kaybı yaratan, hepatik, ülserasyon yaratan İH'ler	2-3mg/kg/gün , tek dozda	6 aydan 12 aya kadar (bazen daha uzun)
Avrupa (2015)	Obstrüktif İH, ülsere İH ve büyük yüz İH'leri	1mg/kg/gün dozu ile başlayarak 2-3mg/kg/gün dozuna kadar	6 ay (standart)
Avustralya (2017)	Hayatı tehdit eden İH'ler (Hava yolu hemanjiomu, görme bozukluğu, omurilik tutulumu, kalp yetmezliği, hipotiroidizme neden olan hemanjiomlar), fiziksel gelişimi engelleyen büyük hemanjiomlar, ülsere hemanjiomlar ve belirgin deforme ve/veya psikososyal etki riski taşıyan hemanjiomlar	1mg/kg/gün dozundan , günlük 2 doza bölünerek başlanır, fayda görülmediği müddetçe 2mg/kg/gün dozuna kadar artırılır	3 aydan 24 aya kadar değişkenlik göstermekte
Japonya (2020)	Hayatı tehdit eden İH'ler, proliferasyon aşamasındaki ve yüzdeki dev lezyonlar gibi kozmetik sorunları olan hastalarda, ülsere ve hemorajik lezyonları olanlarda ve fonksiyonel bozukluk gelişebilecek hastalardaki İH'ler	0,7-1 mg/kg/gün dozundan 2-2,5mg/kg/gün dozuna kadar , günlük 3 doza bölünmüş şekilde, en az 3 günlük kullanım sonrasında doz arttırılabilir.	9 aydan 12 aya kadar devam edebilir.

2.15. Propranolol Yan Etkileri

Propranolol üzerine yapılan çalışmalarda advers olaylar nadiren bildirilmiştir. En yaygın olanı (%20-25) uyku bozuklukları, somnolans ve iritabiledir. Diğer yan etkileri %1 oranında bronkospazm veya bronşiolit, semptomatik hipoglisemi, hipotansiyon, nöbet, kabızlık, huzursuz uyku ve ekstremitelerde üşüme gibi şikayetleri içerir. Nadir fakat potansiyel olarak ciddi yan etkiler bradikardi, hiperkalemi, teşhis

edilmemiş bir atriyoventriküler blok maruziyeti ve hipoglisemi içerir. İshal ve obstrüktif bronşit durumlarında oral propranolol tedavisinin geçici olarak kesilmesi önerilmektedir. (3,41,48,69).

2.16. Diğer Medikal Tedaviler

Propranolol kullanımına bağlı yan etkilerden seçici olmayan β -blokaj mekanizması sorumludur. Bu nedenle, atenolol, nadolol ve asebutolol gibi daha seçici sistemik beta blokerler, İH tedavisi için potansiyel alternatifler olarak araştırılmıştır (65,70). Hidrofilik bir β 1-bloker olan Atenolol, yan etkiler nedeniyle propranololu kesmek zorunda kalan iki çocuğu tedavi etmek için denenmiştir. Tedavi yanıtı propranolol tedavisi ile gözlemlenenenden daha yavaş görülmüş ve hemanjiyom renginde ani solma görülmemiştir, bu da bu iyileşmenin β 2-spesifik blokaj aracılığıyla olabileceğini düşündürmüştür (7). Benzer şekilde β 2-spesifik olan nadolol İH tedavisinde etkili olduğu gösterilen bir β -adrenerjik antagonisttir. Bu ilacın, altın standart tedavi olan propranolol ile karşılaştırıldığında daha az yan etkiye sahip olabileceği öne sürülmüştür, çünkü membran stabilize edici etkiler göstermez ve kan-beyin bariyerini geçme yeteneği çok azdır. Bununla birlikte, bebeklerde nadololün farmakokinetiği ve güvenliği iyi anlaşılmamıştır, bu da bu tedaviyi potansiyel olarak tehlikeli hale getirir. β -adrenerjik antagonist toksisitesi sebebiyle bradikardi, hipotansiyon, hipoglisemi ve hatta ölüm ile sonuçlanan vakalar bildirilmiştir (71).

Topikal Beta Blokerler

Topikal timololün, özellikle İH gelişiminin erken döneminde veya küçük ince lezyonlar üzerinde kullanılması durumunda da etkili olduğu bulunmuştur. (3,66) Birkaç vaka raporu ve vaka serisinde topikal timolol veya topikal propranololün etkililiği ve güvenliliği iddia edilmiş olsa da, şimdiye kadar timololün güvenli kullanımını kabul ettirecek kadar kontrollü çalışma yapılmamıştır. İH'de kullanım için standart bir topikal beta bloker mevcut değildir. İlk geçiş etkisinden kaynaklanan öngörülemeyen sistemik yan etkilere yol açabilecek transkutanöz veya transkonjuktival rezorpsiyon hakkında endişeler vardır. Güvenlik ve etkinlik

doğrulanırsa, topikal beta blokerler tedavi için birinci basamak ajan olma potansiyeline sahiptir (29).

Steroidler

Steroidler esas olarak, anjiyogenezi bloke eden ve tümörün büyümesini önleyen VEGF ve bFGF'nin ekspresyon seviyelerini inhibe eder. İH'lerin proliferasyon aşamasında etki eder. Diğer yandan hemanjiomların büyümesine neden olan östrojenin reseptörlerine bağlanabilir, böylece östrojenin etkilerini azaltabilir ve sonuçta hemanjiyom büyümesini inhibe edebilirler (72). Propranololün kontrendike veya etkisiz olduğu İH hastalarında sistemik kortikosteroid tedavisi düşünülebilir. Ancak yan etki açısından dikkatli olunmalıdır (73).

Kim ve ark. (74)'ın yaptığı çalışmada propranolol ve prednizolon etkinliğini karşılaştırmak için, ortalama yaşı 3 ay olan 34 hemanjiomlu bebek randomize olarak iki gruba bölünmüştür. Grupların birine günde 2 mg/kg propranolol, diğerine ise 2mg/kg prednizolon verilmiştir. 16 hafta sonra, tedaviye yanıt oranları (hemanjiom boyutunun küçülmesi olarak baz alındığında) propranolol veya prednizolon için sırasıyla %95,7 ve %91,9 ile benzer saptanmıştır. Her iki tedavide de lezyonları gerileyen veya ilerlemesi duran hasta sayısı benzer görülmüştür. Sonuçların, hemanjiomun boyutundan veya renginden veya ülserasyon veya reepitelizasyon varlığından etkilenmediğini, deneklerin bir kısmının her iki tedaviye de tam yanıt vermediğini, hiçbir hasta ciddi bir yan etki yaşamadığını raporlamışlardır.

İki bin yirmi bir yılında yapılan bir meta-analizde propranololün İH tedavisinde steroidlerden daha yüksek etkinliğe ve daha az yan etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur (72). Bu meta-analizde steroid tedavisinin etkinliği %78, propranolol tedavisinin etkinliği %88 olarak hesaplanmıştır. Propranolol kullanan 30 hastada (%13,5) asemptomatik hipotansiyon, kusma ve spesifik olmayan döküntü dahil olmak üzere advers reaksiyonlar meydana gelmiş, ancak bazı çocuklarda semptomların ilacın kesilmesinden sonra tamamen geri dönüşümlü olduğu görülmüştür. Uzun süreli kortikosteroid tedavisi, adrenal yetmezlik, cushingoid görünüm, enfeksiyon, büyüme geriliği, hipertansiyon ve duygu durum değişiklikleri gibi yan etkileri beraberinde getirir. Steroid kullanan 75 hastada (%37,3) hastada cushing benzeri değişiklikler, ağız

yaraları, iritabilite, uykusuzluk, arteriyel hipertansiyon, arteriyel kanama, gastroözofageal reflü, hipertrikoz, displazi, hiperkolesterolemi dahil olmak üzere steroide bağlı yan etkiler meydana gelmiştir. İki tedavi arasında nüks oranında anlamlı bir fark bulunmamakla birlikte; steroid kullanan hastaların zayıf terapötik etki veya tatmin edici olmayan estetik iyileşme nedeniyle cerrahi rezeksiyon ihtiyacı oranı, propranolol kullanan hastalardan daha fazla bulunmuştur (72).

Price ve ark (75)'nin yaptığı çalışmada, propranololün maliyetinin steroidin yaklaşık yarısı kadar olduğu bulunmuştur. Propranolol, steroidlerden daha yüksek etkinlik ve güvenlik seviyelerine sahip olduğundan, birinci basamak terapötik ilaç olarak güvenle kullanılmaktadır (72).

İntralezyoner Tedaviler

Hemanjiomların tedavisinde kullanılan bir tedavi şekli de intralezyoner uygulamalardır. Dudak veya burun gibi anatomik noktalardaki bazı küçük lokalize İH'ler, 4 ila 6 haftalık aralıklarla intralezyonel triamkinolon ve/veya betametazon enjeksiyonu ile tedavi edilmiştir. İntralezyonel triamkinolon, yağ ve/veya dermal atrofi ve pigmentasyon gibi lokal komplikasyonlara neden olabilir (76). İntralezyoner bleomisin enjeksiyonunun (İBİ) hemanjiyom hastaları üzerinde tam düzelme ya da belirgin iyileşme ile sonuçlandığı bildirmiştir. Kliniğimizde yapılan bir çalışmada propranolole yanıt vermeyen beş hastaya (2 hastaya iki kez İBİ, 2 hasta üç kez İBİ ve 1 hasta yedi kez) İBİ uygulanmış, organ fonksiyonunda düzelme ve estetik düzelme sağlandıktan sonra İBİ sonlandırılmıştır. MRG temelli değerlendirmede, küçülme oranlarında dört hasta %90'ın üzerinde ve bir hasta %56 küçülme görüldüğü, hiçbir hastada İBİ'ye bağlı advers olay veya komplikasyon görülmediği bildirilmiştir (49).

Muir ve ark. (77)'in yaptığı 95 hastalı prospektif bir çalışmasında, hemanjiomlarda ve vasküler malformasyonlarda intralezyonel bleomisin enjeksiyonu etkinliği değerlendirilmiştir. Tedavi edilen tüm hastaların %80'inde tam rezolüsyon veya anlamlı iyileşme meydana geldiği, karşılaşılan lokal komplikasyonların 2 hastada yüzeysel ülserasyon ve 95 hastanın 1'inde selülit olduğu, sistemik etki olarak üç hastada grip benzeri semptomlar ve iki hastada kısmi, geçici saç dökülmesi görüldüğü, hastaların hiçbirinde hematolojik toksik etkiler veya pulmoner tutulum bulguları

(fibrozis, hipertansiyon) görülmediği raporlanmıştır. Otuz iki yüzeysel hemanjiomun dahil edildiği başka bir vaka serisinde, hastalara 4-6 hafta aralıklarla toplamda 6 ile 10 kez İBİ yapılmıştır. Enfeksiyonun ardından minimum 6 yıllık takipte 18 hastada %70-100 oranında, 7 olguda %50-70 oranında, 7 hastada %50 azalma saptandığı raporlanmıştır. İBİ işleminin kutanöz hemanjiomlarda etkili bir tedavi şekli olduğunu bildirmişlerdir (78).

Bu çalışmalar, İBİ'nin güvenli, etkili, basit ve invaziv olmayan bir tedavi yöntemi olduğunu ileri sürmüştür (49,77,78). Cerrahi ile kıyaslandığında operasyon ilişkili komplikasyonlardan yoksun olması ve büyük skar dokusu bırakmaması nedeniyle bazı önemli avantajlar sunmaktadır. Dezavantajları arasında anestezi ve hastaneye yatış gerekliliği bulunurken, yan etkiler arasında işlemden 24 saat sonra kısa süreli ateş, hiperpigmentasyon, hipopigmentasyon, yüzeysel skar dokusu oluşumu, enjeksiyon bölgesinde ağrı, pulmoner fibroz ve cilt nekrozu, bulantı, kusma, enjeksiyon bölgesinde reaksiyonlar, iştahsızlık sayılabilir. Propranolole yanıt vermeyen çocuklarda İBİ ikinci basamak tedavi olarak düşünülebilir. İBİ tedavisi, hastaneye yatışa gerek kalmadan yakın klinik takip ile güvenle uygulanabilir (49).

Lazer ve Cerrahi tedavi

Propranolol öncesi dönemde, lazer tedavisinin (dalga boyu 595 nm) yüzeysel ve ülserle İH'lerin tedavisinde bir miktar etkinliğe sahip olduğu bilinmekteydi. Lazer veya kriyocerrahinin etkinliğini oral propranolol ile karşılaştıran küçük bir prospektif çalışmada, propranolol ile önemli ölçüde daha hızlı involüsyon görülmüştür. Bunun üzerine lazer tedavisi hemanjiom tedavisinden çıkartılmış olup günümüzde rezidüel lezyonların (örn. eritematöz yamalar ve telenjektaziler) tedavisinde hala önemli bir rol oynamaktadır. Benzer şekilde, hayatı tehdit eden hava yolu hemanjiomlarının tedavisinde karbondioksit (CO₂) lazer veya neodimiyum katkılı itriyum alüminyum granat lazerin yerini artık büyük ölçüde oral propranolol tedavisi almıştır (29).

2.17. Trombositler

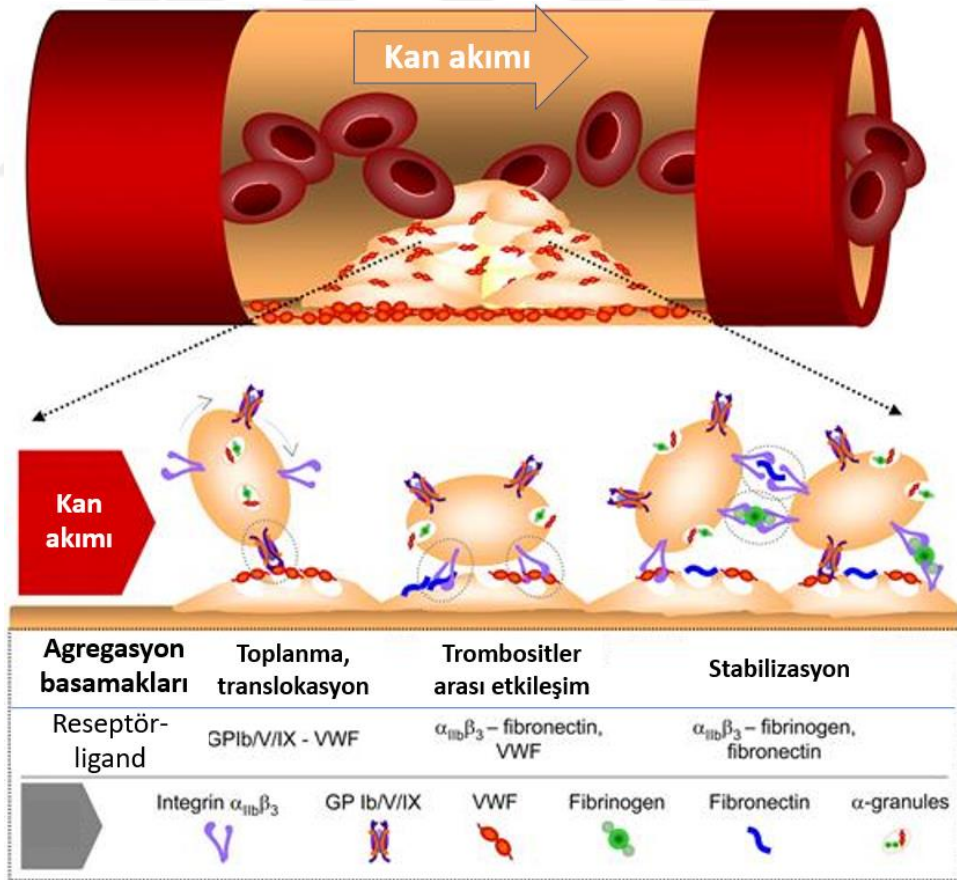
Trombositler hemostazda hayati rol oynayan, çekirdeği olmayan ortalama çapı 1,5 µm, kalınlığı 0,5-1 µm, hacmi 5-7 µL olan yuvarlak ya da ovoid disk şeklinde, plazmadaki en küçük boyutlu hücrelerdir. Kemik iliğinin en büyük hücreleri olan megakaryositlerden üretilmektedir. Sağlıklı bireyde trombosit sayısı 150.000-450.000/mm³ arasında değişkenlik göstermektedir. Ortalama 7-10 gün boyunca dolaşımında kalırlar. Pıhtılaşma kaskadının temel elemanı olan trombositler primer hemostazda görevlidir (79–81). Trombosit membranı birçok farklı görev gören proteini barındırmakla birlikte lipid yapıda bir membrandır. Bu proteinler adheziv glikoproteinler ya da trombosit agonistleri için reseptör görevi görerek pıhtılaşmada önemli görevler üstlenirler (79).

2.18. Trombosit Fonksiyonları ve Primer Hemostaz

Hemostaz, damar çeperinde bir hasar oluşması halinde kan kaybının önüne geçmeyi sağlayan bir homeostazis mekanizmasıdır. Bu mekanizma kanın zamanında pıhtılaşarak kanamanın durdurulması ve damar içindeki pıhtının doğru ve zamanında ortamdaki kaldırılmasını ve kanın damar içindeki akışını korur. Normal hemostaz damar endotelinin inflamatuvar yanıtı, trombüs oluşması ve koagülasyon kaskadı basamaklarından ibarettir. Endotel yanıtı ve trombüs oluşumu primer hemostaz; koagülasyon kaskadı ise sekonder hemostaz olmak üzere iki grupta incelenir (84).

Primer hemostaz eş zamanlı ilerleyen dört mekanizmadan oluşur. Bunlar; vazokonstriksiyon, trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonudur (82–84). Damar endoteli yüzeyinde hasar oluştuğundan saniyeler sonra başlayan süreçte; önce damar düz kaslarında vazokonstriksiyon gelişir. Bu vazokonstriksiyon, hasarlı endotelden salgılanan güçlü bir vazokonstriktör ajan olan endotelin-1 sayesinde olur (81–83). Subendotelyal bölgede fibrinojen, trombosit aktive edici faktör (PAF), vitronektin, von Willebrand Faktör (vWF), fibronektin, ve kollajen gibi çok sayıda glikoprotein (GP) bulunmaktadır. Bu proteinler ve subendotelyal dokuda trombositlerin yapışacağı bir zemin oluşturur (84).

Hasarlı damar duvarında açığa çıkan kollajenin trombosit yüzeyindeki kollajen reseptör glikoprotein VI (GPVI) ve glikoprotein IIa/Ib (integrin $\alpha_2\beta_1$)'e bağlanması ve bu hasarlı bölgeden salınan vWF trombositin hasarlı yüzeye bağlanmasına aracılık eder (adezyon) (85). Adezyondan sonra trombositlerin içindeki α ve δ granüller salınır (sekresyon) ve trombosit iç yüzeyinde bulunan GPIIb/IIIa reseptörleri ortaya çıkar. Granüllerden salgılanan tromboksan A2 (TXA2), vazokonstrüksiyonu devam ettirir. TXA2, ADP, epinefrin, trombin ve kollajen gibi bir dizi protein ise trombosit aktivasyonunu sağlar. Bu proteinlerin salınması bölgeye daha fazla trombositin aktifleşerek gelmesine yol açar (86). Aktifleşmiş granüllerden salınan vWF ve fibrinojen teması ile trombosit tıkaç meydana gelir. Bu aracılık ile diğer aktif trombositteki GPIIb/IIIa reseptörleri bağlanarak trombositler arasında bağlantı kurulur. Trombositler yapışarak hasarlı endotel üzerinde tıkaç oluşturur (agregasyon) (81,83). Primer hemostaz basamakları şekil 2.7.'de gösterilmiştir.



Şekil 2.7. Primer hemostaz basamakları ⁽⁸⁷⁾

Trombositlerin içinde alfa (α) ve dens granüller olmak üzere iki farklı granül bulunur. Alfa granüller daha çok membran işlevleri için gerekli proteinleri barındırırken adezyon, koagülasyon, inflamasyon, hücre büyümesi görevlerine katılırlar. Dens granüller ise yüksek miktarda ADP, ATP, diğer nükleotidleri, kalsiyum ve potasyum içerirler (64).

Alfa granüller trombosit aktivasyonundan trombosit-trombosit ve trombosit-endotelial hücre bağlantısında majör rol oynayan fibrinojen ve vWF'yi serbest bırakır. Ayrıca içerdikleri fibrinojen reseptörü GPIIb/IIIa, kollajen reseptörü GPVI ve vWF reseptör kompleksi GPIb/IX/V'in bileşenleri trombosit yüzeyinde eksprese edilir ve ardından trombosit adhezyonu desteklenir. Alfa granüller ayrıca faktör V ve IX gibi pıhtılaşma faktörlerini serbest bırakarak sekonder hemostazda görev alır. Son olarak, α -granüller, antitrombin, protein S ve doku faktörü inhibitörü dahil olmak üzere pıhtılaşmayı sınırlayan proteinleri salgılayarak hemostatik dengenin korunmasına da dahil olurlar. Dens granüller trombosit agonisti olan ADP nin birincil kaynağıdır. Ayrıca serotonin salgılanması trombosit agregasyonunu destekler (64).

2.19. Trombosit Agregasyonunun Tarihçesi

Trombosit agregasyonu ilk olarak 1800'lerin sonlarında Zahn, Osler, Bizzozero ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmaların ardından tanımlanmıştır. Bizzozero bir dizi gözlem sonunda, trombositlerin yabancı yüzeylere maruz kaldıktan sonra agregat oluşturduğunu ve ardından trombüs oluşturana kadar geçirdiği basamakları açıkladı. Ayrıca, o zamanlar büyük bir keşif olarak müjdelenen trombosit trombüsü tarafından küçük damar deliklerinin tıkanmasını da açıkça tanımlamıştır. Trombositlerdeki niceliksel veya niteliksel kusurların bir kanama bozukluğuna yol açtığı kısa sürede anlaşılmalı ve 1918'de Glanzmann, trombosit agregasyonunda birincil kusur olduğu gösterilen ailesel bir kanama diyatezi ("kalıtsal hemorajik trombasten") tanımlanmıştır (87).

Trombosit agregasyonunun anlaşılmasındaki ilerleme, 1962'de Born tarafından trombosit agregometre tekniğinin ortaya çıkarılmasıyla aydınlatılmıştır. Bu teknik kabaca trombosit aktive edici bir madde ile trombosit süspansiyonunun karıştırılmasını içeriyordu ve bu birleşimin ışık iletimindeki

değişiklikler izlenerek, süspansiyondaki trombosit kümelenmesi (agregasyonu) hakkında fikir sahibi olunuyordu. 1990'ların sonlarında, genetiğiyle oynanmış fare modellerinin geliştirilmesi ve trombosit agregasyon sürecinin yüksek çözünürlüklü görselleştirilmesini sağlayan gelişmiş canlı hücre görüntüleme teknikleri dahil olmak üzere bir dizi teknik ilerleme, trombosit çalışmalarını derinden etkilemiştir (87).

2.20. Trombosit Agregasyon Mekanizması

Trombotik sürecini araştıran çalışmalarda, vWF, fibrinojen ve fibronektin gibi ligandların trombositler arası etkileşimleri düzenlediği ve her ligandın trombotik süreçte farklı rollere sahip olduğu ortaya konmuştur. vWF'nin agregasyonu başlatmada önemli bir rol oynadığı ve fibrinojenin oluşan agregatların stabilize edilmesinde ikincil bir rol oynadığı gösterilmiştir (87).

İlk trombüs oluşumunun karakteristik bir özelliği, trombüs sağlamlaşmadan önce hasarlı damar duvarında ve trombüs yüzeyinde yer değiştiren (ilk bağlanma noktasından hareket eden) trombositlerin yüksek oranıdır. Bu davranışa vWF-GPIb etkileşimi aracılık eder, sıkı yapışma $\beta 1$ ve $\beta 3$ integrinlerinin ligand bağlanmasına bağlıdır. Yer değiştirme özelliği ile diskoid bir şekil oluşturarak birbiri üzerinden kayma hareketi kolaylaşır ve böylece kanın akış potansiyeline eş zamanlı hasarlı doku ya da trombüs duvarı ile çok merkezli etkileşime geçilir (translokasyon). Küçük boyutlarıyla birleştiğinde, bu translokasyon mekanizması, kan akışının yer değiştiren trombositler üzerindeki ayırma etkisini sınırlandırılır (85).

Trombüs gelişimi sırasında trombositlerin yüksek çözünürlüklü görüntülenmesi, agregasyon fazına ilişkin yeni anlayışlar sağlamıştır. Bu çalışmalar, iki fazlı bir trombosit agregasyon prosesinin, diskoid trombositler arasında meydana gelen ilk geri dönüşümlü agregasyon fazının ve trombosit şekil değişikliği ve granül salınımı ile bağlantılı stabil agregasyon fazının varlığını ortaya koymuştur (87).

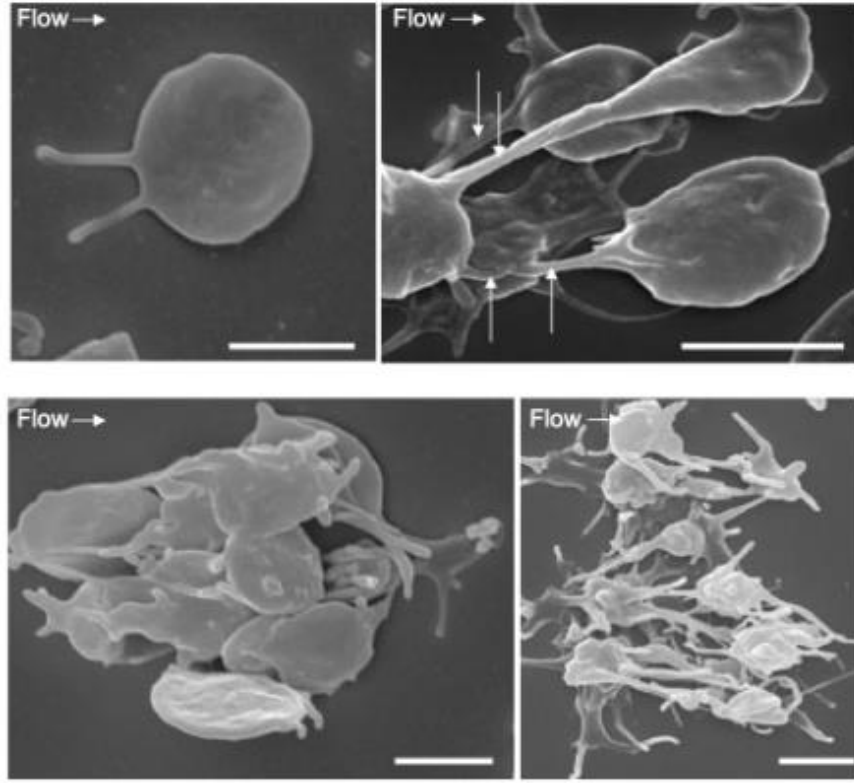
İlk aşama olan diskoid trombosit agregatlarının oluşumu, trombosit aktivasyonunu ve hem GPIb hem de GPIIb/IIIa ile etkileşimini içerir, bu etkileşim ADP, TXA2 veya trombin gibi çözünür agonist gerektirmez. Bununla birlikte, agonistler ile bu agregatlar kararlı hale geçebilir ve bu süreç çift yönlüdür. Bu nedenle, bu etkileşimin lokal olarak üretilen agonistler tarafından yapılan otokrin/parakrin

stimülasyon ile trombositler arasında yakın fiziksel yakınlığın korunmasında önemli bir rol oynadığı görülmektedir (87).

Trombositlerin hasarlanma bölgesine ilk yapışmasına, GPIIb/IX/V kompleksi aracılık eder. Sonrasında trombositler GPVI-kollajen kompleksi sayesinde aktive olur ve trombositlerin damar duvarına yapışmasını, trombositten trombosit yapışma takip eder. Trombositler, trombosit yüzey zarında sunulan spesifik reseptörlere bağlanan ADP, epinefrin, norepinefrin, trombin, serotonin, vazopressin gibi primer agonistler, kollajen, artmış shear stres, ristosetin, enfeksiyöz ajanlar ve ürünleri, UV ışınlar gibi sekonder agonistler tarafından aktive edilir. Trombosit aktivasyonu, hücre içi depolardan salınma ve plazmadan kalsiyum akışı yoluyla kalsiyum iyonlarının intrasitoplazmik konsantrasyonunu artıran bir dizi olaya yol açar (85).

ADP, TXA2 ve trombin reseptörleri gibi G-proteinine bağlı reseptörler, fosfolipaz C β 'yi (PLC β) aktive eder. GPVI, reseptör olmayan tirozin kinaz yolları yoluyla etki eder ve fosfolipaz C γ 'yi (PLC γ) aktive eder. Bu işlemler trombosit içinde GPIIb/IIIa komplekslerinin (integrin α IIb β 3) transformasyonuna yol açan ve bunların plazma fibrinojenini bağlamalarını sağlayan değişikliklere neden olur. PLC β veya PLC γ aktivasyonu, diaçilgliserol (DAG) ve inositol trifosfat (IP3) üretimini başlatır. DAG kalsiyum akışına yardımcı olur, IP3 hücre içi kalsiyum depolarını harekete geçirir. ATP gibi belirli agonistler ayrıca ligand kapılı seçici olmayan katyon kanalı reseptörü P2X1'e bağlanarak doğrudan kalsiyum akışını indükler. Trombosit yanıtları tersine çevrilebilir (tersinir) veya geri döndürülemez (tersinmez) olabilir. Tersinir trombosit yanıtları arasında yapışma, şekil değişikliği ve tersinir agregasyon bulunur. Tersinmez trombosit yanıtı, salıverme reaksiyonunu ve ikincil tersinmez agregasyonunu içerir. Trombosit içindeki artan serbest kalsiyum konsantrasyonu, belirli yapısal ve fonksiyonel değişikliklere neden olur. Trombositin orijinal diskoid şekli, uzun zar çıkıntıları olan bir küreye dönüşür. Oluşan şekil değişikliği şekil 2.8.'de gösterilmiştir. Trombosit granülleri merkezileşir ve içeriğini kanaliküler sisteme boşaltır. Oradan, serbest bırakma reaksiyonu adı verilen bir süreç olan plazmaya boşaltılırlar. Membran fosfolipid A2 aktivitesi, trombositler içindeki artan kalsiyum konsantrasyonu ile uyarılır, bu da membran fosfolipidlerinden araşidonik asidin (AA) serbest kalmasına yol açar. Araşidonik asit, tromboksan sentaz tarafından TXA2'ye metabolize edilir. TXA2, trombositlerin güçlü bir aktivatörüdür. Trombositlerin şekil

değiştirme reaksiyonuna, bir mikrotübül ve aktin filamentleri ağı olan trombosit hücre iskeleti aracılık eder. Şekil değişikliği, aktin ve miyozin hafif zincir fosforilasyonunun polimerizasyonu ile sonuçlanan hücre iskeletinin organizasyonunda temel değişikliklere neden olur; trombositlerin disk şekillerinden, yayılmış hücrelere dönüşümü ile sonuçlanır. Bu işlem sırasında, trombositler uzun, dikenli zar çıkıntılarını uzatarak trombosit yüzey alanında çarpıcı bir artışa neden olur ve trombositlerin birbirleriyle etkileşime girmesini ve kümelenmesini sağlar (85). Şekil 2.8.'de trombositlerde oluşan şekil değişikliği gösterilmektedir.



Şekil 2.8. Trombositlerin disk şeklinden küme haline geçişi ⁽⁸⁷⁾

GPIIb/IIIa membran protein kompleksinin rolü trombosit agregasyonunda temeldir. Fibrinojen ve vWF için bir reseptördür. İstirahat halindeki trombositlerde inaktif halde kalır. GPIIb ve GPIIIa'nın kalsiyuma bağlı birleşimi yoluyla oluşturulur. Trombosit aktivasyonu, GPIIb/IIIa'da onu fibrinojen bağlama formuna dönüştüren konformasyonel değişiklikleri indükler. Reseptöre bağlı fibrinojen, yakındaki trombositler üzerindeki iki GPIIb/IIIa molekülünü birbirine bağlar. Hızlı akım ve shear

stres ile indüklenen trombosit agregasyonu durumunda, vWF, bitişik trombositler üzerinde GPIIb/IIIa reseptörleri arasında köprü oluşturmada fibrinojen yerine rol oynar. Dolaşımdaki trombositlerde, dinlenme halindeki GPIIb/IIIa ligandı fibrinojeni bağlayamaz (85).

Trombosit aktivasyonundan sonra, trombosit başına en yüksek kopya sayısına sahip reseptör olan GPIIb/IIIa, trombosit adezyonu, yayılması ve pıhtı retraksiyonu ile sonuçlanan agonistten bağımsız "dıştan içe" sinyaller sağlayarak trombüs oluşumunu stabilize eder (85).

2.21. Trombosit Agregasyon Testi

Trombosit agregometrisi, trombosit fonksiyon bozukluğundan şüphelenildiğinde çoğunlukla tercih edilen testtir ve trombosit fonksiyon bozukluklarının tanısı için altın standarttır. Bu test trombositlerin aktivasyonu ve agregasyon fonksiyonunu değerlendirmeyi hedefler. Trombosit agregometrisi asıl olarak plazma içindeki trombositlerin agregasyon fonksiyonu esnasındaki plazmanın optik dansitesindeki değişikliğin kaydedilmesine dayanır. Işık transmisyonunda meydana gelen değişiklikler bir grafiğe yansıtılır. Agregasyon başlatıcı olarak görev yapan aktivatörler epinefrin, ristosetin, ADP, trombin, kollajen ve araziidonik asittir (88).

İn vivo trombositler, doğal disk benzeri formlarında dolaşır. Endotel defektlerine veya hasarlı endotel hücrelerine bağlanırlar ve şişerek ve psödopod oluşumu ile şekillerini değiştirirler. Diğer trombositler bu trombositlere yapışır ve agregat oluşumu başlar. Şekil değiştiren trombositler in vivo olarak tekrar disk şekline dönüşebilir. İn vitro tekniklerde durum tamamen farklıdır. Kan örneği alındıktan hemen sonra trombositler şekil değiştirir ve bu süreç sıcaklıktan ve zamandan etkilenir. Oda sıcaklığındaki sitratlı kan örneğinde 30 dakika sonunda tüm trombositlerin %70'inde psödopod oluşmuş haldedir. Trombositten zengin plazmada (TZP) şekli değişen trombositler birbirine yapışır ve karıştırılırsa agregalar oluşturur. Yapışma olmazsa, geri dönüşümlü kümelenme olur. Tersinir olmayan kümelere trombositler birbirine yapışır ve zar yapılarını kaybeder. Trombosit içeriği tersinir agregasyon sırasında salınır, tersinmez agregasyon sırasında salınım çok daha güçlüdür. TZP'ye

ADP veya kollajen gibi agonistler eklenirse, agregometrelerde ışık iletiminde artma olarak görülebilen ek bir şekil değişikliğine neden olurlar. TZP'de agregat oluşumu ışık geçirgenliğini artırır. Bu, agregometreler tarafından kaydedilir. Agregometre eğrilerinin değerlendirilmesi, trombosit agregasyonunun hızının ve kapsamının ölçülmesine izin verir. TZP, küçük bir mıknatıs kullanılarak bir fotometrenin ışık huzmesi içinde 700-1000 rpm'de 37°C'de karıştırılır. Bir agonistin etkisi altındaki optik yoğunluk değişiklikleri kaydedilir (89).

2.22. Trombosit Agonistleri

Trombositleri in vivo fizyolojik olarak aktive eden ajanlar arasında ADP, epinefrin, kollajen, TXA2, serotonin ve trombin bulunur. Trombositler, bu agonistlerin her biri için reseptörlere sahiptir ve sıkı yapışmanın devamı için GP'ler fibrinojen, trombospondin, fibronektin, vitronektin için bir ana integrin reseptörüne ($\alpha 2\beta 3$ integrin [glikoprotein IIb/IIIa, CD41/CD61]) ve vWF için reseptör görevi gören GPIIb/IX/V kompleksi bulunmaktadır (90).

ADP

ADP, zayıf bir trombosit agonisti olarak kabul edilir. Ayrıca trombosit stoplazmasındaki dens granüllerin içinde de bulunur. İki G-protein-bağlı purinerjik reseptörü, ADP tarafından başlatılan trombosit agregasyonuna katkıda bulunur. P2Y1 reseptörü, fosfolipaz C'yi aktive eder, şekil değişikliğini indükler ve kalsiyum mobilizasyonu yoluyla birincil dalga trombosit agregasyonunu başlatır. P2Y12 reseptörü, adenil siklazın inhibisyonu ve trombosit agregatlarının stabilizasyonu yoluyla trombosit agregasyonu yanıtını tam sağlayan ana ADP reseptörü olarak kabul edilir (90).

Epinefrin

Epinefrin için trombositler üzerindeki reseptör $\alpha 2$ -adrenerjik reseptördür. Epinefrin, adenil siklazın inhibisyonuna neden olur ve inositol fosfat 3 yoluyla

endoplazmik retikulumdan kalsiyum iyonları ve diaçilgliserol yolakları yoluyla protein kinaz C ile plekstrin fosforilasyonuna neden olur (90). Epinefrine yanıt, kan örneklemeinden sonraki zamana ve sıcaklığa da bağlıdır (91).

Kollajen

Kollajen, yaygın olarak kullanılan ve çok uygun bir indükleyicidir ancak piyasadaki farklı kollajenler, farklı agregasyon tepkilerine yol açar. Bu nedenle, yayımlanan sonuçlar nadiren karşılaştırılabilir (91). Kollajen için 2 ana trombosit reseptörü tanımlanmıştır. Reseptörlerden biri, trombosit yapışmasına katkıda bulunan GPIa/IIa'dır ($\alpha 2\beta 1$ integrin). Diğer kollajen reseptörü, trombosit sinyalizasyonundan ve TXA2 oluşumuna yol açan aktivasyondan sorumlu olan GPVI'dır. Bu kollajen reseptörleri sinerjistik aktiviteye sahiptir. Agregasyon hızı, kollajen kaynaklı agregasyondaki en hassas parametredir (90).

Trombin

Trombositlerin en güçlü fizyolojik agonistidir. Proteazla aktive olan reseptörler 1 (PAR1) ve 4 (PAR4) trombin tarafından aktive edilir. Sinyal iletimini başlatan G α q alt birimlerini aktive etmek için daha sonra reseptörün bir transmembran alanına dokunmasına müteakip PAR4'ün aktivasyonu, sürekli sinyal yayılımı ile sonuçlanır ve optimize edilmiş trombosit aktivasyonu oluşur (90).

Ristosetin

Ristosetin ve vWF, trombosit zarı üzerindeki GPIb/IX/V kompleksine yapışır. Bu olay, vWF ile trombosit-trombosit etkileşimlerine ve ardından aglütinasyona izin verir. Aglütinasyon yapan trombositlerin yakın teması sırasında, hücre içi trombosit proteinlerinin fosforilasyonu, ardından trombosit aktivasyonu ve granül içeriklerinin (örn., fibrinojen) salınımı ve ikincil trombosit agregasyonu vardır (90).

Araşidonik Asit

Araşidonik asit, TXA2 ve hidroksil yağ asitlerinin öncüsüdür. G-protein-bağlı reseptörler aracılığıyla kalsiyumu harekete geçirir. Kalsiyum, araşidonik asidi fosfatidilkolin ve fosfatidiletanolamin'den serbest bırakan fosfolipaz A2'yi aktive eder. Kalsiyum ayrıca miyozin hafif zincir kinazı da aktive eder. Araşidonik asit daha sonra siklooksijenaz ve tromboksan sentaz tarafından TXA2'ye dönüştürülür, bu da hücre içi depolama alanlarından kalsiyumu daha da harekete geçirir. TXA2 ve aktive edilmiş miyozin hafif zincir kinaz birlikte trombosit granüllerinin ürünlerinin salgılanmasını uyarak tenaz ve protrombinaz oluşumuna izin vererek trombosit aktivasyonuna yol açar (90).

2.23. Trombosit Fonksiyon Testleri

Trombosit fonksiyonunu değerlendirmek için Işık iletim agregometre, PFA-200 sistemi, multiplate impedans agregometri ve verify now türbidimetri, tromboelastogram gibi birden fazla teknik bulunmaktadır (91).

Işık İletim Agregometrisi

Tarihsel altın standart olarak kabul edilen ışık iletim agregometrisi (İİA), trombosit agregasyonunu, TZP solüsyonu içindeki heterojen yoğunluğun yansıtılması yöntemi ile ölçer. Bir trombosit agonistine yanıt olarak trombositler kümelenmeye başladığında, süspansiyon yoğunluğu azalır, ışık geçirgenliği artar ve artan bir ışık iletimine dönüşür. %100 ışık iletimini tanımlamak için trombositten fakir plazma (TFP) kullanılır. Bu geçirgenlik trombosit agregasyonunu gösterir ve yüzde olarak ifade edilir. Bu nedenle trombosit agregasyonu gerçek zamanlı olarak ölçülür. Bu teknik, ışık geçirgenlik yüzdesi ve ışık iletiminin birlikte okunmasına izin verir, böylece TZP'ye eklenen bir lusiferin-lusifera substratı kullanılarak agregasyon sırasında yoğun granüllerden nükleotitlerin salgılanması ölçülür. Bu teknikten toplanan trombosit etkileşimlerinin bilgisi, elektronik mikroskopi ile doğrulandığında şekil değişikliğinden degranülasyona, kararsız ve katı trombosit agregasyonuna kadar

belirli trombosit aktivasyon fazları saptanabilir. Sonuç olarak İİA, trombosit aktivasyon yollarını ayrıntılı olarak inceleme imkanı sunar ve son 50 yılda çoğu laboratuvarında tercih edilen yöntem olmuştur. Öte yandan, trombositler tam kan bileşenlerinden izole edildiğinden, düşük akım koşulları altında karıştırıldığından ve sadece agonistlerin eklenmesinden sonra kümeler oluşturduğundan, İİA fizyolojik değildir. Bu koşullar, damar duvarına verilen hasara yanıt olarak ortaya çıkacakları için trombosit yapışmasını, aktivasyonunu ve agregasyonunu tamamen taklit etmez. Fizyolojik hale yaklaştırılması için çok yüksek kan volümleri ile çalışılması gerekmektedir (91).

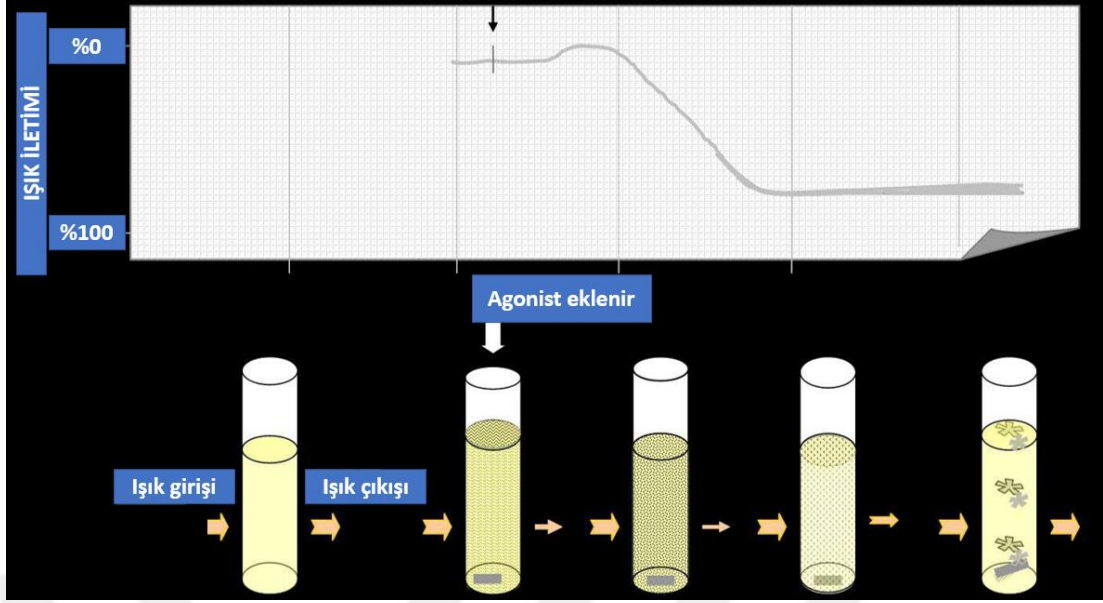
Trombosit agregasyon testi sırasında elde edilen grafikte değerlendirilen parametreler; bekleme fazı (lag faz), agregasyon eğrisinin eğimi (slope of aggregation), sekonder agregasyon eğrisi, maksimum agregasyon yüzdesidir. Bu parametreler otomatik olarak ölçülür ayrıca trombosit agregasyonunun 5 fazı olan bazal düzey, agonist eklenmesi ve şekil değişimi, primer dalga, sekresyon, ikinci dalga grafiksel olarak incelenir (92).

Bu test, trombositlerin en önemli işlevi olan GP IIb/IIIa'ya bağlı bir şekilde trombositlerden trombosit küme oluşumunu in vitro olarak değerlendirir. Test, eksojen trombosit agonistinin eklenmesinden sonra optik olarak yoğun TZP numunesi yoluyla ışık iletimindeki artışın ölçülmesine dayanır. Test sırasında, agonist ilavesinden sonraki TZP, trombosit agregatlarının çökmesi nedeniyle daha berrak hale gelir. Bu, plazma numunesi yoluyla ışık iletiminde bir artışı belirler. Cihaz, bir fotometre ile %0'dan (otolog TFP'de optik yoğunluğu yok) %100'e (TZP'nin maksimum optik yoğunluğu) artışın oranını ve maksimum yüzdesini kaydeder. Bu sinyal, trombosit agregasyonu sırasında ışık iletimindeki artışa paralel olan bir grafik eğrisine otomatik olarak dönüştürülür (Şekil 2.9). Mevcut agregometreler, otomatik ayar (%100 ve %0), sonuçları saklamak için yazılım ve karıştırma çubuğuna sahip tek kullanımlık küvetler ile donatılmış, kullanımı kolay cihazlardır. TZP örneğine, farklı trombosit aktivasyon yollarını uyarmak için farklı agonistler eklenir ve trombosit fonksiyonunun çeşitli özellikleri hakkında bilgi elde edilir (93). Işık transmisyon agregometresinin çalışma prensibi Şekil 2.9.'da gösterilmiştir.

Trombositlerin agrege olması sırasında oluşan eğri iki fazlı görülebilir. ADP ve epinefrin klasik olarak iki fazlı bir kümelenme eğrisi verirken, diğer birçok agonist ile sadece tek bir dalga görülür ve birincil dalgayı ikincil dalgadan ayırt etmek mümkün değildir (94). ADP ve epinefrin gibi zayıf agonistler kullanıldığında trombosit agregasyon eğrisinde trombosit içi sinyal iletimini temsil eden birincil agregasyon eğrisi ve trombositin granül içeriğinin salınmasını temsil eden ikincil agregasyon eğrisini oluştur (Şekil 3.2.). Kollajen veya trombin gibi güçlü agonistler kullanıldığında, yalnızca bir eğri oluşur. Agregasyon yanıtından önce trombosit uyaran-yanıt eşleşmesi meydana geldiğinden, birincil ve ikincil dalga agregasyonu arasında hiçbir ayırım kaydedilmez (90).

Sağlıklı popülasyonda ADP ile indüklenen trombosit agregasyonu eşiği 1 ile 7,5 $\mu\text{mol/L}$ arasındadır. Standart olarak 5 $\mu\text{mol/L}$ ADP eklendiğinde trombosit agregasyon eğrisinde birincil ve ikincil agregasyon eğrileri net şekilde ayırt edilirken daha yüksek ADP konsantrasyonlarında (7,5 $\mu\text{mol/L}$) birincil ve ikincil agregasyon eğrisi birleşmiş şekilde görülür ve bükülme alan görülmeyebilir (94).

Kollajen, trombin, TXA2 güçlü agonistlerdir. Bunlar doğrudan trombosit agregasyonunu, TXA2 sentezini ve trombosit granül salgılanmasını indükler. ADP ve epinefrin ise zayıf agonistlerdir. Bunlar, granül salgılanmasını indüklemeden yalnızca trombosit agregasyonunu indükler (94). Güçlü agonistler, düşük konsantrasyonlarda kullanıldıklarında zayıf agonistler gibi hareket edebilirler, ancak yüksek konsantrasyonlarda bile zayıf agonistler güçlü agonistler gibi hareket etmeyeceklerdir (94).



Şekil 2.9. Işık transmisyon agregometresinin çalışma prensibi ⁽⁹⁴⁾

Tam Kan Agregometri

Tam kan agregometrisi , doğrudan hipertonic salin ile seyreltilmiş tam kana daldırılmış iki elektrot üzerindeki trombosit agregasyonundan kaynaklanan elektrik empedansındaki değişikliğin ölçümüne dayanır. Özellikle antiplatelet tedavi takibinde olmak üzere farklı uygulamalar için önceden seçilmiş agonistlere sahip tek kullanımlık küvetler/elektrotlar kullandığından klinik laboratuvarlarda en yaygın kullanılan cihazdır. İİA'ya kıyaslandığında tam kan ile çalışılması avantaj gibi görünse de hematokrit ve trombosit sayısı, kullanılan antikoagülan ve kan numunesi alımı ile trombosit fonksiyon testi arasındaki gecikme gibi çeşitli faktörlerden etkilendiği bilinmektedir (91).

Verify Now

Antiplatelet tedaviyi izlemek için özel olarak geliştirilen Verify Now sistemi, fibrinojen kaplı polistiren taneciklerinin araşidonik aside (aspirin kartuşu) yanıt olarak tam kanda aglütine olduğu bir testtir. Sağlam ve yüksek düzeyde standardize olmasına rağmen, fibrinojen seviyeleri, hematokrit ve trombosit sayısı, kan trigliserit seviyeleri

ve kan numunesinden teste kadar geçen süre gibi çeşitli faktörler testin performansını etkiler (91).

PFA-200

Trombosit fonksiyon analiz cihazı (PFA-200), trombosit agonistleri ile kaplanmış bir membrandaki bir açıklıktan, açıklık bir trombosit tıkaçı tarafından tamamen kapatılana kadar geçen zamanı ölçen bir testtir. Sistem tarafından "kapanma zamanı" olarak rapor edilir. Trombosit fonksiyonu ölçmek için bu testin kullanımı kolaydır, hızlıdır, küçük bir kan miktarı gerektirir. Kapanma süresi aynı zamanda bir antikoagülan olarak kullanılan sodyum sitrat konsantrasyonundan da etkilenir. Test, VWF seviyelerine büyük ölçüde bağlıdır, bu da onu von Willebrand hastalığının taranması için uygun kılar, ancak bu kohortta trombosit fonksiyon testi için uygun değildir (91).

Tromboelastogram

Trombüs oluşumundan parçalanmasına kadar geçen tüm süreci değerlendirmede faydalıdır. İçinde bir pimin bağlı olduğu ısıtılmış bir kaptaki inkübe edilen tam kanı kullanılır. Konvansiyonel tromboelastogram (TEG) ve modifiye tromboelastogram (ROTEG) olarak farklı çeşitleri vardır. TEG'de kap salınım yaparken, ROTEG'de pim salınım yapar. Normal antikoagülanlı kanda, pim etkilenmez, ancak bir kan pıhtısı geliştikçe, kabın/pimin hareketi algılanır ve bu, pıhtı gücünü gösteren bir eğriye çevrilir. Araşidonik asit ve ADP, TEG sistemi içinde trombositleri önceden aktive etmek için agonistler olarak kullanılabilir. Bu nedenle test, trombosit fonksiyonunu incelemek ve antitrombosit ilaçları izlemek için teorik olarak uygundur ancak trombosit fonksiyonundaki orta dereceli değişiklikleri tespit etme duyarlılığından yoksundur. Test ortalama 30 dakika içinde sonuç verir ve geleneksel olarak ameliyat sırasında takip testleri olarak kullanılmıştır. Başlıca avantajları, pıhtılaşma kinetiği, pıhtı kuvveti ve fibrinoliz dahil olmak üzere tam bir pıhtı oluşumu profili sağlamaktır. Böylece her iki test de tam kan içinde pıhtı

oluşumunun bir portresini sağlar ve trombositler ve pıhtılaşma sistemi dahil olmak üzere tam kan elemanları arasındaki etkileşimlere izin verir (91).

Trombosit Fonksiyonunun Akış Sitometrik Analizi

Akış sitometrisi, ışık kaynağından geçerken ürettikleri ışık dağılımına dayalı olarak bilgi sağlayan lazer tabanlı bir teknolojidir. Spesifik olarak trombosit granüllerine, proteinlerine ve lipid membranlarına bağlanan reaktiflerle temas ettirilip seyreltilmiş, antikoagüle edilmiş tam kan kullanılarak gerçekleştirilir. Bu teknikte trombosit fonksiyonu, trombosit membranından a-granül salgılanması, yüzeyindeki P-selektin ekspresyonu gibi trombosit aktivasyon belirteçlerindeki değişiklikleri inceler. Akış sitometrisinin önemli bir avantajı, trombosit sayısından bağımsız olarak gerçekleştirilebilmesidir, bu da onu trombositopenili hastalarda trombosit fonksiyonunu değerlendirmek için potansiyel olarak uygun hale getirir (91).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Araştırmanın Türü ve Amacı

Çalışmamız; prospektif ve analitik bir çalışmadır. Çalışma gruplarının yaşı, cinsiyeti, hasta grubunun doğum haftası, tanı anı ve tedavinin 1. ayında hemanjiom boyutları, görünüm özellikleri kayıt edilmiştir. İH tanısı alan ve tedavi endikasyonu olan çocuk hastalarda tanı anında ve tedaviden sonra 1. ayda tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri ve trombosit agregasyon testi parametreleri ile kontrol grubunun değerleri kıyaslanmıştır. Çalışmamızın amacı, İH tanısı konulan ve seçici olmayan bir beta bloker olan propranolol tedavisi başlanan çocuklarda tedavi öncesi ve tedavinin birinci ayındaki trombosit agregasyon testindeki değişikliklerin araştırılmasıdır.

3.2. Etik Kurul Onayı

Çalışma için Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07.04.2022 tarihli 40 no'lu karar ile onay alındı.

3.3. Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Onayı

Çalışma için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu (TİTCK) Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 29.04.2022 tarihli 21-AKD-157 sayılı karar ile onay alındı.

3.4. Araştırma Bütçesi, Yeri ve Zamanı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu onayı (Proje No: TTU-2022-2496) ile bütçe oluşturuldu. Bu çalışmaya 01.04.2022-01.06.2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğine başvuran hastalar dahil edilmiştir.

3.5. Hastaların Çalışmaya Alınması ve Verilerin Toplanması

Çalışmaya 01.04.2022-01.06.2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğine başvuran 2 ay-5 yaş aralığındaki İH nedeni ile takip edilen, daha önce hemanjiom için tedavi almamış ve propranolol başlanacak 20 hasta çocuk ve enfeksiyöz, inflamatuvar ya da kronik bir hastalığı bulunmayan 20 sağlıklı çocuk dahil edildi. Kontrol grubundan başka bir nedenle kan alınması sırasında çalışma kanı alındı. Tüm hasta ve kontrol grubundan ebeveynlerinden onam formu alındı.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri

- İH tanısı almış olması ve tıbbi tedavi endikasyonu bulunması (kalp yetmezliği, solunum sıkıntısı, görsel obstrüksiyon, ambliyopi veya beslenme güçlükleri, ülserasyon veya kanama, özellikle yüzde ciddi anatomik bozukluklar)
- 2 ay-5 yaş arasında olması
- Kan örneği vermeden önceki son 10 günde non-steroid antiinflamatuvar kullanmamış olması
- Eşlik eden enfeksiyon veya inflamatuvar hastalığın olmaması
- Kronik hastalığının (kalp, karaciğer, böbrek, bağırsak, immün yetmezlik sendromları, kronik renal yetmezlik ...) olmaması

Çalışmadan çıkarılma kriterleri

- 2 aydan küçük ya da 5 yaşından büyük olması,
- Kan vermeden 10 gün öncesine kadar nonsteroid antiinflamatuvar ilaç kullanmış olması
- Eşlik eden enfeksiyon veya inflamatuvar hastalığın olması
- Kronik hastalığının (kalp, karaciğer, böbrek, bağırsak, immün yetmezlik sendromları, kronik renal yetmezlik ...) olması

Kontrol grubu olarak, sağlıklı olduğu bilinen, kronik hastalığı olmayan, ilaç kullanmayan ve talasemi taşıyıcılığı olmayan, kontrol amaçlı polikliniğimize getirilen çocuklardan oluşturuldu. Kontrol grubuna toplamda 20 çocuk dahil edildi. Tüm

katılımcıların yaş, cinsiyet, doğum haftaları, vücut ağırlığı, beslenme özellikleri, başvuru şikayetleri kayıt edildi. Tüm katılımcılardan tam kan sayımı, elektrolitler, BUN, kreatinin, AST, ALT, total/direkt bilirubin, albümin, LDH, ürik asit ve ışık transmisyon agregometri testi (trombosit agregasyon fonksiyonu testi) çalışıldı. Testler yapılmadan 10 gün önce antiinflamatuvar ve gıda takviyesi almamaları konusunda uyarı yapıldı. Hasta grubundan propranolol başlamadan önce ve propranolol başlandıktan sonra 1. ayda, kontrol grubundan bir defa olacak şekilde kan örnekleri toplandı. Kan örnekleri, 8 saatlik açlık sonrası sitratlı tüplere (4,5 ml) alındı. Hastaların 8 saatlik açlık süresince kan şekeri düşüklüğü semptomları ya da diğer sağlık sorunlarına tarafımızca dikkat edildi. Bu süreçte ebeveynlerin tarafımıza bildirim yapabilecekleri ulaşım bilgileri kendilerine verildi.

Hasta grubuna propranolol tedavisinin olası yan etkileri hakkında bilgilendirme yapıldı. İlaç kullanım sürecinde herhangi bir olası yan etki durumunda ebeveynlerin tarafımıza bildirim yapabilecekleri ulaşım bilgileri kendilerine verildi. Hasta grubunun 1.ay kontrolünde geçirdikleri yan etkiler ve hastane başvuruları sorgulandı. Yan etki şablonuna kaydedildi.

Tablo 3.1. Hasta grubunda sorgulanan yan etkiler

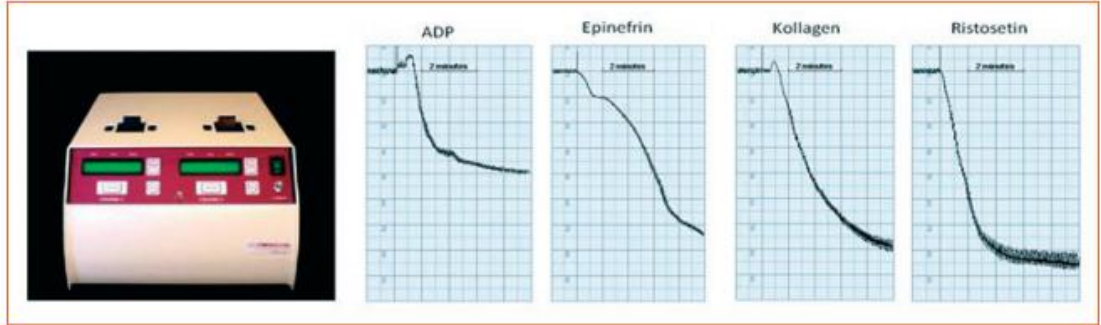
Yan Etki	var	yok	Yan Etki	var	yok
Öksürük			İshal		
Nefes darlığı			Kusma		
Uyku bozukluğu			Bayılma		
Huysuzluk- ağlama			İştahsızlık		
Uyku hali			Beslenme problemi		

Alınan kan numuneleri hastanemizde hematoloji laboratuvarı çalışanı tarafından, hematoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Işık transmisyon agregometri testi hastanemiz hematoloji laboratuvarında deneyimli teknisyenler tarafından yapıldı.

3.6. Laboratuvar analizleri

Tüm kan örnekleri alındıktan sonra 4 saat içinde hastanemiz hematoloji laboratuvarına ulaştırıldı. Tüm kan örnekleri laboratuvara gelene kadar ve işlem sürecinde 37°C'de muhafaza edildi ve aynı gün içinde taze olarak çalışıldı. Trombosit

fonksiyonları ışık transmisyon agregometri analizi yöntemi kullanılarak değerlendirildi. Trombosit agregasyon fonksiyonu testi Chrono-log (Whole blood lumi-aggregometer) cihazında çalışıldı. Agonist olarak kollajen, epinefrin, ristosetin ve ADP Chrono-log kitleri (Chrono-log Corp. Hawertown, PA USA) kullanıldı. Bu yöntem, trombosit fonksiyonlarını değerlendirmede altın standarttır. ADP, kollajen, ristosetin ve epinefrin agonistleri ile uyarılan trombosit agregasyonunu değerlendirildi. Sitratlı tüpe venöz kan örneği alındıktan sonra 900 rpm'de 10 dakika santrifüj edilerek trombosit açısından zengin plazma elde edildi. Bu plazmadan 450 µL alındıktan sonra kalan örnek 15 dakika boyunca 900 rpm'de yeniden santrifüj edilerek trombosit açısından fakir plazma elde edildi. Trombosit açısından zengin plazma üzerinde bir trombosit sayımı gerçekleştirildikten sonra trombosit açısından fakir plazma ile dilüe edilerek trombosit sayısı $300 \times 10^3 / \mu\text{L}$ olacak şekilde ayarlandı. Her bir küvete trombosit agonistleri (ADP 2-5 µM; kollajen 1-2 µg/mL; ristosetin 1,25 mg / mL; ve epinefrin 5-10 µM) eklenerek 6 dk sonraki trombosit agregasyon eğrisindeki maksimum trombosit agregasyonu yüzdesi hesaplandı. Kan örnekleri tedavi öncesi ve tedavinin 1. ayında hastalardan ve sağlıklı gönüllülerden de 1 kez alınarak ışık transmisyon agregometri testinde elde edilen maksimum trombosit agregasyonu yüzdesi değerlerindeki değişiklikler karşılaştırıldı.



Şekil 3.1. Trombosit agregasyon fonksiyonu testi sırasında elde edilen agregasyon eğrileri ⁽⁹⁵⁾

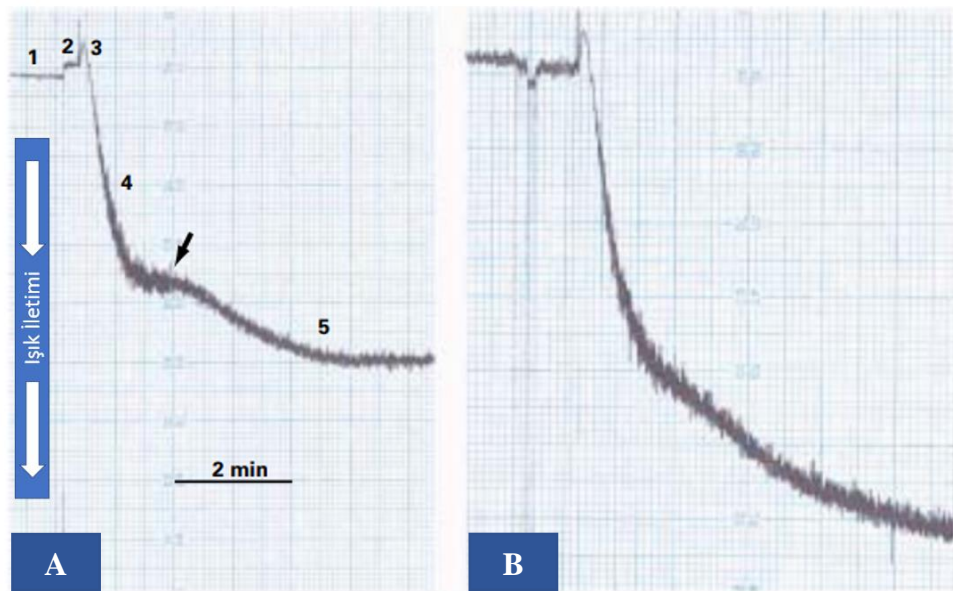
3.7. Işık Transmisyon Agregometresi

Trombosit agregasyonu, agregometre küvetine agregasyon ajanının eklenmesinden sonra karıştırılan TZP'nin optik yoğunluğundaki (yani ışık

geçirgenliğindeki) değişiklik ölçülerek belirlenmektedir. Trombosit agregasyonu, yalnızca agregometre küvetindeki TZP, genellikle 800 ila 1.200 rpm hızında karıştırıldığında meydana gelir. Karıştırıcının karıştırma hızı ve doğası, ekipmanın üreticisine göre değişebilir (90).

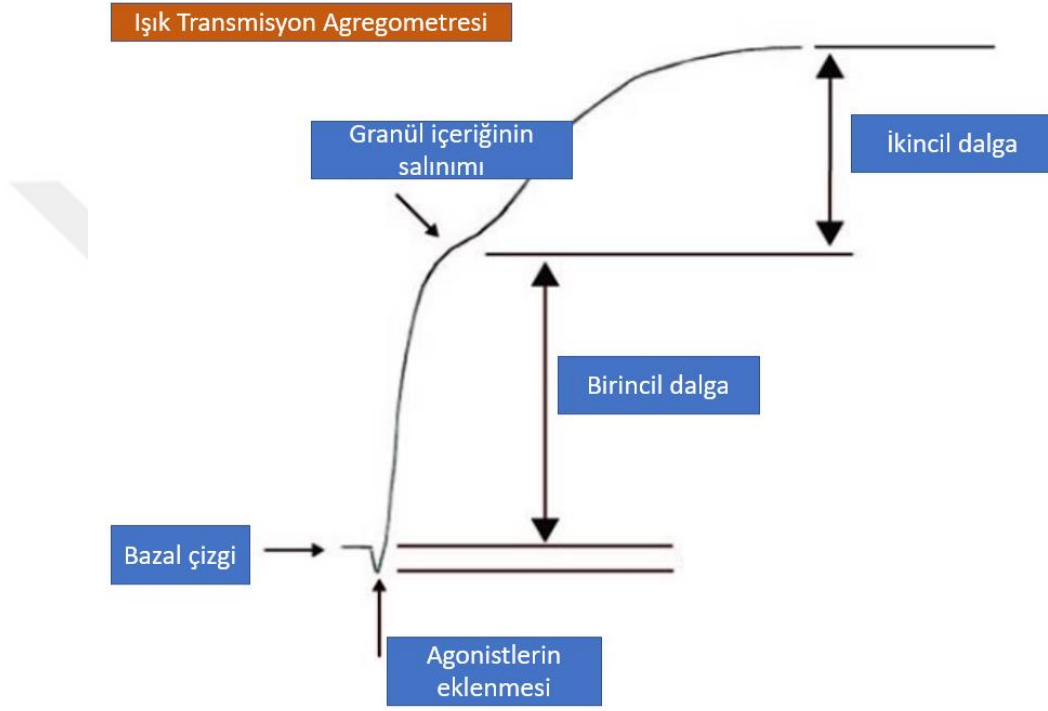
Agregometre, hastanın TFP örneğinin %100 ışık geçirgenliğini temsil edecek şekilde bir kanala ve hastanın TZP örneğinin %0 geçirgenliği temsil eden başka bir kanala yerleştirilmesiyle standardize edilmiştir. Işık geçirgenliğinde %0'dan %100'e artış, agregometre izlemesi olarak grafik kaydediciye yansıtılır. Genellikle, hastanın TZP'sinin taban çizgisi, %10 grafik sapma seviyesinde olacak şekilde, TFP taban çizgisi, çizelge kaydedicide %90 seviyesine ayarlanır. TZP'nin boş TFP'ye göre ışık geçirgenliği otomatik olarak kaydedilir. TZP'ye bir agregasyon ajanı eklendiğinde trombosit agregatları oluşur ve bu olay, trombosit agregasyonunun bir indeksi olarak kaydedilen ve kullanılan ışık geçirgenliğinde bir artışa neden olur (90).

Trombosit agregasyonu testinin süresi plazmalar hazırlandıktan sonra 5 ile 10 dakika arasında değişmektedir. Kayıt cihazının grafik hızı ekipmana göre değişir, ancak agregasyon çizgisi izlemindeki değişikliği görmek için dakikada en az 2 cm olmak üzere yeterince hızlı olmalıdır (90).



Şekil 3.2. A. 5 $\mu\text{mol/L}$ adenozin difosfat (ADP) ile uyarılmış platelet agregasyon eğrisi. 1; agonist damlatılmadan önceki bazal ışık geçirgenliği çizgisi, 2; agonist

eklendiğini gösteren pik, 3; ADP'nin trombositlere bağlanması ile trombositlerde oluşan şekil değişikliğine bağlı ışık geçirgenliğinin azalması, 4; ışık geçirgenliğinin arttığını gösteren eğri 'birincil agregasyon eğrisi', 5; 4 eğrisinden sonra gelen hafif bükülme ile devam eden ve giderek ışık geçirgenliğinin arttığını gösteren 'ikincil agregasyon eğrisi'. **B.** 7,5 $\mu\text{mol/L}$ ADP eklendiğinde birleşik şekilde görülen birincil ve ikincil agregasyon eğrisi ⁽⁹⁰⁾



Şekil 3.3. Trombosit agregasyon eğrisi bölümleri ⁽⁹⁴⁾

Hastanemizdeki hemostaz laboratuvarında çalışılan İİA'da agregasyon derecesini değerlendirdiğimiz parametreler "amplitüd, slope, eğri altı alan ve lag time" idi. Amplitüd, slope ve eğri altı alan değerleri oluşan agregasyonun büyüklüğünü ifade etmektedir. Slope (eğim) analiz edilirken, ilk agregasyon eğrisinin maksimum amplitüd yüksekliği ile zemin arasındaki mesafe maksimum agregasyon amplitüd değerine (X/Y) bölünür. Lag time agregatların oluşmaya başlamasına kadar geçen süreyi belirtir. Eğimin hesaplandığı yükseklikler şekil 3.4.'te gösterilmiştir ⁽⁹⁴⁾.

4.BULGULAR

Nisan 2022 ile Haziran 2022 tarihleri arasında, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğine başvuran İH tanısı konulmuş 20 hasta çocuk ile 20 sağlıklı çocuk çalışmaya alındı.

Hasta grubunun yaş ortalaması $4,95 \pm 2,7$ ay (min-max 2-11 ay), 15'i kız (%75), 5'i erkek (%25) cinsiyette, kontrol grubunun yaş ortalaması $5,45 \pm 2,8$ ay (min-max 2-12 ay), 10'u kız (%50), 10'u erkek (%50) cinsiyette idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak bir farklılık bulunmadı ($P>0,05$). Hastaların 8'inin doğum haftası 37 haftanın altındaydı. Doğum haftaları 27 ile 36 hafta arasındaydı. Tüm hastalarda standart olarak 1 mg/kg/gün, 2 dozda olacak şekilde oral propranolol (Hemangiol®) tedavisi verildi. 1 aylık tedavi sonrası ortalama hemanjiom boyutu (2,65 cm), tedavi öncesi boyutundan (2,46 cm) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($P<0,05$).

Hasta grubunun tedavi öncesi hemoglobin (Hb), lökosit sayısı (WBC), mutlak nötrofil sayısı (ANS), platelet sayısı (Plt), ortalama trombosit hacmi (MPV) değerleri sırasıyla 11,5 g/dl; $8.87 \times 10^3/L$; $1.74 \times 10^3/L$; $440 \times 10^3/L$; 9,4 fl, tedavi sonrası değerleri 11,5 g/dl; $9.07 \times 10^3/L$; $2.01 \times 10^3/L$; $432 \times 10^3/L$; 9,49 fl ve kontrol grubu değerleri 11,7 g/dl; $8.51 \times 10^3/L$; $3.18 \times 10^3/L$; $409 \times 10^3/L$; 9,90 fl arasında istatistiksel açıdan farklılık bulunmadı ($P>0,05$)

Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı, hasta grubunun tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay hemanjiom boyutları ile kan sayımı parametrelerinin kontrol grubu ile karşılaştırması tablo 4.1.'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol grubunun yaş ve cinsiyet dağılımı ile hasta grubunun tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay hemanjiom boyutu ve kan sayımı değerlerinin karşılaştırması

Değişkenler	Tedavi öncesi Hasta grubu (=20)	Tedavi sonrası Hasta grubu (=20)	Kontrol grubu (n=20)	P1	P2	P3
Cinsiyet (K/E)	15 / 5		10 / 10		,102**	
Yaş (ay)	4,95 ± 2,7		5,45 ± 2,8		,581*	
Hemanjiom boyutu (cm)	2,65	2,46		,046***		
Hemoglobin (g/dl)	11,5 g/dl ± 1,2	11,5 g/dl ± 1,2	11,7 g/dl ± 0,99	,909*	,579*	,661*
Lökosit sayısı (x10 ³ /L)	8.87 x10 ³ /L ± 2.44	9.07 x10 ³ /L ± 2.67	8.51 x10 ³ /L ± 2.65	,811*	,659*	,514*
Nötrofil sayısı (x10 ³ /L)	1.74 x10 ³ /L ± 1.13	2.01 x10 ³ /L ± 1.29	3.18 x10 ³ /L ± 3.32	,492*	,074*	,149*
Platelet sayısı (x10 ³ /L)	440 x10 ³ /L ± 111	432 x10 ³ /L ± 111	409 x10 ³ /L ± 98	,825*	,362*	,496*
MPV(fl)	9,49 fl ± 0,98	9,49 fl ± 0,88	9,90 fl ± 0,75	,987*	,142*	,122*

K: Kız, E: Erkek, MPV: Ortalama trombosit hacmi,

P1: tedavi öncesi-tedavi sonrası; P2: tedavi öncesi-kontrol grubu; P3= tedavi sonrası-kontrol grubu

*T-Testi; **Ki-Kare Testi, ***Wilcoxon Testi

4.1. Hemanjiom Özellikleri ile İlgili Genel Bilgiler

Yirmi hastadan 3'ünde ikişer adet (toplam 6 adet), 17 hastada birer adet (toplam 17 adet) olmak üzere toplamda 23 adet hemanjiom tespit edildi. Üç hastadaki hemanjiom bölgeleri kol ve bacak, uyluk ve karın, ön fontanel ve göz kapağı idi. Diğer 17 hastadaki hemanjiom yerleşim yerleri; 1 hastada alın bölgesinde, 1 hastada alt dudak kenarında, 1 hastada gövdede, 1 hastada göz içi kantus bölgesinde, 1 hastada göz kapağında, 2 hastada karaciğerde, 1 hasta da kaşta, 1 hastada klavikula altında, 1 hastada kolda, 2 hastada kulak memesinde, 1 hastada oksipital bölgede, 1 hastada ön kol, 1 hastada sırtta, 2 hastada uylukta hemanjiomlar görüldü. Hemanjiomların 19'u (%82,6) ciltten kabarık, 4'ü (%17,4) ciltten kabarık değildi.

4.2. Kabarıklık ile Renk Değişikliğinin Tedavi Öncesi ve Sonrasına Göre Karşılaştırması

Yirmi üç hemanjiomun 6'sında (%26,1) renginde açılma varken, 17'sinde (%73,9) renk değişikliği olmadı. 23 hemanjiomdan 19'unun ciltten kabarık olduğu (%82,6), 4'ünün kabarık olmadığı (%17,4), ciltten kabarık olan 19 hemanjiomun 13 (%68,4) tanesinin tedavi sonrasında kabarıklığının azaldığı, 6 tanesinin (%31,6) kabarıklığının değişmediği saptandı. Hemanjiomların tedavi öncesi ve sonrası görünüm özellikleri tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Hemanjiomların tedavi öncesi ve sonrası görünüm özellikleri

Değişkenler		n	%
Kabarıklık Durumu	Kabarık	19	82,6
	Kabarık Değil	4	17,4
Kabarıklıkta Azalma	Var	13	68,4
	Yok	6	31,6
Renkte Açılma	Var	6	26,1
	Yok	17	73,9

4.3. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 1.Ay ile Kontrol Grubunun Biyokimya Parametrelerinin Karşılaştırması

Hasta grubunun tedavi öncesi kan üre azotu (BUN), aspartat aminotransferaz testi (AST), alanin aminotransferaz testi (ALT), albümin, alkalen fosfataz (ALP), laktat dehidrogenaz (LDH), ürik asit, total bilirubin, direk bilirubin, kreatinin değerleri sırasıyla 7 mg/dL; 32,4 U/L; 50,1 U/L; 4,43 g/dL; 310,5 U/L; 357,5 U/L; 3,14 mg/dL; 0,39 mg/dL; 0,14 mg/dL, 0,19 mg/dL, tedavi sonrasının değerleri 7,07 mg/dL; 25,6 U/L; 45,2 U/L; 4,50 g/dL; 280,05 U/L; 333,35 U/L; 3,23 mg/dL; 0,28 mg/dL; 0,13 mg/dL; 0,19 mg/dL ve kontrol grubu değerleri 7,91 mg/dL; 24,75 U/L; 38,15 U/L; 4,53 g/dL; 367,61 U/L; 327,45 U/L; 3,16 mg/dL; 0,36 mg/dL; 0,15 mg/dL; 0,22 mg/dL değerleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık bulunmadı ($P_1 > 0,05$, $P_2 > 0,05$, $P_3 > 0,05$).

Biyokimya değerlerinin, tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay ve kontrol grubuna göre farklılık gösterip göstermediğini incelemek amacıyla yapılmış olan analiz sonuçları Tablo 4.3.'te gösterilmiştir.

Tablo 4.3. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay ile kontrol grubunun biyokimya parametrelerinin karşılaştırması

Değişkenler	Tedavi öncesi Hasta grubu (=20)	Tedavi sonrası Hasta grubu (=20)	Kontrol grubu (n=20)	P1	P2	P3
BUN (mg/dL)	7 ± 3,24	7,07 ± 4,94	7,91 ± 3,28	,956*	,383*	,533*
ALT (U/L)	32,40 ± 14,88	25,6 ± 9,81	24,75 ± 14,88	,094*	,072*	,810*
AST (U/L)	50,1 ± 26,3	45,2 ± 16,71	38,15 ± 15,55	,482*	,088*	,178*
Albümin (g/dL)	4,43 ± 0,48	4,50 ± 0,33	4,53 ± 0,32	,595*	,323*	,325*
ALP (U/L)	310,5 ± 99,2	280,05 ± 100,2	367,61 ± 355,1	,341*	,492*	,295*
LDH (U/L)	357,5 ± 77	333,35 ± 61,1	327,45 ± 90,32	,279*	,265*	,810*
Ürik Asit (mg/dL)	3,14 ± 0,75	3,23 ± 1,1	3,16 ± 0,96	,742*	,928*	,822*
Total bilirubin (mg/dL)	0,39 (0,16-2,53)	0,28 (0,13-0,83)	0,36 (0,15-7,74)	,134**	,659**	,114**
Direkt bilirubin (mg/dL)	0,14 (0,1-0,7)	0,13 (0,09-0,31)	0,15 (0,7-0,76)	,314**	,989**	,659**
Kreatin (mg/dL)	0,19 (0,10-0,42)	0,19 (0,13-0,44)	0,22 (0,17-0,37)	,841**	,654**	,216**
Potasyum (mEq/L)	5,2 (4,6-5,7)	4,9 (4,6-5,5)	5,1 (4,3-5,5)	,241**	,095**	,345**
Glukoz (mg/dL)	87 (73-105)	96 (71-124)	102 (78-128)	,451**	,695**	,201**

BUN: kan üre azotu, ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat amino transferaz, ALP: alkalen fosfataz, LDH: laktat dehidrogenaz

P1= tedavi öncesi-tedavi sonrası; P2= tedavi öncesi-kontrol grubu; P3= tedavi sonrası-kontrol grubu

*T-Testi; **Mann Whitney-U Testi

4.4. Hasta Grubunun Tedavi Öncesi ve Tedavi Sonrası 1.Ay ile Kontrol Grubunun Trombosit Agregasyon Testi Parametrelerinin Karşılaştırması

Hasta grubunun tedavi öncesi trombosit agregasyon testi parametreleri ADP amplitüd değeri, ADP slope değeri, ADP eğri altı alan değeri, ADP lag time değeri 81; 164,2; 355,94; 18,2, KOL amplitüd değeri, KOL slope değeri, KOL eğri altı alan, KOL lag time değeri 71,9; 126,15; 282,62; 38, RİS amplitüd değeri, RİS slope değeri, RİS eğri altı alan değeri, RİS lag time değeri 79,1; 151,75; 364,5; 8, EPİ amplitüd değeri, EPİ slope değeri, EPİ eğri altı alan ve EPİ lag time değeri sırasıyla 73,4; 74; 279,7; 26,5, tedavi sonrası trombosit agregasyon testi parametreleri 85,25; 160; 368,59; 18,2; 75; 131,9; 306,77; 35,5; 78,7; 142,8; 342; 9,2; 79,6; 97,5; 277,9; 22 ve kontrol grubunun trombosit agregasyon testi parametreleri 85,7; 176,9; 412,1; 18,3; 77,4; 153; 337,53; 35,5; 82,05; 158,15; 383,7; 7,75; 71,4; 80,25; 261,87; 22 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmadı ($P_1 > 0,05$, $P_2 > 0,05$, $P_3 > 0,05$).

Hasta grubunun tedavi öncesi, tedavi sonrası 1.ay değerleri ile kontrol grubunun trombosit agregasyon testi parametrelerinin karşılaştırılması tablo 4.4.'te gösterilmiştir.

Tüm grupların agregasyon fonksiyon parametreleri ile Plt ve MPV değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($P > 0,05$).

Tablo 4.4. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay ile kontrol grubunun trombosit agregasyon parametrelerinin karşılaştırılması

Değişkenler	Tedavi öncesi	Tedavi sonrası	Kontrol grubu	P1	P2	P3
	Hasta grubu (=20)	Hasta grubu (=20)	(n=20)			
ADP Amplitüd	81 ± 28,35	85,25 ± 25,54	85,7 ± 28,35	,621*	,580*	,955*
ADP Slope	164,2 ± 62,9	160 ± 60,9	176,9 ± 60,9	,833*	,519*	,386*
ADP Eğri Altı Alan	355,94 ± 368,6	368,59 ± 124,6	412,1 ± 123,3	,768*	,194*	,274*
ADP Lag Time	18,2 ± 4,7	18,2 ± 5,1	18,3 ± 2,74	,974*	,0221*	,655*
KOL Amplitüd	71,9 ± 25,28	75 ± 22,03	77,4 ± 23,9	,682*	,488*	,748*
KOL Slope	126,15 ± 45,3	131,9 ± 47,5	153 ± 54,29	,697*	,098*	,199*
KOL Eğri Altı Alan	282,62 ± 107,5	306,77 ± 98,8	337,53 ± 99,6	,464*	,102*	,333*
KOL Lag Time	38 (29-82)	35,5 (28-63)	35,5 (28-63)	,165**	,165**	,429**
RİS Amplitüd	79,1 ± 26,4	78,7 ± 26,1	82,05 ± 24,5	,962*	,717*	,678*
RİS Slope	151,75 ± 45,4	142,8 ± 55,4	158,15 ± 51,9	,579*	,681*	,372*
RİS Eğri Altı Alan	364,5 ± 127,5	342 ± 119,3	383,7 ± 122,04	,567*	,630*	,281*
RİS Lag Time	8 ± 1,8	9,2 ± 5,19	7,75 ± 1,62	,336*	,647*	,241*
EPİ Amplitüd	73,4 ± 31,8	79,6 ± 28,8	71,4 ± 37,9	,462*	,111*	,449*
EPİ Slope	74 ± 28,3	97,5 ± 62,9	80,25 ± 36,08	,136*	,546*	,294*
EPİ Eğri Altı Alan	279,7 ± 132,05	277,9 ± 130,6	261,87 ± 170,8	,372*	,097*	,741*
EPİ Lag Time	26,5 (16-74)	22 (15-52)	22 (15-52)	,091**	,091**	,565**

ADP: adenosin difosfat, KOL: kollajen, RİS: ristosetin, EPİ: epinefrin

P1= Tedavi öncesi-tedavi sonrası; P2= Tedavi öncesi-kontrol grubu; P3= Tedavi sonrası-kontrol grubu

*T-Testi; **Mann Whitney-U Testi;

5.TARTIŞMA

İnfantil hemanjiomlar, çocukluk çağının en sık görülen iyi huylu vasküler tümörleri olup, sıklıkla yaşamın ilk birkaç haftasında ortaya çıkar ve karakteristik bir büyümenin ardından kendiliğinden gerileme paterni gösterirler (1,96). Çoğunluğu tedavi olmaksızın kendiliğinden iyileşir, ancak hastaların yaklaşık olarak %12'sinde komplikasyonlar (kalp yetmezliği, solunum sıkıntısı, görsel obstrüksiyon, ambliyopi veya beslenme güçlükleri, ülserasyon ve özellikle yüzde ciddi anatomik bozukluklar) nedeni ile tedavi gerekir (13,97).

Çalışmamızda 20 hemanjiomlu hasta ve 23 hemanjiom değerlendirildi. İH'lerin buldukları bölgeler göz önüne alınarak boyutlarının büyük olması, ülserasyon ve kanama komplikasyonlarının olması, hava yolu tıkanıklıklarına sebep olabilmesi, görmeyi engelleyici büyüklük ve yerlerde olması, buldukları yer itibari ile beslenme problemi yaratması (dudak kenarı gibi) ve estetik sorun oluşturması gibi sebeplerle hepsine 1mg/kg/gün dozundan 2 dozda propranolol tedavisi başlandı. 23 hemanjiomun 9 (%39) tanesinin boyutlarında küçülme olduğu gözlemlendi. Kliniğimizde İH için önerilen tedavi süreleri en erken 6 ay olmakla birlikte, 1 aylık propranolol tedavisi sonrasında da hemanjiom boyları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde küçülme mevcuttu ($P<0,05$). (Tablo 4.1)

Lorea ve ark. (45)'nin yaptığı çok merkezli çalışmada 71 hastaya 2mg/kg/gün dozundan propranolol tedavisi başlanmış, tedavi sonuçları yüz güldürücü bulunmuştur. Yetmiş bir hastanın 10 (%14) tanesinde uykusuzluk yan etki olarak not edilmiştir. Zhang ve ark. (98)'nin yaptığı 578 hastayı içeren çalışmada yaşları iki ayın altında olan toplam 396 hastaya 1mg/kg/gün dozunda propranolol tedavisi verildiğini ve %98'inde başarılı sonuç alındığını bildirmişlerdir. Tan ve ark. (68)'ları tarafından yapılan derlemede propranololün 1 mg/kg/gün'den başlanarak tedaviye yanıt alınamama durumunda maksimum 2-3 mg/kg/gün'e kadar doz artırımını yapılması tavsiye edilmiştir (99). Amerikan kılavuzları (66) tedavi başlangıç dozunu 2-3 mg/kg/gün, İspanyol klavuzları (100) 3 mg/kg/gün olarak önermektedir. Avustralasya kılavuzları, daha düşük bir dozaj ile başlanmasını, klinik olarak etkili olmadığı durumda maksimum 1-2 mg/kg/gün dozuna çıkılmasını önermektedir (67). McGee ve ark. (101)'nin yaptığı 24 hemanjiomlu çocuktan oluşan vaka serisinde

tedavi protokollerine göre 1 hafta boyunca 1 mg/kg/gün dozundan verildiğinde sadece bir hastanın iyileşme gösterdiği, diğer hastalarda ilaç dozunun çalışma protokolüne göre 2 mg/kg/gün dozuna arttırıldığı , bu dozda iyileşme sağlandığı, bu hastalardan 3 tanesinde bradikardi ve uyku problemi gibi yan etkiler görüldüğü ve önceki doza geri dönmek durumunda kaldığı bildirilmiştir. Çalışmamızdaki tedavi yanıt oranı %39 ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu yüzdenin literatüre göre düşük bulunmasının, ilaç kullanım süresinin kısa olması (1 ay) ile ilişkili olduğunu düşünmekteyiz.

Yang ve ark. (102)'nin yapmış olduğu metaanalizde 18 çalışma ve 2071 hasta değerlendirilmiş olup, toplamda 80 (%18) hastada uykusuzluk, 79 (%18) hastada ishal veya iştahsızlık, 68 (%15) hastada bronş hiperreaktivitesi, 52 (%12) hastada kusma, 45 (%10) hastada ajitasyon, 31 (%7) hastada kabızlık, 29 (%6,5) el-ayak soğukluğu, 19 (%5) hastada hipotansiyon, bradikardi veya bayılma epizodu, 13 (%3) hastada somnolans, 7 (%1,5) hastada bronkospazm, 3 (%1) hastada hipoglisemi gibi yan etkiler belirtilmiştir. Farklı dozlarda propranolol alan hastalar kıyaslandığında 3mg/kg/gün'den (yüksek doz) oral propranolol alan hastalarda yan etki sıklığı, 2mg/kg/gün (orta doz) dozundan alanlara göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunduğu, propranolol alan hastalar ile başka tedaviler (oral steroid, intralezyoner steroid, topikal propranolol, intralezyoner bleomisin gibi) alan hastalar yan etki sıklığı açısından kıyaslandığında ise iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadığı bildirilmiştir. Çalışmamızda, 1mg/kg/gün dozundan uygulanan propranolol tedavisinin 1 ay kullanım sonucunda da hemanjiom boyutunda küçülme, renginde açılma ve kabarıklığında azalma gibi tedaviye yanıt ölçütlerinde etkili olduğu gösterildi. Biz tüm hastalara standart dozda tedavi verdiğimizden yan etki açısından kıyaslama yapamadık. Tedavi sürecinde hastalarımızda herhangi bir yan etki görmedik, bu durumun değerlendirme süresinin kısa olmasından kaynaklanabileceğini düşünmekteyiz.

İnfantil hemanjiomun etyolojik faktörleri arasında antenatal dönemdeki hipoksiye maruziyet, prematüritelik, çoğul gebelik gibi faktörlerin etkisi olduğu bildirilmiştir (103). Zhang ve ark. (98)'ları yaptıkları çalışmada 578 hastanın 97'sinin (%16,8) prematüre olduğunu raporlamışlardır. Garzon ve ark. (104)'ları İH sıklığının prematüre bebeklerde daha fazla olduğunu, gestasyonel yaş küçüldükçe bebekteki

hemanjiom sayısının arttığını bulmuşlardır. Çalışmamızda 20 hastanın 8 inin (%40 oranında) prematüre olduğu, ayrıca çoklu hemanjiomu (ikişer adet) bulunan 3 hastamızın da prematüre olduğu saptandı.

Prematüreliliğin getirdiği komplikasyonlardan olan prematüre retinopatisinin (ROP), İH'de olduğu gibi gestasyonel yaş küçüldükçe görülme sıklığının attığı bilinmektedir (105). Dankhara ve ark. (106), prematüre bebeklerde ROP ve İH ilişkisini araştırdıkları çok merkezli çalışmalarında, ROP'lu bebeklerde İH'nin istatistiksel açısından anlamlı olarak daha yüksek oranda görüldüğünü bildirmişlerdir. ROP ve İH'nin patogeneğinde, lokal doku hipoksisi, artmış anjiyojenik ve vaskülojenik aktivitenin rol oynadığı düşünülmektedir. Hipoksi, artan HIF-1, IGF-1 ve VEGF seviyeleri ve beta-adrenerjik sistemin aktivasyonu, ROP'un proliferatif fazının patogeneğinde de rol oynar (55). Beta blokerler bazı çalışmalarda ROP gelişen hastalarda ilerlemeyi durdurmuştur. Fakat prematüre bebeklerde beta bloker kullanımının etkinliği, güvenliği ve sistemik etkilerine bağlı uzun dönem sonuçları konusunda yeterli veri yoktur (107). β reseptör blokajı VEGF üretimini engelleyebilir ve İH ve ROP tedavisinde beta blokerlerin düşünülmesinin temelidir (106). Çalışmamızdaki 1 hastamızın 27 hafta doğum öyküsü olup ROP tanısı ile takipli idi.

Literatüre bakıldığında kız cinsiyet İH'nin oluşumu için risk faktörlerinden biri olarak gösterilmiştir (1,103). Drolet ve ark. (108)'nin 420 yenidoğan bebeği dahil ettikleri çalışmada hemanjiomlu bebeklerin ağırlıklı olarak kız cinsiyette olduğu, Munden ve ark. (109)'nin yaptığı çalışmada hemanjiomlu 578 bebeğin %55 oranda kız cinsiyette olduğu bildirilmiştir. Maclellan ve ark. (110)'ın yaptığı çalışma, infantil vasküler anomalilerin, endotellerinde folikül uyarıcı hormon (FSH) reseptörü eksprese ettiğini, FSH'nin salgılanmasının vasküler malformasyonların büyüme paterni ile korele olduğunu, İH patogeneğinde rol oynayabileceğini, FSH'nin İH'lerin kız cinsiyette ağırlıklı olarak görülmesine özgü önemli bir faktör olabileceğini ileri sürmüştür (111). Çalışmamızdaki hastaların da büyük kısmının kız cinsiyette (%75) olduğu tespit edildi.

Punda ve ark. (65)'nin yapmış olduğu hipertansif erişkinlerde beta bloker kullanımı sonrasında trombosit agregasyonlarının kıyaslandığı çalışmada, numunelerin alımı sırasında kan tüplerinde oluşan trombosit kümeleri formalin ile sabitlenmiş, sabitlendikten sonra santrifüjlenerek eritrositler ile birlikte

çöktürülmüştür. Sonrasında etilendiamin tetraasetik asitli (EDTA) bir tüpte çözdürülerek, ne kadar trombosit kümesinin oluştuğu hesaplanmıştır. Propranolol uygulamasından sonra başlangıca kıyasla trombosit kümelenmesinde (agregasyonunda) azalmanın olduğu görülmüştür. Eş zamanlı olarak hastaların Hb, WBC, Plt değerlerine bakılmış ve istatistiksel anlamlı bir bozulma görülmemiştir. Maisel ve ark. (112)'nin sağlıklı gönüllülerde yapmış olduğu artmış sempatik aktivitenin immun sisteme etkisi araştırılmış, katılımcılara 1 hafta boyunca ortalama 1-2 mg/kg/gün 3 doza bölünmüş bir şekilde propranolol tedavisi verilmiş olup, 1 haftanın sonunda lökosit sayısında hafif bir artış görülmüştür. Çalışmamızda 1 aylık tedavi sonrasında değerlendirilen lökosit sayısında istatistiksel anlamlı fark bulunmamıştır. Takip ettiğimiz hastaların hiçbirinde propranolol tedavisi öncesi ve sonrası değerlere bakıldığında lökosit ve trombosit değerlerinde anlamlı bozukluk gözlenmemiştir (Tablo 4.1.).

İnfantil hemanjiomun proliferatif fazında, β_2 ve β_3 adrenoseptörlerin yüksek düzeyde ekspresyonu bildirilmiştir. β -adrenerjik reseptörler trombositlerde de bulunduğu için beta blokerler, trombosit agregasyonunu doğrudan etkileyebilirler (9,65). von Känel ve ark. (113)'nin yetişkinler üzerinde yaptığı sempatik aktivasyonun hemostaz üzerindeki etkisini araştıran 21 çalışmanın ele alındığı derlemede; adrenerjik ilaç infüzyonu (adrenalin ve nöradrenalin) alan hastalarda trombosit agregasyonu incelenmiştir. Bir grup çalışmada epinefrin ve nörepinefrin ile artan trombosit agregasyonu gözlenmiştir (114–116). Bununla birlikte, bu diğer yazarlar tarafından doğrulanmayıp, epinefrin ve nörepinefrin infüzyonundan sonra trombosit agregasyonunun azaldığını bildirmişlerdir (117,118). Kjeldsen ve ark. (119)'nin yaptığı araştırmada; dolaşımdaki epinefrinin artmasıyla trombosit sayısının ve trombosit boyutlarının arttığı, aynı zamanda epinefrinin in vivo mikroagregasyonu veya in vitro trombosit agregasyonunu da arttırdığını bildirmişlerdir.

Bunlara karşılık kalp ve damar hastalıkları tedavisinde kullanımı fazla olan seçici olmayan beta blokerlerin hipertansif erişkinlerde trombosit fonksiyonlarını önemli ölçüde etkilediği ortaya konmuştur. Bonten ve ark. (9)'nin derlediği 31 çalışmadan oluşan metaanalizde, en sık kullanılan agonist ADP olurken, çalışmalarda en yüksek agregasyon inhibisyonu oranlarının agonist olarak epinefrinin kullanıldığı araştırmalar olduğu bildirilmiştir. Çalışmaların %13'ünde (n =

4) genel kanının aksine beta bloker kullanımı sonrasında trombosit agregasyonunda bir artış gösterirken, çoğunluğu (%84; n=26) beta blokerlere bağı trombosit agregasyonunda bir azalma göstermiştir. Random yapılan istatistiki analizde beta blokerlere maruz kalma ile trombosit agregasyonunda %13'lük bir azalma olduğu bildirilmiştir. Hirsch ve ark. (120)'nın kronik hipertansif gebelerde yaptığı çalışmada 30 hasta, antihipertansif olarak seçici olmayan beta bloker olan pindolol ile takip edilmiştir. Antihipertansif tedaviye başlandıktan sonra 10.günde ve doğumdan sonra 6. haftada trombosit agregasyon ölçümleri tekrarlanmıştır. ADP ve epinefrin kullanılarak yapılan agregasyon testlerinin her ikisindeki sonuçlarda da, trombosit agregasyonunda azalma meydana gelmekle birlikte; trombosit agregasyonu hamilelik döneminde, gebelik sonrası döneme göre daha düşük saptanmıştır.

Vlachakis ve ark. (121)'nin yaptığı çalışmada hipertansif erişkinlerde propranololün kan basıncı, plazma katekolamin konsantrasyonu ve trombosit agregasyonu üzerindeki etkileri, 16 hastada incelenmiştir. Hastalara istirahatte, egzersiz (izometrik el sıkma testi) sırasında ve propranolol tedavisinin kesilmesinden 48 saat sonra agregasyon testi yapılmıştır. Trombosit agregasyonun hipertansiflerde normotansif bireylere göre istatistiksel anlamlı derecede daha yüksek olduğu ve egzersizin trombosit agregasyonunu önemli ölçüde arttırdığı raporlanmıştır. Propranolol (240 mg/gün) uygulaması sonrasında, kan basıncında ve trombosit agregasyonunda önemli bir düşüş olduğu bildirilmiştir. Bununla birlikte propranololün hızlı kesilmesinden 48 saat sonra yapılan ölçümde; trombositlerdeki reseptör sayısının hızlı artması norepinefrin ve epinefrin tarafından uyarılabilirliğini arttırdığı ve böylece trombositte aşırı duyarlılık durumuna ve buna bağı hiperagregasyon durumuna yol açtığı göstermiştir. Punda ve ark. (65)'in yapmış olduğu çalışmada 20 hipertansif erişkine randomize şekilde 2 hafta boyunca verilen propranolol ve atenololün trombosit agregasyonuna etkisinin ölçülmesi denenmiş, 2 haftalık tedavi sonucunda propranololün trombosit agregasyonunu atenolole göre daha fazla inhibe ettiği, trombositlerde adhezyonu azaltıcı bir etkisi olduğunu, yani selektif beta blokerin aksine bu ajanın potansiyel antitrombotik etkisinin daha fazla olduğunu özellikle kardiyovasküler riski yüksek olan hastalarda hipertansiyon tedavisinde tercih sebebi olabileceğini bildirilmişlerdir. Çalışmamızda, 1 aylık 1 mg/kg/gün dozundaki

propranolol tedavisi sonrasında tedavi öncesine göre trombosit fonksiyon testi parametrelerinde anlamlı bir farklılık görülmemiştir (Tablo 4.4.).

Femia ve ark. (122)'ın trombosit sayısı ile trombosit agregasyonu arasındaki korelasyonu araştırmak adına yaptığı çalışmada $75 \times 10^3/L$ ile $750 \times 10^3/L$ arasındaki trombosit sayılı örnekler ışık transmisyon agregometrisi ve Multiplate analizör ile test edilmiştir. Agonist olarak ADP, kollajen ve trombin reseptör aktivatör peptid-6 (TRAP-6) kullanılan çalışmada trombosit agregasyonları açısından istatistiki anlamlı fark gözlenmemiştir. Bu çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da trombosit sayısı ile trombosit agregasyonu arasında bir korelasyon görülmemiştir.

Artmış MPV, kardiyovasküler hastalıkları olan hastalarda trombotik olayların bağımsız bir risk faktörüdür. Khaspekova ve ark. (123)'ın yürütmüş olduğu çalışmada MPV'nin trombosit agregasyon aktivitesi ile etkileşimleri ve glikoprotein GPIIb/IIIa ve GP içerikleri bu çalışmada araştırılmıştır. Araştırma akut koroner sendromlu (AKS) bir grup hastada ve sağlıklı gönüllülerde yapılmış olup, hastalardan akut koroner sendrom gelişmesinden sonra 1, 3-5. ve 8-12. günlerde tetkikler alınmıştır. Gönüllülerde trombosit agregasyonu 1.25, 2.5, 5 ve 20 M ADP ile ve hastalarda 5 ve 20 M ADP ile uyarıldı. Sağlıklı donörlerde MPV ve agregasyon seviyeleri arasında 1.25 ve 2.5 M ADP'de ve asetilsalisilik asit alan bir hasta grubunda AKS'nin 1. gününde MPV ve agregasyon seviyeleri arasında istatistiksel anlamlı korelasyonlar gözlenmiştir. Çalışmamızdaki propranolol alan hastaların tedavi öncesi ve sonrası değerleri MPV ile kıyaslandığında anlamlı istatistiksel anlamlı sonuç saptanmamıştır.

Bazı gıda ve gıda takviyeleri yüksek oranda tüketildiğinde trombosit fonksiyonları etkilemektedir. Örneğin omega-3 yağ asitlerinde zengin (eikosapentaenoik asit, dodesaheksaenoik asit) bir diyet ("Eskimo diyeti") ile beslenen bireyler ile cinsiyet ve yaş açısından eşleştirilmiş kontrol grubu karşılaştırıldığında kanama zamanının (ortalama 8.1'e karşı 4.8 dakika) daha uzun olduğu tespit edilmiştir (124,125). Bu yağ asitleri, trombositlerin içeriğindeki araoşidonik asit (AA) miktarını azaltır, siklooksijenaz-1 enzimini (COX-1) için AA ile rekabete girerek TXA2 oluşumunu azaltmak yolu ile ve inhibitör eikozanoidlerin üretimini arttırarak trombosit fonksiyonun bozarlar. Sağlıklı bireylerde yüksek miktarda omega-3 yağ asiti tüketiminin kanama riskini artırıp artırmadığı

bilinmemektedir (126). Vitamin E, antioksidan etkileri ve kardiyovasküler sistem üzerindeki potansiyel faydalı etkileri nedeni ile yaygın olarak kullanılmaktadır. Muhtemelen protein kinaz C' nin inhibisyonu ile trombosit yanıtlarını azaltabilir (127). Yüksek dozlarda E vitaminine bağlı olarak ADP ve kollajen ile indüklenen trombosit agregasyonunun azaldığı gözlenmiştir (126,127). Yaygın olarak tüketilen çeşitli yiyecek ve baharatlar anormal trombosit fonksiyonuna neden olur (125). Aspirin ve aspirin olmayan nonsteroid antiinflatuar ilaçlar (NSAİ'ler) trombositlerdeki COX-1 enzimini inhibe ederek TXA2 oluşumunu bloke eder. Tromboksan bağımlı trombosit agregasyonunu bozulur ve dolayısıyla kanama süresi uzayarak kanama eğilimi yaratır. Aspirin bu etkisini COX-1 enzimini geri dönüşümsüz bloke ederek gösterir ve bu nedenle etkileri trombositin dolaşımdaki ömrü boyunca devam eder. NSAİ'ler siklooksijenazı geri dönüşebilir şekilde inhibe eder ve bu nedenle etki süreleri spesifik ilaç dozuna, ilacın serum düzeyine ve yarı ömre bağlıdır (128,129). Trombosit agregasyonu testinin ilaçlardan ve gıdalardan etkilenmesi nedeni ile test yapılmadan önceki 10 gün içinde nonsteroid antiinflatuar ilaçların ve bazı gıdaların alınmaması tavsiye edilmektedir. Tarafımızca da çalışma başlangıcında ebeveynlere non steriod antiinflatuar, gıda takviyesi ve balık yağı gibi ilaçları kullanmaması yönünde bilgilendirme yapıldı.

Çalışmamızın kısıtlılıkları, hasta sayısının az olması ve daha yüksek dozda ilaç kullanan hasta grubunun olmaması idi.

Sonuç olarak, İH'li çocuklarda düşük dozda (1 mg/kg/gün) verilen propranolol hemanjiomların tedavisinde etkilidir. 1 aylık kullanım sonunda tedaviye olumlu yanıt almakla birlikte, tedavi yanıtını 6.ayda tekrar değerlendirmek gerekmektedir. Tam kan sayımı, biyokimyasal parametrelerde ve trombosit agregasyonunda bozukluğa neden olmamaktadır. Çocuk hastalarda propranolol kullanımı ile birlikte trombosit agregasyonunu ölçen başka bir çalışma bulunmamakla birlikte, çocuklarda beta bloker ile trombosit fonksiyonları ilişkisi için daha çok sayıda hastayı içeren çalışmaya ihtiyaç vardır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Bu çalışmaya 01.04.2022-01.06.2022 tarihleri arasında Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji polikliniğine başvuran, İH tanısı konulan 20 çocuk ve 20 sağlıklı çocuk alınmıştır. Çalışma gruplarının yaşı, cinsiyeti, hasta grubunun doğum haftası, tanı anı ve tedavinin 1. ayında hemanjiom boyutları, görünüm özellikleri kayıt edilmiştir. Hasta grubunun tanı anı, 1 aylık tedavi sonrası tam kan sayımı, biyokimyasal parametreleri ve trombosit agregasyon testi parametreleri ile kontrol grubunun değerleri kıyaslanmıştır.

1. Hasta grubunun yaş ortalaması $4,95 \pm 2,7$ ay, 15'i kız (%75), 5'i erkek (%25) cinsiyette, kontrol grubunun yaş ortalaması $5,45 \pm 2,8$ ay, 10'u kız (%50), 10'u erkek (%50) cinsiyette idi. İki grup arasında yaş ve cinsiyet bakımından istatistiksel olarak bir farklılık bulunmadı ($P>0,05$).

2. Çalışmamızda 20 hastanın 8 inin (%40 oranında) prematüre olduğu, ayrıca çoklu hemanjiomu (ikişer adet) bulunan 3 hastamızın da prematüre olduğu görüldü. Bu literatürdeki prematüreliliğin hemanjiomun risk faktörlerinden biri olduğu bilgisi ile uyumluydu.

3. Tüm hastalarda standart olarak 1 mg/kg/gün, 2 dozda olacak şekilde oral propranolol (Hemanjiol®) tedavisi verildi. Bir aylık tedavi sonrası ortalama hemanjiom boyutu (2,46 cm), tedavi öncesi boyutundan (2,65 cm) istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşüktü ($P<0,05$).

4. Yirmi üç hemanjiomun 6'sında (%26,1) renginde açılma varken, 17'sinde (%73,9) renk değişikliği olmadı. 23 hemanjiomdan 19'unun ciltten kabarık olduğu (%82,6), 4'ünün kabarık olmadığı (%17,4), ciltten kabarık olan 19 hemanjiomun 13 (%68,4) tanesinin tedavi sonrasında kabarıklığının azaldığı, 6 tanesinin (%31,6) kabarıklığının değişmediği saptandı. Tedavi sonrasında kabarıklıkta azalma oranı, istatistiksel olarak anlamlı idi ($P<0,05$).

5. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1. ay Hb, WBC, ANS, Plt, MPV değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0,05$).

6. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay BUN, ALT, AST, albumin, ALP, LDH, ürik asit, total bilirubin, direkt bilirubin, kreatin değerleri

ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0,05$).

7. Hasta grubunun tedavi öncesi ve tedavi sonrası 1.ay trombosit agregasyon testi parametreleri ADP amplitüd, slope, eğri altı alan, lag time değeri, KOL amplitüd değeri, KOL slope değeri, KOL eğri altı alan, KOL lag time değeri, RİS amplitüd değeri, RİS slope değeri, RİS eğri altı alan değeri, RİS lag time değeri, EPİ amplitüd değeri, EPİ slope değeri, EPİ eğri altı alan ve EPİ lag time değerleri ile kontrol grubunun değerleri arasında istatistiksel anlamlı bir fark bulunmadı ($P>0,05$).

8. Tüm grupların agregasyon testi parametreleri ile Plt ve MPV değerleri arasında korelasyon bulunmadı ($P>0,05$).

9. İnfantil hemanjiomlu çocuklarda 1 mg/kg'dan verilen propranolol hemanjiomların tedavisinde etkilidir. Trombosit sayısında ve trombosit agregasyon testinde bozukluğa neden olmamaktadır. Ancak bu sonuçların desteklenmesi için daha çok sayıda hastayı içeren çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Kowalska M, Dębek W, Matuszczak E. Infantile Hemangiomas: An Update on Pathogenesis and Treatment. *J Clin Med.* 2021;10(20):4631.
2. Callahan AB, Yoon MK. Infantile hemangiomas: A review. *Saudi J Ophthalmol.* 2012;26(3):283-91.
3. Fei Q, Lin Y, Chen X. Treatments for infantile Hemangioma: A systematic review and network meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2020;26:100506.
4. Vishvanath, A. The Molecular Pathogenesis of Haemangioma. *Biology, Medicine.*2008:82313619.
5. Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *Br J Dermatol.* 2013;169(1):12-9.
6. Drolet BA, Frieden IJ. Characteristics of infantile hemangiomas as clues to pathogenesis: does hypoxia connect the dots?. *Arch Dermatol.* 2010;146(11):1295-9.
7. Nguyen HP, Pickrell BB, Wright TS. Beta-Blockers as Therapy for Infantile Hemangiomas. *Semin Plast Surg.* 2014;28(2):87-90.
8. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *Br J Dermatol.* 2010;163(2):269-74.
9. Bonten TN, Plaizier CEI, Snoep JJD, Stijnen T, Dekkers OM, van der Bom JG. Effect of β -blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis: β -Blockers and platelet aggregation. *Br J Clin Pharmacol.* 2014;78(5):940-9.
10. Cordier F, Hoorens A, Van Dorpe J, Creytens D. Pediatric vascular tumors of the liver: Review from the pathologist's point of view. *World J Hepatol.* 2021;13(10):1316-27.

11. George A, Mani V, Noufal A. Update on the classification of hemangioma. *J Oral Maxillofac Pathol.* 2014;18(4):117.
12. ISSVA classification for vascular anomalies 2018.[online]. <https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf>
13. Jung HL. Update on infantile hemangioma. *Clin Exp Pediatr.* 2021;64(11):559-72.
14. Kripal K, Rajan S, Ropak B, Jayanti I. Cavernous Hemangioma of the Tongue. *Case Rep Dent.* 2013;2013:898692.
15. Lister WA. The natural history of strawberry nævi. *The Lancet.* 1938;231(5991):1429-34.
16. 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.
17. Jinnin M, Ishihara T, Boye E, Olsen BR. Recent progress in studies of infantile hemangioma. *J Dermatol.* 2010;37(4):283-98.
18. Itinteang T, Withers AH, Davis PF, Tan ST. Biology of infantile hemangioma. *Front Surg.* 2014;1:38. Published 2014 Sep 25.
19. Chung SH, Park DH, Jung HL, et al. Successful and safe treatment of hemangioma with oral propranolol in a single institution. *Korean J Pediatr.* 2012;55(5):164-70.
20. Yun YJ, Gyon YH, Yang S, Lee YK, Park J, Park M. A prospective study to assess the efficacy and safety of oral propranolol as first-line treatment for infantile superficial hemangioma. *Korean J Pediatr.* 2015;58(12):484-90.
21. Cordisco, M.R. Hemangiomas of Infancy: Epidemiology. In: Mattassi, R., Loose, D.A., Vaghi, M. (eds) *Hemangiomas and Vascular Malformations.* Springer, Milano; 2009.

22. de Jong S, Itinteang T, Withers AHJ, Davis PF, Tan ST. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Arch Dermatol Res.* 2016;308(4):219-27.
23. Xu D, O TM, Shartava A, Fowles TC, Yang J, Fink LM, vd. Isolation, characterization, and in vitro propagation of infantile hemangioma stem cells and an in vivo mouse model. *J Hematol Oncol.* 2011;4(1):54.
24. Colonna V, Resta L, Napoli A, Bonifazi E. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations: Correspondence. *Br J Dermatol* 2010;162(1):208-9.
25. Martin CM, North PE. GLUT I: A Newly Discovered Immunohistochemical Marker for Juvenile Hemangiomas. *Human Pathology.* 2000; 31 (1): 11-2.
26. Bautch VL. VEGF-directed blood vessel patterning: from cells to organism. *Cold Spring Harb Perspect Med.* 2012;2(9):a006452.
27. Ritter MR, Dorrell MI, Edmonds J, Friedlander SF, Friedlander M. Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis. *Proc Natl Acad Sci USA.* 2002;99(11):7455-60.
28. Püttgen KB. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatric Clinics of North America.* 2014;61(2):383-402.
29. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *The Lancet.* 2017;390(10089):85-94.
30. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ; Section On Dermatology, Section On Otolaryngology-Head & Neck Surgery, And Section On Plastic Surgery. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma: Executive Summary. *Pediatrics.* 2015;136(4):786-91.
31. Cheng CE, Friedlander SF. Infantile hemangiomas, complications and treatments. *Sem Cutan Med Surg.* 2016;35(3):108-16.

32. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, vd. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-7.
33. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J Am Acad Dermatol*. 2016;74(1):120-26.
34. Kollipara R, Odhav A, Rentas KE, Rivard DC, Lowe LH, Dinneen L. Vascular anomalies in pediatric patients: updated classification, imaging, and therapy. *Radiol Clin North Am*. 2013;51(4):659-72.
35. Adams DM, Brandão LR, Peterman CM, et al. Vascular anomaly cases for the pediatric hematologist oncologists-An interdisciplinary review. *Pediatr Blood Cancer*. 2018;65(1):10.1002/pbc.26716.
36. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, et al. Japanese Clinical Practice Guidelines for Vascular Anomalies 2017. *J Dermatol*. 2020;47(5):e138-83.
37. Chen ZY, Wang QN, Zhu YH, Zhou LY, Xu T, He ZY, et al. Progress in the treatment of infantile hemangioma. *Ann Transl Med*. 2019;7(22):692.
38. 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.
39. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr*. 2010;157(5):795-801.e.8017.

40. Bonten TN, Plaizier CE, Snoep JJ, Stijnen T, Dekkers OM, van der Bom JG. Effect of β -blockers on platelet aggregation: a systematic review and meta-analysis. *Br J Clin Pharmacol*. 2014;78(5):940-9.
41. Ji Y, Li K, Xiao X, Zheng S, Xu T, Chen S. Effects of propranolol on the proliferation and apoptosis of hemangioma-derived endothelial cells. *J Pediatr Surg*. 2012;47(12):2216-23.
42. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2649-51.
43. Sans V, de la Roque ED, Berge J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009;124(3):e423-e431.
44. Sharma VK, Fraulin FO, Dumestre DO, Walker L, Harrop AR. Beta-blockers for the treatment of problematic hemangiomas. *Can J Plast Surg*. 2013;21(1):23-8.
45. Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutiérrez JCL, Hernández-Martín A, Luna P, Gutiérrez M, et al. Propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(2):108-14.
46. Holmes WJM, Mishra A, Gorst C, Liew SH. Propranolol as first-line treatment for rapidly proliferating infantile haemangiomas. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2011;64(4):445-51.
47. Park HJ, Lee SY, Rho MH, Jung HL. Ultrasound and MRI findings as predictors of propranolol therapy response in patients with infantile hemangioma. *PLoS One*. 2021;16(3):e0247505.
48. Turhan AB, Bör Ö, Özdemir ZC. Treatment with propranolol for infantile hemangiomas: single-center experience. *J Cosmet Dermatol*. 2016;15(3):296-302.
49. Düzenli Kar Y, Özdemir ZC, Acu B, Bör Ö. Infantile hemangioma: Efficacy of low-dose propranolol and of intralesional bleomycin injection for propranolol non-response. *Pediatr Int*. 2019;61(5):459-64.

50. Giese RA, Turner M, Cleves M, Gardner JR, Richter GT. Propranolol for Treatment of Infantile Hemangioma: Efficacy and Effect on Pediatric Growth and Development. *Int J Pediatr*. 2021;2021:6669383.
51. Frongia G, Byeon JO, Mehrabi A, Günther P. Recurrence rate of infantile hemangioma after oral propranolol therapy. *Eur J Pediatr*. 2021;180(2):585-90.
52. Farzam K, Jan A. Beta Blockers. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls. 2022.
53. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol*. 2011;28(2):94-8.
54. Ali A, Herndon DN, Mamachen A, et al. Propranolol attenuates hemorrhage and accelerates wound healing in severely burned adults. *Crit Care*. 2015;19(1):217.
55. Fredriksson JM, Lindquist JM, Bronnikov GE, Nedergaard J. Norepinephrine induces vascular endothelial growth factor gene expression in brown adipocytes through a beta - adrenoceptor/cAMP/protein kinase A pathway involving Src but independently of Erk1/2. *J Biol Chem*. 2000;275(18):13802-11.
56. Iaccarino G, Ciccarelli M, Sorriento D, Galasso G, Campanile A, Santulli G, et al. Ischemic neoangiogenesis enhanced by beta2-adrenergic receptor overexpression: a novel role for the endothelial adrenergic system. *Circ Res*. 2005;97(11):1182-9.
57. Guarino M. Src signaling in cancer invasion. *J Cell Physiol*. 2010;223(1):14-26.
58. Ilardi F, Gargiulo G, Schiattarella GG, et al. Effects of Carvedilol Versus Metoprolol on Platelet Aggregation in Patients With Acute Coronary Syndrome: The PLATE-BLOCK Study. *Am J Cardiol*. 2018;122(1):6-11.

59. Anfossi G, Trovati M, Mularoni E, Massucco P, Calcamuggi G, Emanuelli G. Influence of propranolol on platelet aggregation and thromboxane B2 production from platelet-rich plasma and whole blood. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 1989;36(1):1-7.
60. Campbell WB, Johnson AR, Callahan KS, Graham RM. Anti-platelet activity of beta-adrenergic antagonists: inhibition of thromboxane synthesis and platelet aggregation in patients receiving long-term propranolol treatment. *Lancet*. 1981;2(8260-61):1382-4.
61. Nathan I, Dvilansky A, Sage J, Korczyn AD. Effects of propranolol and pindolol on platelet aggregation and serotonin release. *Life Sciences*. 1977;20(3):407-11.
62. Petříková M, Jancinová V, Nosál R, Májeková M, Danihelová E. Antiplatelet activity of carvedilol in comparison to propranolol. *Platelets*. 2002;13(8):479-85.
63. Dash D, Rao GR. Characterization of the effects of propranolol on the physical state of platelet membrane. *Arch Biochem Biophys*. 1990;276(2):343-7.
64. Gremmel T, Frelinger A, Michelson A. Platelet Physiology. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(03):191-204.
65. Punda A, Polić S, Rumboldt Z, Bagatin J, Marković V, Lukin A. Effects of atenolol and propranolol on platelet aggregation in moderate essential hypertension: randomized crossover trial. *Croat Med J*. 2005;46(2):219-24.
66. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20183475.
67. Smithson SL, Rademaker M, Adams S, Bade S, Bekhor P, Davidson S, et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australas J Dermatol*. 2017;58(2):155-9.

68. Tan X, Guo S, Wang C. Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2021;14:1155-63.
69. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128(2):e259-e266.
70. Blanchet C, Nicollas R, Bigorre M, Amedro P, Mondain M. Management of infantile subglottic hemangioma: acebutolol or propranolol? *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(8):959-61.
71. McGillis E, Baumann T, LeRoy J. Death Associated With Nadolol for Infantile Hemangioma: A Case for Improving Safety. *Pediatrics*. 2020;145(1):e20191035.
72. You Y, Li Y, Xiao Y, Zhang J. Propranolol vs. steroids in the treatment of infantile hemangiomas: A meta-analysis. *Mol Clin Oncol*. 2021;15(2):156.
73. Chinnadurai S, Fonnesebeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, et al. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016;137(2):e20153896.
74. Kim KH, Choi TH, Choi Y, Park YW, Hong KY, Kim DY, et al. Comparison of Efficacy and Safety Between Propranolol and Steroid for Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol*. 2017;153(6):529.
75. Price CJ, Lattouf C, Baum B, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Arch Dermatol*. 2011;147(12):1371-6.
76. Prasetyono TOH, Djoenaedi I. Efficacy of intralesional steroid injection in head and neck hemangioma: a systematic review. *Ann Plast Surg*. 2011;66(1):98-106.

77. Muir T, Kirsten M, Fourie P, Dippenaar N, Ionescu GO. Intralesional bleomycin injection (IBI) treatment for haemangiomas and congenital vascular malformations. *Pediatr Surg Int.* 2004;19(12):766-73.
78. Omidvari S, Nezakatgoo N, Ahmadloo N, Mohammadianpanah M, Mosalaei A. Role of intralesional bleomycin in the treatment of complicated hemangiomas: prospective clinical study. *Dermatol Surg.* 2005;31(5):499-501.
79. Yeşilipek MA, Anak SS. *Pediyatrik Hematoloji.* İstanbul: İstanbul Tıp Kitapevi; 2011.
80. Koupenova M, Kehrel BE, Corkrey HA, Freedman JE. Thrombosis and platelets: an update. *Eur Heart J.* 2017;38(11):785-91.
81. Özdemir ZC. Hemostaz. İç: Bör Ö, editör. *Çocuklarda Kanama Bozuklukları.* Eskişehir: ESOGÜ Basımevi; 2020.s.1-12.
82. Ivanciu L, Stalker TJ, Spatiotemporal regulation of coagulation and platelet activation during the hemostatic response in vivo. *J Thromb Haemost.* 2015;19:111-23.
83. Atalan N. Hemostasis. *GKDA Derg.* 2013;19(3):109-12.
84. Schenone M, Furie BC, Furie B. The blood coagulation cascade. *Curr Opin Hematol.* 2004;11(4):272-7.
85. Koltai K, Kesmarky G, Feher G, Tibold A, Toth K. Platelet Aggregometry Testing: Molecular Mechanisms, Techniques and Clinical Implications. *IJMS.* 2017;18(8):1803.
86. Shen J, Sampietro S, Wu J, Tang J, Gupta S, Matzko CN, et al. Coordination of platelet agonist signaling during the hemostatic response in vivo. *Blood Adv.* 2017;1(27):2767-75.
87. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood.* 2007;109(12):5087-95.
88. Karaçöp M, Gündoğdu M. Trombosit Fonksiyonlarını Ölçmek İçin Kullanılan Testler; Ankara Üni. Tıp Bülteni. 1990.

89. Breddin HK. Can platelet aggregometry be standardized? *Platelets*. 2005;16(3-4):151-8.
90. Zhou L, Schmaier AH. Platelet Aggregation Testing in Platelet-Rich Plasma: Description of Procedures With the Aim to Develop Standards in the Field. *Am J Clin Pathol*. 2005;123(2):172-83.
91. Lordkipanidzé M. Platelet Function Tests. *Semin Thromb Hemost*. 2016;42(03):258-67.
92. Barutçuoğlu B. Monitoring Anti-platelet Therapy with Platelet Function Testing. *Türk Klinik Biyokimya Derg* 2016; 14(2)
93. Paniccia R, Priora R, Alessandrello Liotta A, Abbate R. Platelet function tests: a comparative review. *VHRM*. 2015;133.
94. Perry DJ. Platelet Function Testing Light Transmission Aggregometry LTA. [online] *Sang Medicine*.https://practical-haemostasis.com/Platelets/platelet_function_testing_lta.html. [27.09.2022]
95. Dikmen ZG, Akbıyık F. Trombosit fonksiyon testleri. *Turk J Biochem*. 2014; 39(4):549–53.
96. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile Hemangiomas: How Common Are They? A Systematic Review of the Medical Literature. *Pediatr Dermatol*. 2008;25(2):168-73.
97. Callahan AB, Yoon MK. Infantile hemangiomas: A review. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26(3):283-91.
98. Zhang L, Wu HW, Yuan W, Zheng JW. Propranolol therapy for infantile hemangioma: our experience. *Drug Des Devel Ther*. 2017;11:1401-8.
99. Goto K, Ozeki M, Yasue S, Endo S, Fukao T. A retrospective study of 2 or 3 mg/kg/day propranolol for infantile hemangioma. *Pediatr Int*. 2020;62(6):751-3.

100. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz Á, de Lucas Laguna R, et al. [Spanish consensus on infantile haemangioma]. *An Pediatr (Barc)*. 2016;85(5):256-65.
101. McGee P, Miller S, Black C, Hoey S. Propranolol for infantile haemangioma: a review of current dosing regime in a regional paediatric hospital. *Ulster Med J*. 2013;82(1):16-20.
102. Yang H, Hu DL, Shu Q, Guo XD. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. *World J Pediatr*. 2019;15(6):546-58.
103. Ding Y, Zhang JZ, Yu SR, Xiang F, Kang XJ. Risk factors for infantile hemangioma: a meta-analysis. *World J Pediatr*. 2020;16(4):377-84.
104. Garzon MC. Comparison of Infantile Hemangiomas in Preterm and Term Infants: A Prospective Study. *Arch Dermatol*. 2008;144(9):1231.
105. Hellström A, Smith LE, Dammann O. Retinopathy of prematurity. *The Lancet*. 2013;382(9902):1445-57.
106. Dankhara N, Kalikkot Thekkeveedu R, Patel J, Desai J. Association of Infantile Hemangiomas and Retinopathy of Prematurity: Analysis of the Multicenter KID. *Biomed Hub*. 2022;7(1):24-30.
107. Kaempfen S, Neumann RP, Jost K, Schulzke SM. Beta-blockers for prevention and treatment of retinopathy of prematurity in preterm infants. *Cochrane Database Syst Rev*. 2018;3:CD011893.
108. Drolet BA, Swanson EA, 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(5):712-5.e1.
109. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, vd. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol*. 2014;170(4):907-13.

110. Maclellan RA, Vivero MP, Purcell P, Kozakewich HP, DiVasta AD, Mulliken JB, et al. Expression of follicle-stimulating hormone receptor in vascular anomalies. *Plast Reconstr Surg.* 2014;133(3):344e-51e.
111. Materna-Kirylyuk A, Wiśniewska K, Więckowska B, et al. Genetic and Environmental Risk Factors for Isolated Hemangiomas in Infants. *Children (Basel).* 2020;7(10):150.
112. Maisel AS, Murray D, Lotz M, Rearden A, Irwin M, Michel MC. Propranolol treatment affects parameters of human immunity. *Immunopharmacology.* 1991;22(3):157-64.
113. von Känel R, Dimsdale JE. Effects of sympathetic activation by adrenergic infusions on hemostasis in vivo. *Eur J Haematol.* 2000;65(6):357-69.
114. Laustiola K, Kaukinen S, Seppälä E, Jokela T, Vapaatalo H. Adrenaline infusion evokes increased thromboxane B2 production by platelets in healthy men: the effect of beta-adrenoceptor blockade. *Eur J Clin Invest.* 1986;16(6):473-9.
115. Vlachakis ND, Aledort L. Platelet aggregation in relationship to plasma catecholamines in patients with hypertension. *Atherosclerosis.* 1979;32(4):451-60.
116. Ponari O, Civardi E, Megha A, Pini M, Poti' R, Dettori AG. In vitro and in vivo effects of adrenaline and phentolamine on platelet function. *Thromb Haemost.* 1978;40(2):428-37.
117. Siess W, Lorenz R, Roth P, Weber PC. Plasma catecholamines, platelet aggregation and associated thromboxane formation after physical exercise, smoking or norepinephrine infusion. *Circulation.* 1982;66(1):44-8.
118. Jones CR, Giembczyk M, Hamilton CA, Rodger IW, Whyte K, Deighton N, et al. Desensitization of platelet alpha 2-adrenoceptors after short

- term infusions of adrenoceptor agonist in man. *Clin Sci (Lond)*. 1986;70(2):147-53.
119. Kjeldsen SE, Weder AB, Egan B, Neubig R, Zweifler AJ, Julius S. Effect of circulating epinephrine on platelet function and hematocrit. *Hypertension*. 1995;25(5):1096-105.
120. Hirsch M, Bar J, Bott-Kanner G, Kaplan B, Fuchs J, Ovadia J. Effect of the Beta-Adrenergic Blocker Pindolol on Platelet Function in Chronic Hypertensive Pregnancy. *Hypertension in Pregnancy*. 1996;15:193-202.
121. Vlachakis ND, Aledort L. Hypertension and propranolol therapy: effect on blood pressure, plasma catecholamines and platelet aggregation. *Am J Cardiol*. 1980;45(2):321-5.
122. Femia EA, Scavone M, Lecchi A, Cattaneo M. Effect of platelet count on platelet aggregation measured with impedance aggregometry (Multiplate™ analyzer) and with light transmission aggregometry. *J Thromb Haemost*. 2013;11(12):2193-6.
123. Khaspekova SG, Ziuriaev IT, Iakushkin VV, et al. *Biomed Khim*. 2014;60(1):94-108.
124. Dyerberg J, Bang HO. Haemostatic function and platelet polyunsaturated fatty acids in eskimos. *The Lancet*. 1979;314(8140):433-5.
125. Violi F, Pignatelli P, Basili S. Nutrition, Supplements, and Vitamins in Platelet Function and Bleeding. *Circulation*. 2010;121(8):1033-44.
126. Scharf R. Drugs that Affect Platelet Function. *Semin Thromb Hemost*. 2012;38(08):865-83.
127. Freedman JE, Keaney JF Jr. Vitamin E inhibition of platelet aggregation is independent of antioxidant activity. *J Nutr*. 2001;131(2):374S-7S.

128. Schafer AI. Effects of nonsteroidal antiinflammatory drugs on platelet function and systemic hemostasis. *J Clin Pharmacol.* 1995;35(3):209-19.
129. Driver B, Marks DC, van der Wal DE. Not all (N)SAID and done: Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol intake on platelets. *Res Pract Thromb Haemost.* 2019;4(1):36-45.



