



T.C.
ÇUKUROVA ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
RADYOLOJİ ANA BİLİM DALI

KARACİĞER DEV HEMANJİYOMLARININ TEDAVİSİNDE BLEOMİSİN VE LİPİODOL KARIŞIMI İLE KEMOEMBOLİZASYONUN GÜVENİLİRLİĞİ VE ETKİNLİĞİ

Dr. Umur Anıl PEHLİVAN

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMANI
Doç. Dr. Hüseyin Tuğsan BALLI

ADANA-2021

TEŞEKKÜR

Tez hazırlama sürecinde bilgi, deneyim ve desteklerini ile yol gösterici, rol model olan Doç. Dr. Hüseyin Tuğsan BALLI'ya ve akademik nosyon kazanmam için bilgi, destek ve deneyimlerini paylaşan Doç. Dr. Kairgeldy AİKİMBAEV'e; ayrıca uzmanlık eğitimim boyunca her zaman yanımda olan saygıdeğer Prof. Dr. Mahmut OĞUZ'a, Prof. Dr. Erol H. AKSUNGUR'a, Prof. Dr. Y. Kenan BIÇAKCI'ya, Prof. Dr. Süreyya SOYUPAK'a, Prof. Dr. Mehmet E. İNAL'a, Prof. Dr. Figen BİNOKAY'a, Dr. Öğr. Üyesi H. Bilen ONAN'a, Uz. Dr. Sevgül KARA KÖSE'ye, Uz. Dr. Sinan SÖZÜTOK'a, Uz. Dr. Ömer KAYA'ya, Uz. Dr. Ferhat Can PİŞKİN'e, asistan arkadaşlarıma ve tüm Radyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim...

Eğitim ve meslek yaşantım boyunca desteğini her zaman gösteren annem Nurcan TEKİN PEHLİVAN, babam Hüseyin PEHLİVAN, kız kardeşim Mihri PEHLİVAN ve eşim Dr. Celalet KESER PEHLİVAN'a teşekkür ederim...

Dr. Umur Anıl PEHLİVAN

Adana, 2021

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	i
İÇİNDEKİLER	ii
TABLO LİSTESİ	iv
ŞEKİL LİSTESİ	v
KISALTMALAR LİSTESİ	vii
ÖZET	viii
ABSTRACT	ix
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Karaciğer Hemanjiyomlarının Epidemiyolojisi ve Terminolojisi	2
2.2. Karaciğer Hemanjiyomlarının Klinik ve Laboratuvar Bulguları	3
2.3. Dev hemanjiyomların Tedavi Endikasyonları	4
2.4. Karaciğer Hemanjiyomlarında Görüntüleme Yöntemleri	5
2.4.1. Ultrason	5
2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi	6
2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme	8
2.4.4. Dijital Substraksiyon Anjiyografi	12
2.4.5. Nükleer Tıp Temelli Görüntüleme Yöntemleri	13
2.5. Karaciğer Dev Hemanjiyomlarının Tedavi Yöntemleri	13
2.5.1. Karaciğer Dev Hemanjiyomlarının Cerrahi Tedavileri	14
2.5.2. Karaciğer Dev Hemanjiyomlarının Transarteriyel Tedavi Yöntemleri	16
2.5.3. Karaciğer Dev Hemanjiyomlarının Perkütan Tedavi Yöntemleri	18
3. GEREÇ ve YÖNTEM	20
3.1. Hasta Seçimi	20
3.2. Etik kurul, Onam ve Helsinki Deklerasyonu	20
3.3. Embolizasyon Öncesi Değerlendirme	21
3.4. Embolizasyon Sürecine Hazırlık ve Medikasyon	21
3.5. Embolizasyon işlemi	21
3.6. Embolizasyon Sonrası Takip ve Görüntüleme	24

3.7. İstatistiksel Analiz.....	25
4. BULGULAR.....	26
4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	26
4.2. Tedavi Edilen Hasta ve Dev hemanjiyomların Klinik ve Radyolojik Özellikleri.....	26
4.3. Embolizasyon Tedavisine Klinik ve Radyolojik Yanıt	27
4.4. Teknik ve Klinik Başarı.....	33
4.5. Komplikasyonlar.....	34
4.6. Olgu Örnekleri	35
5. TARTIŞMA	38
6. SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48
ÖZGEÇMİŞ	54

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo No:

SayfaNo:

Tablo 1. Bleomisin ve Lipiodol ile TAKE sonrası dev hemanjiyomların boyutundaki değişim.....	27
Tablo 2. Bleomisin ve Lipiodol ile TAKE sonrası dev hemanjiyomların hacmindeki değişim	28
Tablo 3. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası dev hemanjiyomların boyut ve hacimsel olarak azalış yüzdesi ile cinsiyet, kitle boyutu ve hacmi, unilobar-bilobar dağılım paterni ve bası bulgusu varlığı arasındaki <i>Spearman</i> korelasyon katsayısı kullanılarak elde edilen ilişkinin tablo gösterimi	33
Tablo 4. Avrupa Kardiyovasküler ve Girişimsel Radyoloji Derneği kılavuzlarına göre komplikasyon derecelendirmesi.....	34

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil No:

Sayfa No:

- Şekil 1.** Karaciğer sağ lobda B mode ultrasonda (A) parankime göre hiperekojen ve renkli Doppler (B) incelemede santralinde vaskülaritesi olmayan periferel düşük derecede vaskülaritesi olan, çevre vasküler yapılarda invazyon etkisi göstermeden bası etkileri oluşturan karaciğer dev hemanjiyomunun ultrason görüntüleri.....5
- Şekil 2.** Karaciğer sağ lobda yer alan erken arteryal fazda (A) periferel nodüler tarzda kontrastlanan, geç arteryal-erken portal fazda (B) periferel nodüler kontrastlanması belirginleşen ve geç fazda (C) santripedal kontrastlanma gösteren dev hemanjiyomunun aksiyel plan bilgisayarlı tomografi görüntüleri8
- Şekil 3.** Karaciğer sağ lobda pre-kontrast yağ baskılı T2 ağırlıklı aksiyel plan (A), yağ baskısız T2 ağırlıklı koronal plan (B), yağ baskısız T1 ağırlıklı aksiyel plan (C) görüntülerde santral skarı olan T2 ağırlıklı görüntülerde (A, B) ağırlıklı hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde ağırlıklı hipointens morfolojide dev hemanjiyomun manyetik rezonans görüntüleri10
- Şekil 4.** Karaciğer sağ lobda post-kontrast yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde arteryal fazda (A) periferel kontrastlanan, portal fazda (B) periferel kontrastlanması belirginleşen, geç fazda (C,D) ise santripedal kontrastlanma gösteren dev hemanjiyomunun manyetik rezonans görüntüleri11
- Şekil 5.** Karaciğer sağ lobda yerleşimli dev hemanjiyomun besleyici arterinin mikrokater yardımı ile süperselektif kateterizasyonu sonrasında elde edilen dijital substraksiyon anjiyografi görüntüsü.....12
- Şekil 6.** Karaciğer sağ lobda yerleşimli dev hemanjiyomun süperior mezenterik arter kateterizasyonu sonrasında elde edilen aksiyel (A) ve koronal (B) plan *Cone Beam* bilgisayarlı tomografi görüntüleri13
- Şekil 7.** Karaciğer sağ lobda subkapsüler yerleşimli dev hemanjiyoma yönelik cerrahi enükleasyon sırasında alınmış bir görüntü (Prof. Dr. Haluk Demiryürek'in kişisel arşivinden)15
- Şekil 8.** Embolizasyon hemen öncesinde diyafragma düzeyine yerleştirilen *Pig-tail* kateterden kontrast madde enjeksiyonu ile elde edilen abdominal aortografi22
- Şekil 9.** Embolizasyon hemen öncesinde Çölyak Trunkus'un *Simmons I* kateterle kateterize edildikten sonra kontrast madde enjeksiyonu ile elde edilen dijital substraksiyon anjiyografi görüntüsü.....23
- Şekil 10.** Embolizasyon hemen öncesinde karaciğer dev hemanjiyomun besleyici arterinin ko-aksiyel sistemle mikrokaterizasyonu sonrası elde edilen süperselektif dijital substraksiyon anjiyografi görüntüsü.....23

Şekil 11.	Karaciğer dev hemanjiyomunun Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE prosedürü sırasındaki (A) ve prosedür tamamlandıktan sonra etken maddenin dağılımı sırasındaki (B) dijital substraksiyon anjiyografi görüntüsü	24
Şekil 12.	Bleomisin ve Lipiodol ile transarteryal kemoembolizasyon sonrası dev hemanjiyom boyutundaki azalışın, <i>Wilcoxon Signed Rank</i> test kullanılarak <i>box-plot</i> ile gösterimi.....	27
Şekil 13.	Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile transarteryal kemoembolizasyon sonrası dev hemanjiyom hacmindeki azalışının, <i>Wilcoxon Signed Rank</i> testi kullanılarak <i>box-plot</i> ile gösterimi	28
Şekil 14.	Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile transarteryal kemoembolizasyon sonrası dev hemanjiyom boyutundaki azalış yüzdesi ile takip süresi arasındaki ilişkinin <i>Spearman</i> korelasyon katsayısı ile elde edilen grafiksel gösterimi.....	29
Şekil 15.	Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile transarteryal kemoembolizasyon sonrası dev hemanjiyom hacmindeki azalış yüzdesi ile takip süresi arasındaki ilişkinin <i>Spearman</i> korelasyon katsayısı ile elde edilen grafiksel gösterimi.....	30
Şekil 16.	Dev hemanjiyomun Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile transarteryal kemoembolizasyon öncesi arteryal (A), venöz (B), geç (C) faz bilgisayarlı tomografi bulguları ile işlem sonrası arteryal (D), venöz (E), geç (F) faz bilgisayarlı tomografi bulgularının karşılaştırmalı değerlendirmesinde dev hemanjiyom boyutundaki azalma ve devaskülarizasyonun gösterimi	36
Şekil 17.	Dev hemanjiyomun Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile transarteryal kemoembolizasyon öncesi T2 ağırlıklı pre-kontrast (A), arteryal (B) ve geç (C) faz T1 ağırlıklı post-kontrast manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile işlem sonrası T2 ağırlıklı (D), arteryal (E) ve geç (F) faz T1 ağırlıklı post-kontrast manyetik rezonans görüntüleme bulgularının karşılaştırmalı değerlendirmesinde dev hemanjiyom boyutundaki azalma ve devaskülarizasyonun gösterimi	37

KISALTMALAR LİSTESİ

BT	: Bilgisayarlı tomografi
DİK	: Dissemine intravasküler koagülasyon
DSA	: Dijital Substraksiyon Anjiyografi
INR	: Uluslararası Düzeltme Oranı
MRG	: Manyetik rezonans görüntüleme
TAE	: Transarteryal embolizasyon
TAKE	: Transarteryal kemoembolizasyon
US	: Ultrason

ÖZET

Karaciğer dev hemanjiyomlarının tedavisinde Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile kemoembolizasyonun güvenilirliği ve etkinliği

Amaç: Bu retrospektif gözlemsel çalışmanın amacı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda karaciğer dev hemanjiyomlarının tedavisinde uygulanan Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) tedavisinin güvenilirliğini ve etkinliğini araştırmaktır.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya Ekim 2014 ile Ocak 2020 tarihleri arasında Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulanan ve takip edilen 24 dev hemanjiyomu olan ardışık 21 hasta dahil edilmiştir. Tüm hastaların işlem öncesi ve sonrası dev hemanjiyom boyutları, hacimleri, bası bulguları not edilmiştir. Veriler, SPSS 20.0 paket programı (IBM Corp. Armonk, New York, USA) ile istatistiksel olarak analiz edilmiştir.

Bulgular: Bu çalışmada tedavi uygulanmış toplam 24 hemanjiyomu olan 21 hasta (14'ü [%66,6] kadın) istatistiksel olarak değerlendirilmiştir. Hastaların medyan yaşı 47'dir (min-max: 35-69 yaş) arasındadır. TAKE sonrası medyan takip süresi 26,2 aydır (min-max: 5,5-48,5 ay). İki hasta dışında tüm hastalara tek seans Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulandı. Dev hemanjiyomların medyan boyutu, TAKE öncesi 96 mm (min-max: 41-210 mm), TAKE sonrası 61 mm'dir (min-max: 20-120 mm). Dev hemanjiyomların TAKE öncesi medyan hacmi 240,79 ml (min-max: 13,13-2628,62 ml); TAKE sonrası 61 ml'dir (min-max: 3,02-831,16 ml). Hem boyut hem de hacimsel azalma istatistiksel olarak anlamlı saptandı ($p<0,001$). Herhangi bir majör komplikasyon gözlemlenmedi. Üç hastada üç günlük semptomatik tedavi ile kendini sınırlayan post-embolizasyon sendromu gelişti. Bu üç hasta dışında tüm hastalarımızın hastanede kalış süresi 24 saat ile sınırlıydı.

Sonuç: Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE düşük komplikasyon oranı nedeniyle güvenilir bir yöntemdir. Dev hemanjiyomlarda anlamlı ölçüde küçülme sağlaması nedeniyle, etkin bir yöntemdir. Cerrahi tedavinin uygun olmadığı dev hemanjiyomlu hastalarda alternatif olabilir.

Anahtar Kelimeler: Karaciğer, dev hemanjiyom, Bleomisin, Lipiodol, transarteriyel kemoembolizasyon.

ABSTRACT

Safety and efficacy of chemoembolization with mixture of Bleomycin and Lipiodol in the treatment of giant liver hemangiomas

Purpose: The aim of this study is to retrospectively investigate the safety and efficacy of use of Bleomycin and Lipiodol mixture in transarterial chemoembolization (TACE) performed to treat patients with giant liver hemangiomas in Çukurova University Radiology Department.

Material and Methods: Twenty-one patients with a total of 24 giant liver hemangiomas treated with TACE using a mixture of Bleomycin and Lipiodol between October 2014 to January 2020 were included in this study. Dimension, volume and compression findings prior and after the procedure were recorded. Findings were statistically analysed with SPSS 20.0 package program (IBM Corp. Armonk, New York, USA).

Findings: Twenty-four hemangiomas in 21 patients (14 [66,6%] female) were statistically investigated. Median age was 47 years (min-max: 35-69 years). Post-TACE median follow-up was 26,2 months (min-max: 5,5-48,5 months). In all but two patients, single session TACE was performed. Median dimension of giant hemangiomas was 96 mm (min-max: 41-120 mm) and 61 ml (min-max: 20-120 mm) before and after TACE respectively. Median volume was 240,79 ml (13,13-2628,62 ml) and 61 ml (3,02-831,16 ml) before and after TACE respectively. There was statistically significant reduction in both dimension and volume ($p<0,01$). There was no major complication. In three patients, self-limiting post-embolisation syndrome of three days duration was observed. Except for these three patients, hospitalization time was limited to 24 hours for all patients.

Conclusion: In the treatment of giant liver hemangiomas, TACE using a Bleomycin and Lipiodol mixture is safe method with a low complication rate. Because of it provides significant shrinkage, it is a effective treatment in giant liver hemangiomas. It can be a major alternative treatment to patients who surgical treatment is not appropriate.

Keywords: Liver, giant hemangioma, Bleomycin, Lipiodol, transarterial chemoembolization.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Karaciğer hemanjiyomu, karaciğerin en sık görülen benign neoplazmidir. Bu mezenkimal tümörler, konnektif dokular tarafından oluşturulan septalar ile birbirlerinden ayrılmış, endotel ile çevrelenmiş kavernöz yapılardan oluşan yavaş akımlı solid kitlelerdir. Karaciğer hemanjiyomu, 5-6:1 oranında kadınlarda daha sık olarak görülür ¹. Karaciğer hemanjiyomları, genellikle asemptomatik olup, boyutları birkaç mm ile 20 cm arasında değişkenlik gösterebilir ^{1,2}.

Bazı araştırmacılar dört cm'den büyük, bazı araştırmacılar ise beş cm'den büyük karaciğer hemanjiyomlarını, "Dev hemanjiyomlar" olarak tanımlamışlardır ^{3,4}. Karaciğer dev hemanjiyomlarına sekonder en sık gözlenen semptomlar; karın ağrısı, şişkinlik hissi, kusma, erken doyma hissi ve sarılıktır ⁵⁻⁹. Karaciğer dev hemanjiyomları nadiren katastrofik olabilecek kanama, dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) ve Kasabach-Meritt sendromu, kalp yetmezliği gibi komplikasyonlara neden olabilir ^{5,9-13}.

Karaciğer dev hemanjiyomlarının yönetiminde tedavi uygulanması ve takip edilmesi veya tedavi uygulanacak ise hangi tedavi yönteminin kullanılması açısından net bir konsensüs mevcut değildir ^{4,8,11,14-16}.

Semptomatik karaciğer dev hemanjiyomlarında global kabul gören tedavi yaklaşımı cerrahidir ^{11,14,17-21}. Ancak son dönemde Bleomisin (veya Çin Halk Cumhuriyeti'nde kullanılan Bleomisin A5 olarak da bilinen alternatifi Pinganimisin) ve Lipiodol karışımı ile transarteriyel kemoembolizasyon (TAKE) tedavisinin, cerrahiye alternatif tedavi yöntemi olabileceği tanımlanmıştır ^{16,22-27}.

Bu retrospektif gözlemsel çalışmanın amacı, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Radyoloji Anabilim Dalı'nda karaciğer dev hemanjiyomlarının tedavisinde uygulanan Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE tedavisinin güvenilirliğini ve etkinliğini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Karaciğer Hemanjiyomlarının Epidemiyolojisi ve Terminolojisi

Karaciğer hemanjiyomu ilk defa Ambroise Pare tarafından 1570 yılında saptanmıştır ²⁸. Hemanjiyomların tüm karakteristik özellikleri ise Frerich tarafından tanımlanmıştır ²⁹.

Karaciğer hemanjiyomları, karaciğerin en sık görülen benign tümörleridir ^{1,3}. Otopsi serilerine göre %3-20 oranında prevelansa sahip olup, genellikle orta yaş döneminde (40-50 yaş) saptanmaktadır. Kadınlarda 5-6 kat daha sık görülmektedir ¹. Her yaşta görülebilmelerine rağmen, yavaş büyüme paterni gösterdiğinden çocukluk döneminde son derece nadir saptanırlar ¹. Karaciğer hemanjiyomları, hastaların yarısında birden fazla sayıdadır ³⁰.

Karaciğer hemanjiyomlarının en sık görülen iki tipi, genellikle iki cm'den küçük boyutlarda geniş konnektif doku içeren, nodüler morfolojide kapiller hemanjiyomlar ve genellikle üç cm'yi aşmayan boyutlarda konnektif dokudan ziyade geniş vasküler aralık ve internal septalar içeren, düzgün sınırlı kavernöz hemanjiyomlardır. Nadir görülen bir alt tip ise santralinde geniş fibrozis, santral skar ve kapsüler retraksiyon ile punktate kalsifikasyonlar içeren skleroze hemanjiyomdur ³¹. Bu sınıflamalara ek olarak, bazı araştırmacılar boyut indeksli kategorizasyon da yapmışlardır. Kimi araştırmacılar dört cm'den büyük, kimi araştırmacılar ise beş cm'den büyük olan karaciğer hemanjiyomlarını, "Dev hemanjiyomlar" olarak tanımlamışlardır ^{3,4}.

Bu benign neoplazmların etiyopatogenezi net olarak açıklanamamıştır. Bazı hemanjiyomların östrojen reseptörü içermesi; puberte ve gebelik sürecinde, oral kontraseptif ve androjenik tedavi alan kişilerde boyut artışı ve tedavi sonrası nüks gelişmesinden dolayı hormonal bir mekanizma olabileceği düşünülmektedir ^{1,32-35}. Bazı bilim insanları ise bu lezyonların vasküler ektazi ile genişleyen, hipertrofi ve hiperplazi göstermeyen konjenital vasküler malformasyon, hamartomlar olabileceğini düşünmektedir ²⁵.

Hastaların çoğu asemptomatik olduğundan, karaciğer hemanjiyomları genellikle insidental olarak saptanmaktadır. Genellikle ultrason (US) muayenesinde saptanıp, dinamik bilgisayarlı tomografi (BT) ve/veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ile yüksek oranlarda tanı almaktadır ¹. Nadiren atipik kontrastlanma paterni gösteren kesin

tanı elde edilemeyen ve karaciğerin primer malignitesinin, metastazın ekarte edilemediği durumlar ile karşılaşılabilmektedir. Bu gibi durumlarda non-invazif yöntemlerin tamamının uygulanmasına rağmen tanısal belirsizlik devam ediyor ise perkütan biyopsi yardımcı olabilir ^{9,36}.

2.2. Karaciğer Hemanjiyomlarının Klinik ve Laboratuvar Bulguları

Karaciğer hemanjiyomları, %85 oranında asemptomatik olup, insidental olarak saptanırlar. Karaciğer hemanjiyomları, genellikle erişkin dönemde tanı alırlar. Takiplerde büyüme özelliği yok ya da çok yavaştır. Çoğunluğu 4-5 cm'den küçüktür. Bu boyutlardan büyük olan hemanjiyomlarda başta karın ağrısı olmak üzere, erken doyma hissi, kusma, sarılık gibi spesifik olmayan abdominal semptomlar ve bulgular gözlemlenebilir ¹.

Hastalar, karaciğer hemanjiyomlarına sekonder komplikasyon geliştiğinde de semptom gösterebilir. Hemanjiyomun içine kanaması, pulsatil kan akımı, nekrozu veya trombozu, çevre yapılarda bası etkisi oluşturmaları ve kapsüller distansiyonu tekrarlayan ve aralıklı ağrılara neden olabilir ⁵⁻⁹. Hemanjiyomların rüptürü ve kanaması mortal olabilecek durumlara neden olabilir. Bu katastrofik olabilecek komplikasyon spontan, travmaya veya biyopsiye sekonder olabilir ¹⁴. Spontan kanama ihtimali net olarak bilinmemektedir. Ancak birkaç çalışmada komplike olma ihtimali daha yüksek olan dev hemanjiyomlarda dahi %1-4 oranında ortaya çıktığı tanımlanmıştır ^{5,9,37,38}. Kasabach-Merritt sendromu, dev hemanjiyom ile ilişkili DİK ve trombositopeni nedeni ile çeşitli semptom, klinik bulgulara sebep olan bir diğer komplikasyondur ^{12,39,40}. Bu hastalar, genellikle farklı cerrahiler veya dental tedavi prosedürleri ile tetiklenen DİK'e bağlı olarak karın ağrısı, kanama, tromboza yatkınlık ile prezente olurlar ⁴¹. Daha nadir olarak görülen komplikasyonlar ise intrahepatik safra yollarında eksternal basıya sekonder sarılık ve/veya süperpoze enfeksiyonlar sonrası abse formasyonu; pilor düzeyine eksternal bası sonrası görülen gastrik çıkış obstrüksiyonudur (Alper A) ¹⁸.

Karaciğer hemanjiyomu olan hastaların laboratuvar değerlerinde genellikle bir anormallik saptanmaz. Ancak hemanjiyomun safra yollarına basısına bağlı olarak bilirubin değerlerinde yükselme; rüptür geliştiğinde hemoglobinin değerlerinde düşüş; Kasabach-Merritt sendromunda intratümöral trombosit sekestrasyonu nedeni ile trombositopeni, eritrositlerin yıkımına bağlı hemoglobinin düşüşü, tüketim

koagülopatisine bağlı Uluslararası Düzeltme Oranı (INR), aktive parsiyel tromboplastin zamanı, D-Dimer değerlerinde yükselme, fibrinojen değerlerinde düşüş saptanabilir.

Karaciğer hemanjiyomlarında malign transformasyon daha önce tanımlanmamıştır. Ancak bazen boyut artışı malign transformasyon şüphesine neden olabilir, bu durumda primer tanıda kullanılan tanı modalitesinin tekrar gözden geçirilmesi faydalı olacaktır ^{42,43}.

Hemanjiyomlar tedavi sonrasında genellikle tekrarlamazlar ^{14,44}. Cerrahi sonrasında rezidiv olan olgularda dahi progresyon beklenen bir durum değildir ¹⁴. Ancak literatürde tedavi yetersizliğine ve/veya hormon preparatları kullanımına bağlı nüksler olgu raporları düzeyinde belirtilmiştir ^{32,45}.

2.3. Dev hemanjiyomların Tedavi Endikasyonları

Dev hemanjiyomların en sık tedavi endikasyonunu karın ağrısı oluşturmaktadır. Tedavi uygulanmadan önce, benzer semptomlara yol açabilecek diğer üst gastrointestinal, hepatikopankreatikobiliyer, kardiyovasküler sistem patolojilerin dışlanması gereksiz girişimlerin önüne geçecektir. Diğer endikasyonlar arasında lezyon boyutunun 4-5 cm'den fazla olması ve takipte boyut artışı, tanısal belirsizlik, abdominal travma açısından risk taşıyan mesleki gruplar ve amatör veya profesyonel olarak sporla ilgilenen bireyler ve son derece nadir görülen dev hemanjiyom komplikasyonları olan kalp yetmezliği, Kasabach-Merritt sendromu, rüptür, apse, gastrik çıkış obstrüksiyonu bulunur ^{4,5,8,12,14,15,19,21,38,46}. Ancak son yıllarda tanısal araçlarda gösterilen gelişme ile tanısal belirsizlik endikasyonu son derece sınırlandı ^{1,14,19}. Karaciğer hemanjiyomlarında takipte boyut artışı, neovaskülarizasyondan ziyade vasküler yatakta ektaziye bağlı olarak gerçekleşir ⁴⁷. Tanıya ulaşmada %90 üzerinde sensitivite ve spesifite oranları gösteren görüntüleme metodları olsa da lezyon boyutunda artış, malignite şüphesine neden olmaktadır. Ancak daha önce hemanjiyomlarda malign transformasyon tanımlanmamış, bu gibi durumlar ile karşılaşıldığında bazal tanısal değerlendirmenin tekrar gözden geçirilmesi ile tanısal belirsizlik giderilebilecektir ^{42,43}.

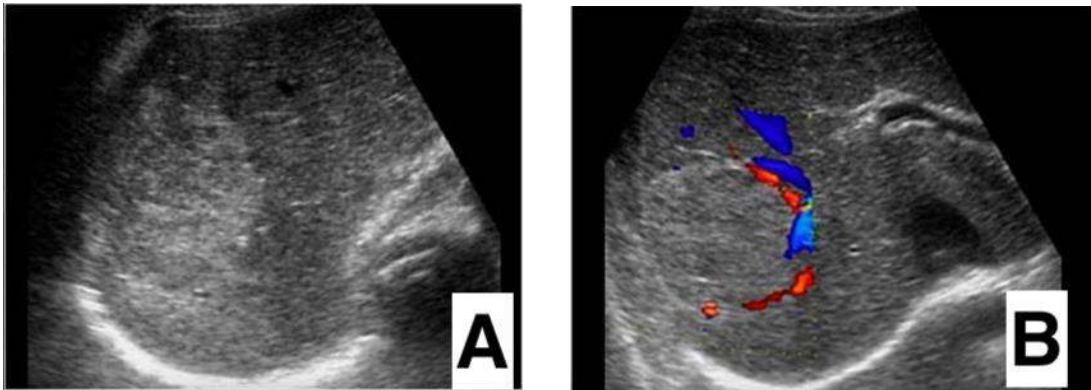
2.4. Karaciğer Hemanjiyomlarında Görüntüleme Yöntemleri

Karaciğer hemanjiyomları genellikle asemptomatik olmaları nedeniyle abdominal US ile insidental olarak saptanırlar. Dinamik BT ve/veya MRG ile de yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tanı alırlar ¹.

2.4.1. Ultrason

Ultrason değerlendirmede iki cm'den küçük olan kapiller hemanjiyomlar, homojen, hiperekoik, posterioruna güçlenmesi seçilen nodüler lezyonlar olarak görülürler. Karaciğer hemanjiyomlarının boyutu arttıkça akustik güçlenme özelliği daha net olarak gözlemlenir. Hepatosteatoz zemininde hemanjiyomların izoekoik hatta hipoekoik; atipik hemanjiyomların ise periferik hiperekoik rim ile hipoekoik veya izoekoik nodüler, kitlesel morfolojide de görülebileceği unutulmamalıdır. Renkli mode değerlendirmede ise lezyonun periferinde minimal vaskülarite görülebilirken lezyon santralinde vaskülarite saptanmaz ⁴⁸. Kontrastlı harmonik US'de, portal fazda periferik nodüler kontrastlanma paterni görülebilir ^{49,50}. Tipik hemanjiyomların tanısı, %70-80 doğruluk oranı ile US değerlendirmede konulabilir ⁵¹.

Dev hemanjiyomların boyutu arttıkça septalar, fibröz yapılar, lezyon içi kavitasyonlar içerirler. İnternal hemoraji, fibrozis, kalsifikasyon, nekroz, tromboz alanları hipoekoik olarak görülür. Dev hemanjiyomlar sonografik olarak heterojen, santrali hipoekoik, periferi hiperekoik nodüler/kitleli morfoloji ile prezente olur ⁴⁹ (Şekil 1).



Şekil 1. Karaciğer sağ lobda B mode ultrasonda (A) parankime göre hiperekojen ve renkli Doppler (B) incelemede santralinde vaskülaritesi olmayan periferik düşük derecede vaskülaritesi olan, çevre vasküler yapılarda invazyon etkisi göstermeden bası etkileri oluşturan karaciğer dev hemanjiyomunun ultrason görüntüleri

2.4.2. Bilgisayarlı Tomografi

Karaciğer hemanjiyomlarının kontrastlanma özelliği nedeni ile BT ve MRG tetkikleri, hemanjiyomlar için invaziv olmayan yüksek duyarlılık ve özgüllük ile tanıda yardımcı görüntüleme araçlarıdır¹. Bilgisayarlı tomografi, MRG'ye oranla kolay ulaşılabilen, daha ucuz bir görüntüleme modalitesidir. Bu nedenle BT, karaciğer hemanjiyomlarında en sık kullanılan tanı aracıdır.

Karaciğer hemanjiyomların en sık karşılaşılan formları olan kapiller (<2 cm) ve kavernöz (>2 cm) olanları kontrastsız BT'de vasküler yapılarla benzer dansitede hipodens olarak görülürler. İki cm'den küçük olan kapiller hemanjiyomlar arteryel ve portal fazda homojen kontrastlanan nodüler lezyonlar olarak görülür. Kavernöz hemanjiyomlar ise arteryel fazlarda devamlılık göstermeyen nodüler/globüler tarzda, bulut benzeri periferik kontrastlanma gösterirken, portal fazda santripedal kontrastlanma paterni ile geç fazlarda uniform olarak görülmektedir⁴⁸. Portal ve geç faz görüntülerden elde edilen konvansiyonel BT'de hemanjiyomun kontrastlanma paterninin optimal olarak değerlendirilememesi nedeniyle tanıda güçlükler ile karşılaşılabilmektedir. Multifazik BT ile yüksek doğrulukla tanı konulabilir¹.

Dev hemanjiyomlar, kontrastsız BT'de santralinde skar ve fibrozis alanına bağlı daha düşük dansiteli alan içeren heterojen hipodens lezyonlar olarak görülür. Ayrıca santralinde tromboflebitlere sekonder kalsifikasyonlar da içerebilir. Erken arteryel fazda tipik hemanjiyomlar gibi periferik devamlılık göstermeyen nodüler/globüler, bulut benzeri kontrastlanma paterni gösterirken, portal fazda santripedal kontrastlanma gözlenir. Ancak santraldeki skar, nekroz, fibrozis alanlarında kontrastlanma gözlenmez. Geç fazda da santralde kontrastlanma gözlenmez, tipik hemanjiyomların aksine uniform görülmeyebilirler⁴⁸ (Şekil 2).

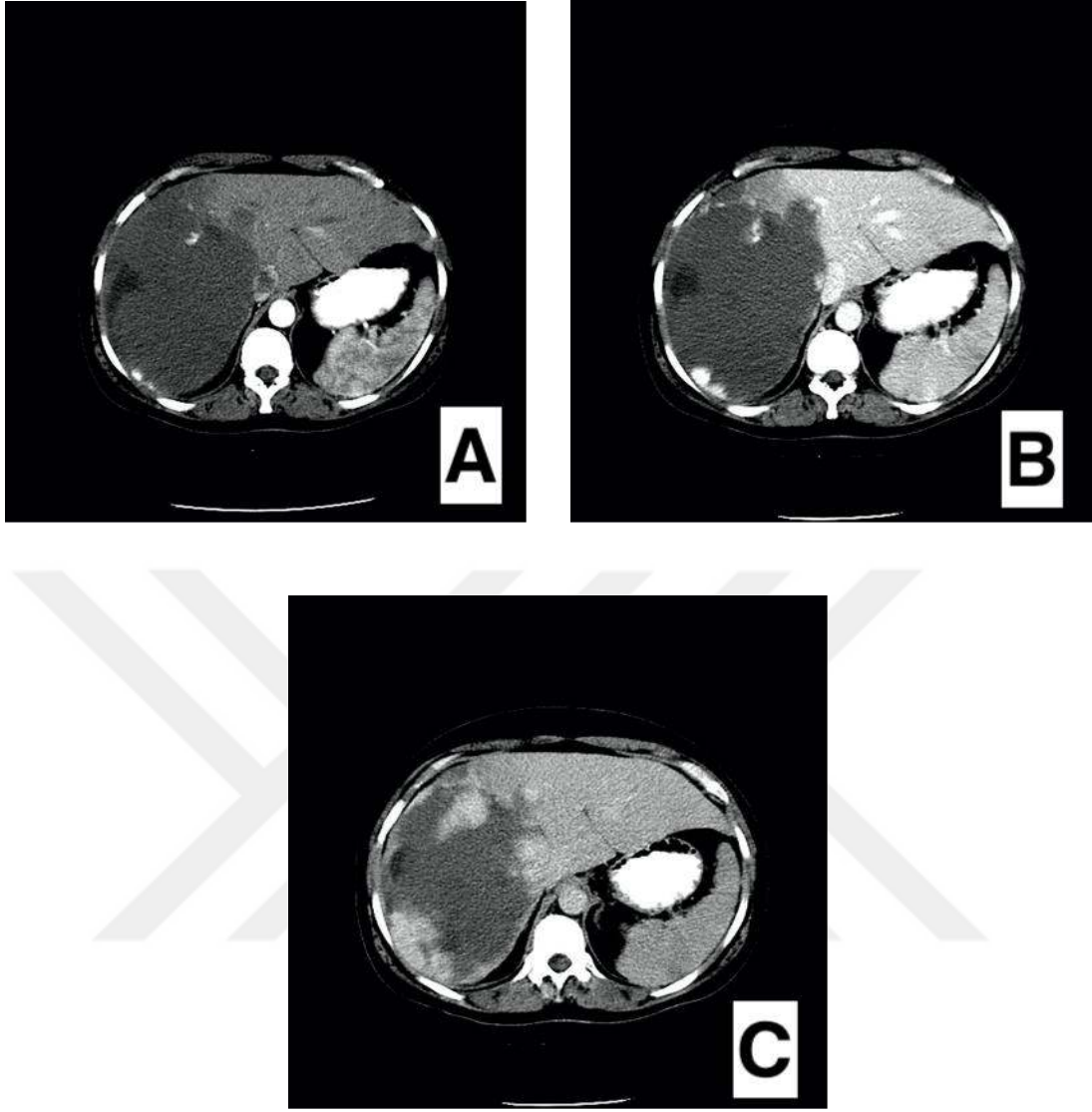
Atipik hemanjiyomların, farklı kontrastlanma formlarında karşımıza çıkabileceği unutulmamalıdır. Santrifugal kontrastlanma da görülebilir⁴⁸. Ek olarak erken faz taramalarda, daha yavaş olarak kontrastlanma gösteren küçük hemanjiyomların portal fazda hala hipodens olarak görülebileceği unutulmamalıdır. Bu paternde kontrastlanma gösteren hemanjiyomların insidansının multifazik BT'de %8-16 oranında olduğu belirtilmiş olup, günlük pratikte yapılan değerlendirmelerde bu insidansının daha fazla olabileceği düşünülmektedir⁵²⁻⁵⁴. Ek olarak karaciğer hemanjiyomlarının kontrastlanma hızlarının vasküler boşlukların hacimleri ile ters orantılı olduğu radyolojik-patolojik

korelasyon ile elde edilmiş çalışmalarda belirtilmiştir ². Küçük atipik hemanjiyomlar, özellikle onkoloji hasta grubunda tanısız belirsizliğe neden olabilmektedir. Parlak nokta bulgusu olarak bilinen hemanjiyomun boyutu ve kontrastlanma paterni nedeniyle globüler değil de küçük noktasal kontrastlanmalar içermesi durumunda atipik hemanjiyom tanısı daha olasıdır ⁵². Ancak bu gibi tanısız belirsizliğe yol açan durumlar çoğu zaman ek görüntüleme, histopatolojik değerlendirme veya yakın radyolojik takip ile açıklanabilmektedir.

Hemanjiyomların diğer hipervasküler tümörlerden ayrımı her zaman kolay olmayabilir, çünkü bazı hipervasküler tümörler periferik globüler kontrastlanma paterni göstererek hemanjiyomları taklit edebilir. Özellikle de nöroendokrin tümör, meme kanseri metastazları hipervasküler olabilir. Metastazların hemanjiyomlardan ayrımını yapabilmek için hemanjiyomlarda yıkanma paterninin olmaması önemli bir ipucudur. Ancak her zaman tek modalite ile tanı konulamayabilir. Bu durumlarda birden fazla görüntüleme yöntemi uygulanabilir, gereklilik halinde perkütan biyopsi uygulanabilir ⁵⁴.

Skleroze (hyalinize) hemanjiyomlar, ise genellikle sklerotik komponentleri nedeni ile minimal kontrastlanırlar veya hiç kontrastlanmazlar. Bu nadir görülen skleroze hemanjiyomlar, görüntüleme ile rahatlıkla tanımlanamayabilirler. Enükleasyon sonrasında skleroze hemanjiyomları, patologlar da soliter fibrotik nodül olarak tanımlarlar ⁴⁸.

Hemanjiyomlar sirotik zeminde genellikle boyut olarak küçülür, fibrozise giderler, tipik kontrastlanma paternlerini kaybederler. Bu nedenle tanısını doğrulamak her zaman kolay olmayabilir. Sirotik karaciğerde hepatosellüler karsinom ile hemanjiyom ayrımı yapılırken kontrastlı kesitlerde hemanjiyomun yıkanma paterni göstermemesi yardımcı olacaktır ^{48,54}. Ancak sirotik karaciğerde hemanjiyom insidansı, hepatosellüler karsinom insidansına göre oldukça düşük olduğundan sirotik hastalarda hemanjiyom tanısı koyulurken bir kez daha lezyonu değerlendirmek faydalı olacaktır.



Şekil 2. Karaciğer sağ lobda yer alan erken arteriyel fazda (A) periferel nodüler tarzda kontrastlanan, geç arteriyel-erken portal fazda (B) periferel nodüler kontrastlanması belirginleşen ve geç fazda (C) santripedal kontrastlanma gösteren dev hemanjiyomunun aksiyel plan bilgisayarlı tomografi görüntüleri

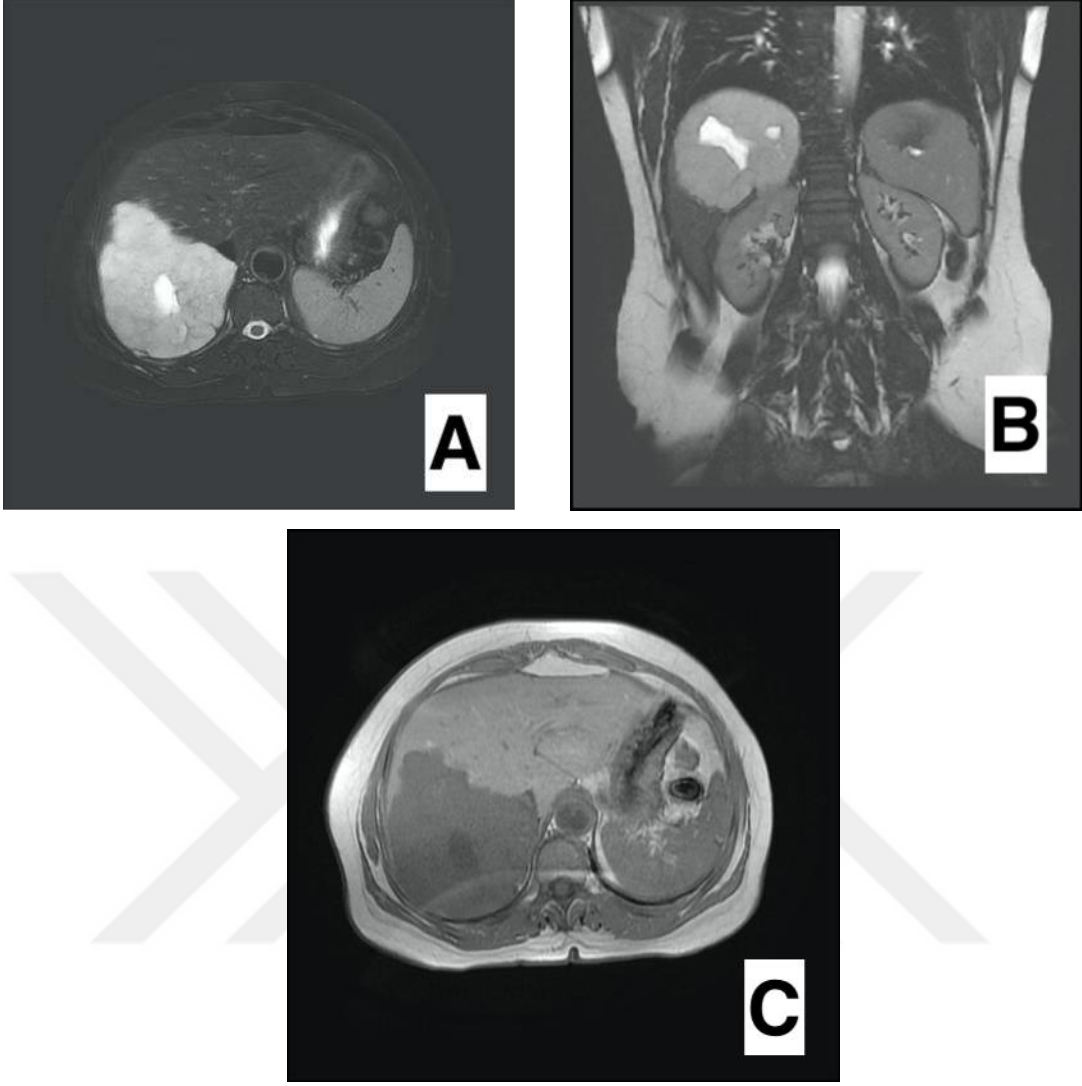
2.4.3. Manyetik Rezonans Görüntüleme

Manyetik rezonans görüntüleme, daha yüksek doğruluk oranı sağlamasına rağmen BT'ye oranla pahalı olması ve kolay ulaşılabilir olmaması nedeni ile arada kalınan vakalarda; non-iyonize radyasyon içermesi nedeni ile de tedavi takibinin monitörizasyonu sürecinde kullanılabilir.

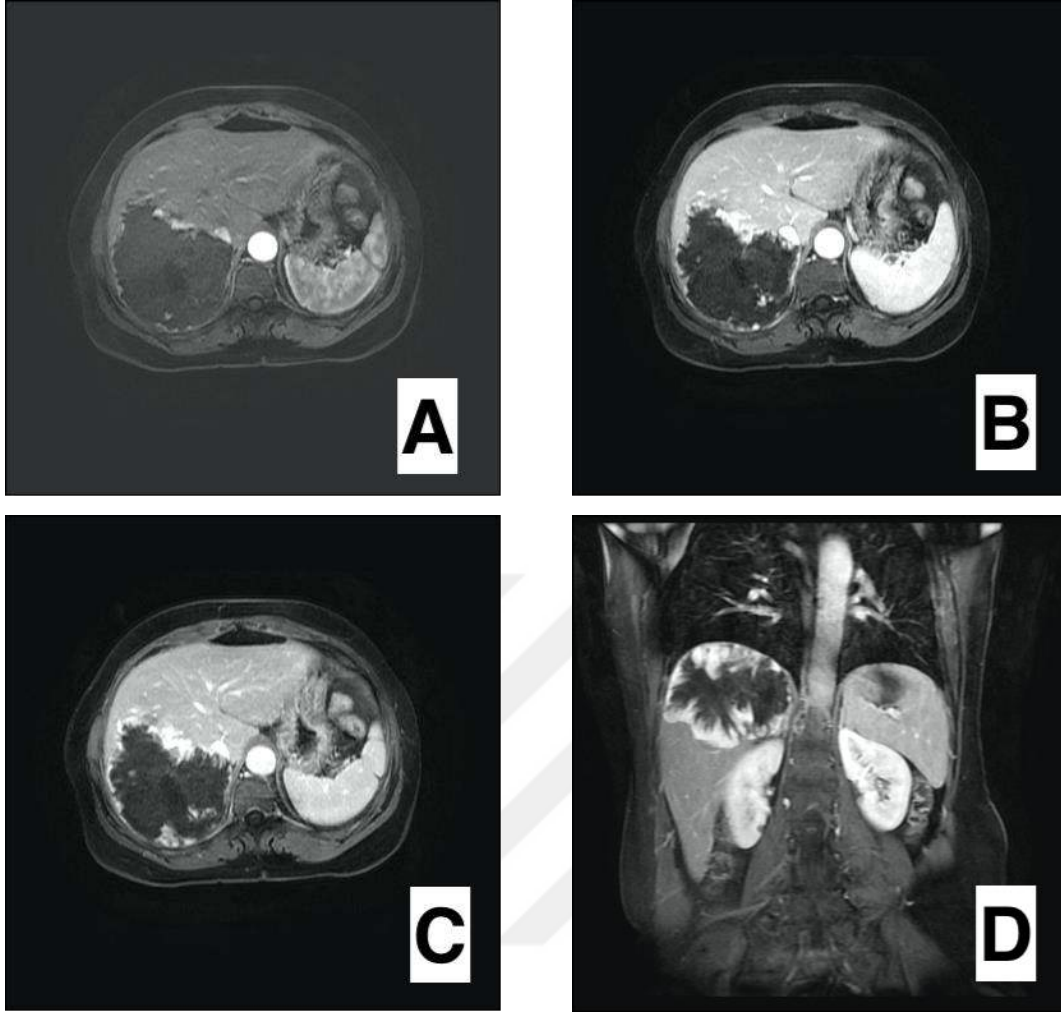
Hemanjiyomların MRG'de düzgün sınırlı, T1 ağırlıklı görüntülerde hipointens, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens nodüler-kitlesel lezyonlar olarak görülür. Özellikle T2 ağırlıklı yağ baskılı sekanslarda daha net değerlendirilebilen hemanjiyom

hiperintesitesi, beyin omurilik sıvısı ile benzer sinyal değerlerinde görülmektedir. Multifazik BT’de de tanımlandığı gibi erken arteryel fazda globüler/nodüler devamlılık göstermeyen periferik kontrastlanma paterni görülürken, portal fazda santripedal kontrastlanma ve geç fazlarda uniform görünüm saptanmaktadır ⁴⁸. Ek olarak hepatosit spesifik kontrast ajanlardan biri olan gadolinyum etoksibenzil dietilen triamin penta asetik asit ile elde edilen geç faz 20. dk görüntülerde hepatosit içermediği için kontrast tutulumu saptanmaz.

Dev hemanjiyomların MRG bulguları, T1 ağırlık görüntülerde santral skar ve fibrozise bağlı santralde daha düşük sinyalli alanlar içeren hipointens; T2 ağırlıklı görüntülerde septalara ait hipointens bant şeklinde alanlar içeren, santral skar-fibrozise bağlı daha yüksek sinyalli alanlar içeren hiperintens kitle şeklindedir (Şekil 3). Kontrastlanma paternleri tipik hemanjiyomlarda olduğu gibi erken arteryel fazda globüler/nodüler devamlılık göstermeyen periferik kontrastlanma paternini, portal fazda santripedal kontrastlanma takip eder ve tipik hemanjiyomlara göre farklı olarak geç fazlarda santral skardaki kontrastlanmamaya bağlı uniform görünüm saptanmaz ⁴⁸ (Şekil 4).



Şekil 3. Karaciğer sağ lobda pre-kontrast yağ baskılı T2 ağırlıklı aksiyel plan (A), yağ baskısız T2 ağırlıklı koronal plan (B), yağ baskısız T1 ağırlıklı aksiyel plan (C) görüntülerde santral skarı olan T2 ağırlıklı görüntülerde (A, B) ağırlıklı hiperintens, T1 ağırlıklı görüntülerde ağırlıklı hipointens morfolojide dev hemanjiyomun manyetik rezonans görüntüleri

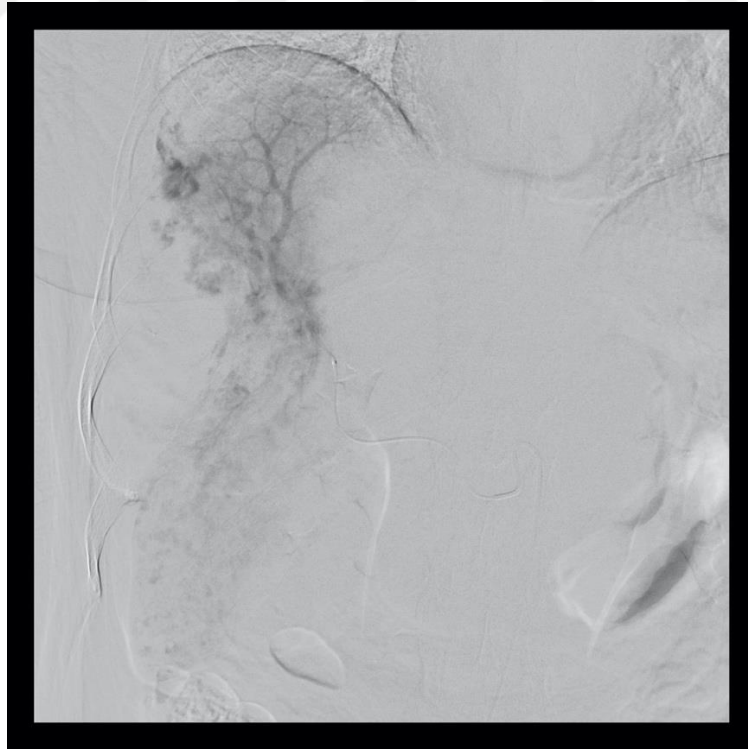


Şekil 4. Karaciğer sağ lobda post-kontrast yağ baskılı T1 ağırlıklı görüntülerde arteryal fazda (A) periferik kontrastlanan, portal fazda (B) periferik kontrastlanması belirginleşen, geç fazda (C,D) ise santripedal kontrastlanma gösteren dev hemanjiyomunun manyetik rezonans görüntüleri

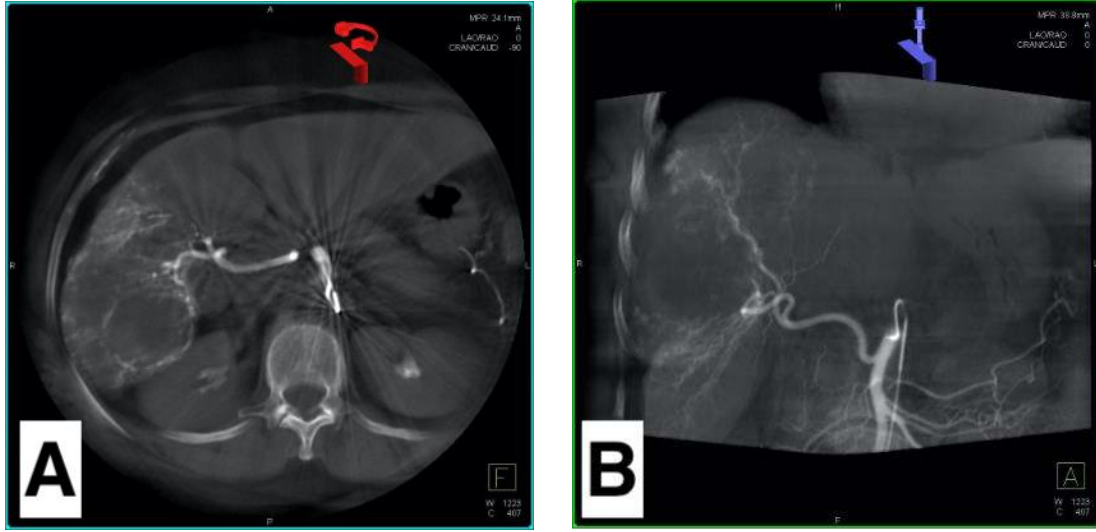
Hemanjiyomlar, ağır T2 ağırlıklı görüntülerde saptanan yüksek sinyal değerleri ile % 92 oranında doğruluk ile tanı alıp; % 96 oranında özgüllük ve % 87 duyarlılık ile metastazlardan ayırt edilebilir ^{54,55}. Özellikle küçük hemanjiyomlarda, T2 ağırlıklı görüntülerde hiperintens özellik önemli bir bulgudur, çünkü hemanjiyomlar için patognomonik olan erken arteryel fazda nodüler/globüler kontrastlanma, portal ve geç fazlarda santripedal kontrastlanma her zaman saptanmayabilir ⁵³. *Flush-filling* hemanjiyomlar ve sklerozan hemanjiyomlarda beklenenin dışında ağır T2 görüntülerde BOS'dan daha az yoğunlukta görünüm ile tanısız belirsizliğe neden olabilir ^{54,55}. Özellikle onkoloji hasta grubunda bu lezyonlara bazı durumlarda biyopsi uygulamak zorunda kalınabilir.

2.4.4. Dijital Substraksiyon Anjiyografi

Dijital substraksiyon anjiyografi (DSA), diğer görüntüleme yöntemlerinden farklı olarak invaziv bir yöntem olup girişimsel radyoloji ünitesinde uygulanır. Genellikle giriş yeri olarak ana femoral arter kullanılır. Arteriyel ponksiyon ve intradüser yerleştirilmesinden sonra *pig-tail* kateter, 0,035 inç kılavuz tel ile diyafragma düzeyine yerleştirilir ardından kontrast madde enjeksiyonu sonrasında abdominal aortografi elde edilir. Çeşitli kateterler yardımı ile karaciğerin majör besleyici arterleri olan çölyak trunkus ve/veya süperior mezenterik arter kateterize edilir. Ardından kontrast madde enjeksiyonu yardımı ile görüntüler elde edilir. Bu görüntülerde, hemanjiyomların yoğun kontrastlandığı (pamuk-yün görünümü); kontrast maddenin venöz fazlarda ve sonrasında da yıkanmadığını; hemanjiyomun genişlememiş besleyici arterinin olduğu, bu duruma neovaskülarizasyonun eşlik etmediği görülerek tanıya ulaşılabilir ⁴⁸ (Şekil 5). Floroskopi cihazının imkanları doğrultusunda *Cone Beam* BT ile gecikmeli çekimler de uygulanabilir; ki daha demonstratif görüntüler elde edilir (Şekil 6).



Şekil 5. Karaciğer sağ lobda yerleşimli dev hemanjiyomun besleyici arterinin mikrokater yardımı ile süperselektif kateterizasyonu sonrasında elde edilen dijital substraksiyon anjiyografi görüntüsü



Şekil 6. Karaciğer sağ lobda yerleşimli dev hemanjiyomun süperior mezenterik arter kateterizasyonu sonrasında elde edilen aksiyel (A) ve koronal (B) plan *Cone Beam* bilgisayarlı tomografi görüntüleri

2.4.5. Nükleer Tıp Temelli Görüntüleme Yöntemleri

Teknesyum-99 ile işaretli eritrositlerle elde edilen tek foton emisyon bilgisayarlı tomografi, hemanjiyom tanısı için nadiren kullanılabilir. MRG'ye kıyasla daha düşük veya benzer doğruluk oranları ile tanı sağlayan bir modalitedir ^{1,14}. Bu tanı yöntemi, yüzeye yakın ve üç cm'den büyük lezyonlarda daha yüksek doğruluk oranına sahiptir ¹. Klasik bulgusu erken dönemde lezyonda az tutulum veya tutulum defektleri görülür, geç fazlarda da (30-50 dakika sonrasında) persistan tutulum gözlenir. Yüksek dereceli vaskülarite içeren primer veya sekonder tümörler yanlış pozitif sonuçlara neden olabilir. Bunları ayırt etmek için diğer hepatik vasküler tümörlerin (hepatosellüler karsinom, hepatik adenom, fokal nodüler hiperplazi) erken taramalarda tutulum göstermesi yol gösterici olabilir. Nadir de olsa anjiyosarkomlar da hemanjiyomlar gibi erken taramalarda az ya da defektli tutulum ve geç fazlarda persistan tutulum gösterebilir ⁴⁸.

2.5. Karaciğer Dev Hemanjiyomlarının Tedavi Yöntemleri

Karaciğer dev hemanjiyomlarına yönelik takip, tedavi uygulanması konusunda net bir görüş birliği yoktur. Bazı travma cerrahları ve hepatobiliyer cerrahlar, sadece semptomatik dev hemanjiyomların değil yüzeyel yerleşimli, asemptomatik dev hemanjiyomların da, olası travma sonrası mortal sonuçlar doğurabildiğini gerekçesi ile profilaktik tedavisini önermişlerdir ^{17,20,56,57}. Ancak tedavinin sadece karaciğer dev

hemanjiyomlarına sekonder ortaya çıkan komplikasyonlar, şiddetli ve persistan semptomatik durumlarda uygulanmasını savunan araştırmacılar da vardır ^{4,11}. Eğer tedavi uygulanacak ise karaciğer dev hemanjiyomları için global kabul gören tedavi metodu, cerrahidir ^{11,14,17,19,21}. Bir dönem karaciğer dev hemanjiyomlarına yönelik radyoterapi de kullanılmıştır ancak olası komplikasyonları ve yan etkileri nedeni ile günümüzde uygulanmamaktadır ⁵⁸. Perkütan ablasyon yöntemleri, cerrahi tedavilere alternatif olarak kullanılmış ve seçilmiş vakalarda güvenli, etkin sonuçlar elde edilmiştir ⁵⁹⁻⁶³. Transarteriyel kemoembolizasyon ise, son yıllarda kullanımı giderek artan, günlük pratiğe giren, düşük komplikasyon oranları göstermesi ve tümör boyutu, hacminde küçülme sağlaması nedeni ile karaciğer dev hemanjiyomlarının tedavisinde kendine önemli bir yer elde etmiştir ^{16,22-27}.

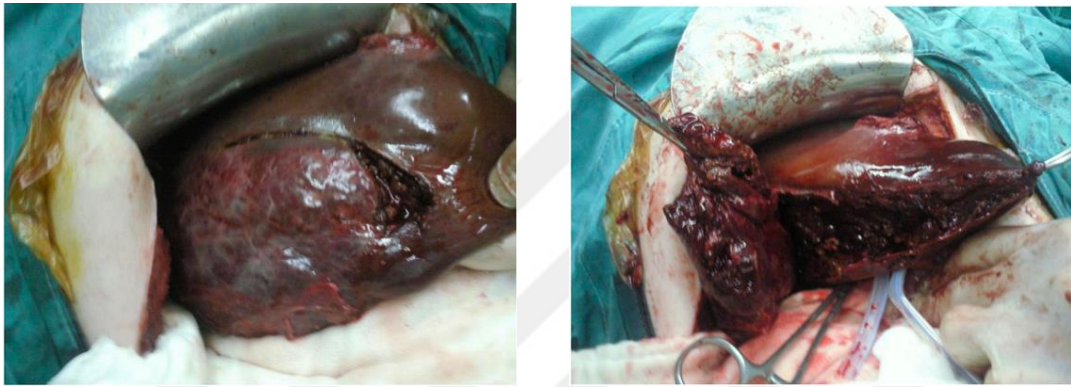
2.5.1. Karaciğer Dev Hemanjiyomlarının Cerrahi Tedavileri

Karaciğer dev hemanjiyomlarının cerrahi yönetimi, hemen her dönem tartışmalı bir konu olmuştur. Günümüzde halen karaciğer dev hemanjiyomların yönetimi üzerine net bir konsensüs bulunmamaktadır. Bu belirsizliğin oluşmasında temel iki görüş vardır. Bunlardan ilki, cerrahi sonrası ortaya çıkan morbidite ve mortalitenin, tedavisiz takip sürecinde karşılaşılan ile benzerliğidir ^{4,11,15}. İkincisi ise deneyimli kliniklerde karaciğer dev hemanjiyomlarının cerrahisinde morbidite ve mortalite oranlarının göz ardı edilecek düzeylerde olmasından dolayı cerrahi tedavinin uygulanabileceği görüşüdür ¹⁴. Karaciğer dev hemanjiyomlarına yönelik tedavi endikasyonu üzerine değerlendirme yapan birçok çalışmada farklı çıkarımlar elde edilmiştir. Karaciğer dev hemanjiyomlarının cerrahi tedavi endikasyonları, karın ağrısı, lezyon boyutunun 4-5 cm'den fazla olması ve takipte lezyonda boyut artışı, tanısal belirsizlik, abdominal travma açısından risk taşıyan bireyler ve dev hemanjiyoma sekonder görülen komplikasyonlar olarak kabul edilmektedir ^{4,8,11,14,15,19,36,44}.

Literatürde dev hemanjiyomlar için cerrahi uygulanan hastalarda % 10-27 oranında morbidite; % 0-6,47 oranında mortalite; % 83-100 oranında klinik başarı tanımlanmıştır ^{8,14,20,32,36,44,47,57,64}. Cerrahi tedavilerin dezavantajlarından birisi de hastada sosyal olarak olumsuz etkilenme ve kaygıya neden olan hastanede kalış süresinin uzun olmasıdır. Daha önceden sadece cerrahi yöntemler ile tedavi uygulanan karaciğer dev hemanjiyomu olan hastaların hastanede kalış süresi 4-18 gün arasında

olarak not edilmiştir ^{44,65}. Cerrahi sonrasında nadiren rezidiv saptanmış, kontrollerde rezidiv lezyonun progresyon göstermediği gözlemlenmiştir ^{14,15,19,57}. Cerrahi uygulanan vakalar sonrasında rekkürens nadir görülmüştür. Rekürrens olan vakalarda da oral kontraseptif kullanımı gibi predispozan faktörlerin varlığı saptanmıştır ^{8,14,20,32,36,47}.

Karaciğer dev hemanjiyomlarda cerrahi tedavi; rezeksiyon, enükleasyon, hepatik arter ligasyonu, karaciğer transplantasyonu, TAE sonrası enükelasyon veya rezeksiyon olarak uygulanabilir. Bu metodlar içinde en sık kullanılanlar enükleasyon ve rezeksiyondur (Şekil 7).



Şekil 7. Karaciğer sağ lobda subkapsüler yerleşimli dev hemanjiyoma yönelik cerrahi enükleasyon sırasında alınmış bir görüntü (Prof. Dr. Haluk Demiryürek'in kişisel arşivinden)

Enükleasyon, intraoperatif kan kaybı, hastanede kalış süresi ve oluşabilecek komplikasyonlar açısından rezeksiyona oranla daha güvenli bir cerrahi yöntem olarak kabul görmektedir. Benign bir lezyon için sağlam parankim kaybına neden olmaması da önemli bir diğer avantajıdır. Tüm bu nedenlerle öncelikli cerrahi tedavi yöntemi olarak kabul görmektedir ^{16,21,44,66}. Ancak enükleasyonun uygulanabilirliği cerrahın deneyimi, lezyon sayısı, boyutu ve lokalizasyonu gibi birden fazla parametreye bağlıdır. Tek bir lobda çok sayıda hemanjiyom olması durumunda veya birden fazla segmentte yerleşimli dev hemanjiyom olması durumunda enükleasyon güvenli şekilde uygulanamayabilir, ki bu gibi durumlarda anatomik rezeksiyonlar uygulanmalıdır ⁴⁴.

Karaciğer transplantasyonu ciddi morbidite ve mortaliteye yol açabileceği için, rezeke edilemeyecek kadar büyük hemanjiyomlarda, hepatik hemanjiyomatoziste, onarılamayan akut rüptür gibi ve diğer nadir görülen komplikasyonlar ile karşılaşıldığında uygulanan cerrahi tedavi yöntemidir ⁶⁷⁻⁶⁹.

Hepatik arter ligasyonu, dev hemanjiyomların arteryal yapılardan beslenmesi nedeni tedavide kullanılmıştır. Ancak literatürde bazı olgu sunumları ve serilerinde TAE'nin dev hemanjiyomların boyutunda küçülmeye neden olduğu, semptomatik olarak rahatlama sağladığı tanımlansa da, genelleme yapılabilmesi için verilerin sınırlı olduğu ve hepatik arter ligasyonunun bazı hastalarda etkisiz olduğu da tanımlanmıştır ^{14,65,70,71}. Bu tedavi modalitesinin, acil durumlarda kanama kontrolü sağlamak amacıyla uygulanabileceği ve rezeksiyon, enükleasyonun mümkün olmadığı lezyonlar için saklanabileceği belirtilmiştir ^{14,65}.

Karaciğer dev hemanjiyomlarının yönetiminde cerrahi genel kabul edilen yöntem olup, girişimsel radyolojik yöntemlerden biri olan TAE sonrasında zor cerrahilerin daha kolaylıkla ve beklenenden daha düşük morbidite ve mortalite oranları ile uygulanabileceği tanımlanmıştır ^{38,65,72,73}. Zor cerrahiler ise dev hemanjiyomun lokalizasyonu ve özellikleri baz alınarak belirlenmiş; santral yerleşimli, hepatokaval bileşkeye yakın, kaudat lobda bulunan, hepatik ve portal venöz yapılarla yakın ilişkili hemanjiyomların cerrahisi teknik olarak zor kabul edilmiştir. Pre-operatif TAE'nin amacı, dev hemanjiyomların devaskülarizasyonu yardımı ile kanama ihtimalini azaltmak ve lezyonun kapsülü ile sağlam karaciğer parankimi arasında demarkasyon hattı oluşturarak mobilizasyonunu kolaylaştırıp cerrahiyi daha düşük morbidite ile mümkün kılmaktır. Pre-operatif TAE sonrasında cerrahinin optimal sürede yapılması, gerek cerrahinin sonuçları gerekse oluşabilecek komplikasyonlar için çok önemli bir antitedir. TAE sonrasında ortalama yedi gün içinde rekanalizasyon, kollaterallerin gelişeceği belirtilmektedir. En etkin trombotik sürecin üç ile beşinci gün arasında olması nedeni ile bu aralıkta cerrahinin uygulanması önerilmektedir ⁶⁵.

2.5.2. Karaciğer Dev Hemanjiyomlarının Transarteryel Tedavi Yöntemleri

Karaciğer dev hemanjiyomlarına yönelik transarteryel tedaviler, sıvı ve solid embolizan ajanlar ile TAE; Bleomisin veya Pinganimisin, Lipiodol karışımı ile TAKE olarak uygulanabilir.

Karaciğer dev hemanjiyomları, besleyicisi hepatik arterler olan benign solid kitleler olup, tedavi metodunda bu durumdan faydalanılmaya çalışılmıştır. Besleyici arterin jelatin sünger, koil, polivinil alkol, siyanoakrilat, etonal, sodyum morfat gibi çeşitli embolizan ajanlar ile embolize edilmesi ile TAE tedavisi uygulanmıştır. Bu

tedavi yönteminin semptomatik rahatlamaya katkı sağladığı saptanmış, ancak bu teknikler tümör boyutunda anlamlı küçülme sağlayamamıştır ⁷⁴⁻⁷⁷. Ek olarak, polivinil alkol ve sıvı embolizan ajanlar olan sodyum morfat, etonal şiddetli ağrı, reflü ve hedef dışı embolizasyon ile ilişkilendirilmiştir ²². Jelatinöz süngerler ise tek başına kullanıldığında sinüzoidal düzeylere ulaşamadığından beklenen etkiyi oluşturamamıştır. Tanımlanan olası komplikasyonlar ve düşük etkinlik nedenleri ile TAE'nin kullanımı zaman içinde sınırlanmıştır.

Lenfoma, testiküler karsinom, yassı hücreli tümörlerin tedavisinde de kullanılan antimitotik, antimikrobiyal etkinliği olan Bleomisin, Lipiodol ile karışım oluşturulduktan sonra transarteriyel olarak dev hemanjiyom tedavisinde kullanılmaya başlamıştır ⁷⁸. Geçmiş yıllarda da girişimsel radyolojide çeşitli bölgelerdeki vasküler malformasyonlarda Bleomisin skleroterapisinden faydalanılmış, günümüzde de kullanılmaya devam etmektedir ⁷⁹⁻⁸¹. Bleomisin'in anti-anjiyojenik etkinliği ilk olarak 1990 yılında Oikawa ve ark. tarafından tanımlanmıştır ⁸². Hayvan deneyleri ve literatürdeki birkaç çalışmada, Bleomisin'in endotelde piknozis ile hasarlanma oluşturduğu tanımlanmıştır. Bleomisin, endotelde piknozise yol açarak mikrotrombüslerin oluşumuna neden olur. Ardından fibroblast proliferasyonu, kollajen birikimi ile devam eden dokuda sklerozan etki mekanizması gösterir ^{83,84}. Bleomisin'in öncelikli ve en şiddetli komplikasyonu pulmoner fibrozistir. Ancak dev hemanjiyomları tedavi etmek için kullanılan dozlar, kanser tedavisinde kullanılan sistemik dozlara göre düşük olup, dev hemanjiyomlarda kullanılan dozlara sekonder pulmoner fibrozis tanımlanmamıştır ^{16,22-27,79-81}.

Bleomisin'in vasküler yatağa taşınmasını sağlayan bir antineoplastik taşıyıcısı ve embolizan ajan olarak kullanılan Lipiodol, TAKE'de önemli rol oynamaktadır (de Baere T; Favoulet P) ^{84,85}. Lipiodol, haşhaş tohumundan elde edilen iyotlu bir kontrast madde olup, kemoteropatik ajanlara etkili bir şekilde bağlanmakta ve emülsiyon formunda etkin bir taşıyıcı görevi yaparak ikili embolizasyon sağlamaktadır. Bu emülsiyon, besleyici artere enjekte edilince Kupffer hücresi bulundurmeyen tümör içinde selektif olarak uzun süreler kalabilmektedir. Ayrıca Lipiodol, Bleomisin'in hücre dışına atılmasını sağlayan P-glikoprotein transmembran pompası için gerekli enerji oluşumunu da embolizasyon ile engelleyerek lokal antineoplastik etkinin artırılmasında rol oynamaktadır. Lipiodol sadece taşıyıcı ve embolizan olarak değil, aynı zamanda

embolizasyondan bir yıl sonrasına kadar da vasküler yatakta göllenmeye neden olarak lokal antineoplastik etkinliğin artırılmasında da önemli bir rol oynamaktadır ²⁶. Hayvan deneylerinde tek başına Pinganimisin kullanımına göre Pinganimisin ile Lipiodol karışımı kullanımı, lokal etki açısından daha etkin bulunmuştur ⁸⁴. Bu da hem sklerozan hem embolik etki ile sonuçlanmaktadır. Ancak Lipiodol'e bağlı advers etki olarak pulmoner tromboembolizm riskini azaltmak için 14,5 ml veya daha düşük dozlarda kullanılması işlem güvenilirliği açısından çok önemlidir ⁸⁷.

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE, hem tümörün devaskülarizasyonunu hem de zaman içinde intrakaviter sklerozise sekonder dev hemanjiyomun boyut ve volümetrik redüksiyonunu sağlaması nedeni ile tedavide önemli bir dönüm noktası oluşturmaktadır. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE'ye sekonder en sık görülen advers etki genellikle ilk birkaç gün ile bir hafta içinde kendini sınırlayan post-embolizasyon sendromudur. Post-embolizasyon sendromuna ek olarak iskemik kolesistit, hepatik yetmezlik, karaciğer absesi, sekonder sklerozan kolanjit gibi majör komplikasyonlar da tanımlanmıştır. Ancak bu majör komplikasyonların oranı son derece düşüktür. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulanan dev hemanjiyomların değerlendirildiği çalışmalarda daha önce mortalite tanımlanmamıştır. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE, hastanede kalış süresi açısından da oldukça konforlu bir tedavi yöntemi olup; herhangi bir komplikasyon gelişmediğinde işlemden 24 saat sonra hastalar taburcu edilebilir ^{16,22-27}.

2.5.3. Karaciğer Dev Hemanjiyomlarının Perkütan Tedavi Yöntemleri

Ablasyon terimi, tümöral dokunun kimyasal veya enerji bazlı tedaviler ile eradike edilmesi anlamında kullanılmaktadır. Tümör ablasyonu, kimyasal ve enerji bazlı (termal veya termal olmayan) ablasyon olarak iki ana gruba ayrılır. Karaciğer dev hemanjiyomlarda kullanılan enerji bazlı tedaviler radyofrekans, mikrodalga ablasyon iken; kimyasal bazlı ablasyon tedavileri alkol ve Bleomisin-Lipiodol karışımı ile uygulanan ablasyonlardır. Ablasyon uygulamaları, genellikle görüntüleme yardımı ile perkütan yollar ile uygulanmaktadır. Ayrıca ablasyon tedavisi zor anatomik lokalizasyonlardaki, görüntüleme yöntemleri ile ulaşılamayan lezyonlara intraoperatif olarak da uygulanabilir.

Radyofrekans ve mikrodalga ablasyon, gerek primer gerekse sekonder karaciğer malign neoplazmlarında etkin ve güvenli bir girişimsel onkolojik tedavi yöntemidir ^{88,89}. Semptomatik karaciğer dev hemanjiyomlarında da radyofrekans ve mikrodalga ablasyon kullanımı son dönemde önerilen ve kabul gören tedaviler arasında yerini almaya başlamıştır ^{60,62,90}. Ancak karaciğer dev hemanjiyomlarında radyofrekans ablasyon tedavisi, vasküler bir tümör olmasına bağlı soğurulma efekti nedeni ile yüksek çaplarda ablasyon zonu oluşturmamaktadır. Bu durum, ablasyon süresi ve sayısında, işlem süresinde artışlara neden olmaktadır. Mikrodalga ablasyon tedavisi ise daha kısa sürede daha etkin ve yüksek ablasyon zonu oluşturabilen bir ablasyon yöntemidir ⁹⁰. Tüm bu tedaviler literatür verilerince etkin ve başarılı bulunmuştur. Ancak ablasyon tekniklerinin en önemli sınırlılığı özellikle yedi cm'den büyük lezyonlardaki etkinliğinin düşüklüğüdür ²⁶. Çok büyük hemanjiyomların tedavisinde mikrodalga, radyofrekans ablasyon ile etkin tedavi uygulanabilmesi için çok sayıda aktif uçlu prob kullanımı gerekebileceğinden maliyet-etkinlik oranı artacaktır. Bu nedenle her zaman uygulanabilir olmayacaktır.

Karaciğer dev hemanjiyomlarına yönelik alkol ile ablasyonun tanımlandığı iki hastanın dahil edildiği bir olgu raporu mevcuttur ⁵⁹. Mevcut bilgilerimiz ile literatürde bu olgu raporu dışında dev hemanjiyomlara yönelik alkol ile ablasyon yoktur. Bu alkol ile ablasyon uygulanan hastalardan birinde güvenli şekilde klinik başarı elde edilmişken; diğer hastada hacimsel olarak %40 gibi bir azalma tanımlanmıştır. Diğer ablasyon yöntemlerine oranla oldukça ucuz bir yöntem olması avantajı olsa da, günümüzde ablasyon uygulancak lezyonun üç cm'nin üzerinde olması durumunda düşük etkinliği nedeni ile genellikle önerilmemektedir ⁹¹.

Bir diğer ablasyon yöntemi ise Bleomisin ve Lipiodol karışımının perkütan uygulanmasıdır. Bu yöntem, literatürde 2018 yılında beş hastalık olgu serisi olarak tanımlanmıştır ⁶³. Bu olgu serisinde daha önceden üçüne TAE uygulanan ve persistan semptomlar olması nedeni ile perkütan Bleomisin ve Lipiodol enjeksiyonu yapılan beş hasta değerlendirilmiştir. Hastalarda gerek semptomatik gerekse radyolojik başarı elde edilmiştir. Ancak bu tedavi yönteminin sadece beş hastada tanımlanması ve bu hastalardan üçünde daha önceden TAE öyküsü olması genelleme yapılabilmesi için önemli bir limitasyondur.

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışmaya Ekim 2014 ile Ocak 2020 tarihleri arasında hastanemize kabul ve sevk edilen tümör konseyi kararı ile girişimsel radyoloji ünitesinde Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE işlemi uygulanmış ve takip edilmiş 24 karaciğer dev hemanjiyomu olan ardışık 21 hasta dahil edilmiştir.

3.1. Hasta Seçimi

Karaciğer dev hemanjiyom tanısı, karın ağrısı, üst gastrointestinal sistemle ilgili yakınmalar ile başvuran hastalara yönelik yapılan US, BT, MRG ile konuldu. US ile değerlendirilen tüm hastalara tanıyı doğrulamak amaçlı dinamik BT ve/veya MRG tetkiki uygulandı. Herhangi bir lezyonda dinamik görüntüleme teknikleri sonrasında tanısal belirsizlik yaşanmaması nedeni ile hiçbir hastaya biyopsi uygulanmadı.

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE işlemine karar verilmeden önce, hastaların tamamı üst gastrointestinal, hepatikopankreatikobiliyer, kardiyovasküler sistem patolojileri açısından muayene edildi. Tam kan sayımı, biyokimyasal analiz ve kanama profilini içeren laboratuvar değerleri, endoskopi ve US, BT veya MRG tetkikleri ile değerlendirildi. Diğer sistemler ile ilgili olası patolojiler ekarte edildi.

Bu çalışmaya hastaların dahil edilme kriterleri, dört cm'den büyük karaciğer dev hemanjiyomu olması, böbrek ve karaciğer fonksiyon testlerinde herhangi bir patoloji ve iyotlu kontrast madde alerjisi olmaması, INR değeri 1,5'in altında ve trombosit sayısı 50000/mm³ üzerinde olması, Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulanması ve takip edilmesidir.

3.2. Etik kurul, Onam ve Helsinki Deklerasyonu

Bu çalışma, tek merkezli retrospektif olarak planlanmış olup, Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 05.03.2021 tarihli 109 no'lu toplantısında onay alınarak Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak gerçekleştirilmiştir. İşlem öncesinde hasta ve hasta yakınlarına Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE ile ilgili riskler ve olası komplikasyonlar hakkında bilgi verilip hastalardan aydınlatılmış onam formu alındı.

3.3. Embolizasyon Öncesi Değerlendirme

İşlem öncesindeki son BT ve/veya MRG tetkiki ile bazal boyut ve hacimsel değerler belirlendi. Boyut olarak üç ekseninde, en yüksek elde edilen değer not edildi. Üç ekseninde birbirlerine dik olarak ölçülen maksimum üç değer birbiri ve 0,52 ile çarpılarak hacimsel veri elde edildi.

Ampirik olarak, boyut ve hacimsel kategorizasyon uygulandı. Dev hemanjiyomlar; boyut olarak 10 cm'den küçük, 10 cm ve üzeri olmak üzere iki grupta; hacim olarak 100 ml'den küçük, 100 ile 1000 ml arasında ve 1000 ml'den büyük olmak üzere üç grupta kategorize edildi.

Tüm dev hemanjiyomların bası bulguları radyolojik olarak değerlendirildi ve bası uyguladığı lokalizasyonlar not edildi.

İşlem öncesinde tüm hastalar, en geç 1 hafta içinde elde edilmiş tam kan sayımı, biyokimyasal testler, kanama profili ile değerlendirildi. Uygun kriterlerde olan hastalara işlem planlandı.

3.4. Embolizasyon Sürecine Hazırlık ve Medikasyon

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE öncesi, tüm hastalarda 8 saatlik açlık sağlandı.

İşlem öncesi tüm hastalara 18 *Gauge* intraket ile en az bir adet damar yolu açıldı. İşlem sırasında elektrokardiyografi, tansiyon, nabız ve oksijen monitorizasyonu yapıldı.

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulanacak hastalara işlem sırasında analjezi amacı ile i.v. 1-2 mg/kg tramadol hidroklorür, antibiyotik profilaksisi için i.v. 1 gr sefazolin ve anti-emetik olarak i.v. 10 mg metoklopramid uygulandı.

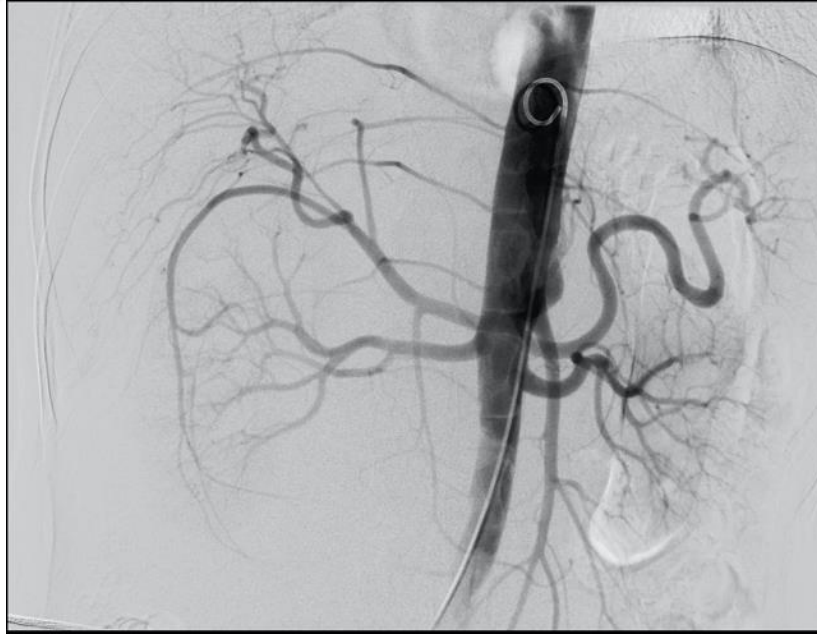
Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE için, 15 mg Bleomisin (Onko/Koçsel, İstanbul, Türkiye), 5 ml serum fizyolojik ile karıştırılıp elde edilen süspansiyon, 10 ml Lipiodol (Guerbet, Villepinte, Fransa) ile karıştırıldı. İşlem sırasındaki transarteryal enjeksiyona hazır hale getirildi.

3.5. Embolizasyon işlemi

Embolizasyon işlemlerinin hepsi girişimsel radyoloji ünitesinde gerçekleştirildi. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE, Artis Zee biplane (Artis Zee biplane; Siemens Healthineers, Erlangen, Almanya) floroskopi cihazı kılavuzluğunda yapıldı.

Giriş yeri lokal antiseptik solüsyonla işleme hazır hale getirildi. Tüm hastalarda ana femoral arter, giriş yeri olarak belirlendi. Giriş yeri delikli örtü ile kapatıldı. İnguinal bölgede, inguinal kıvrımın 1-2 cm altından ana femoral arterin anterioruna kadar US kılavuzluğunda 2 mg/kg lidokain ile lokal anestezi uygulandı. Seldinger yöntemi ile 6 French intradüser yerleştirildi. Bu intradüser yolu ile arter kateterize edildi.

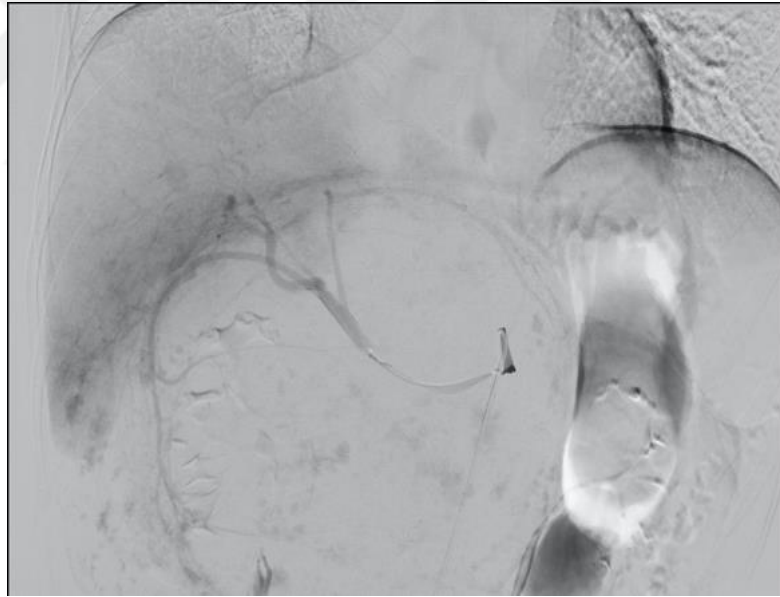
Pig-tail kateter, 0,035 inç hidrofilik tel yardımı ile diyafragma düzeyine yerleştirilip kontrast madde enjeksiyonu ile abdominal aortografi elde edildi (Şekil 8). Dev hemanjiyomun besleyici arterinin orjini olan çölyak trunkus ve/veya süperior mezenterik arter, çeşitli kateterler yardımı ile kateterize edilip DSA elde edildi (Şekil 9). Aortadan çıkan ana vasküler yapıların kateterizasyonu ve DSA'sı sonrası *Cone Beam* BT ile hemanjiyomun besleyici arteri süperselektif kateterizasyon açısından belirlendi. Süperselektif kateterizasyon amacı ile 1,7-2,7 French mikrokateterler ve 0,010-0,014 inç mikroteller kullanıldı (Şekil 10). Süperselektif kateterizasyon sonrası yapılan DSA ile mikrokateterizasyonun yeri teyit edildi. Ardından Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE işlemi mikrokateterden reflü olmayacak, dev hemanjiyomda saturasyon sağlanacak şekilde uygulandı (Şekil 11). İşlem sonrası ana femoral arter giriş yeri 6 French damar kapatma cihazı ile kapatıldı.



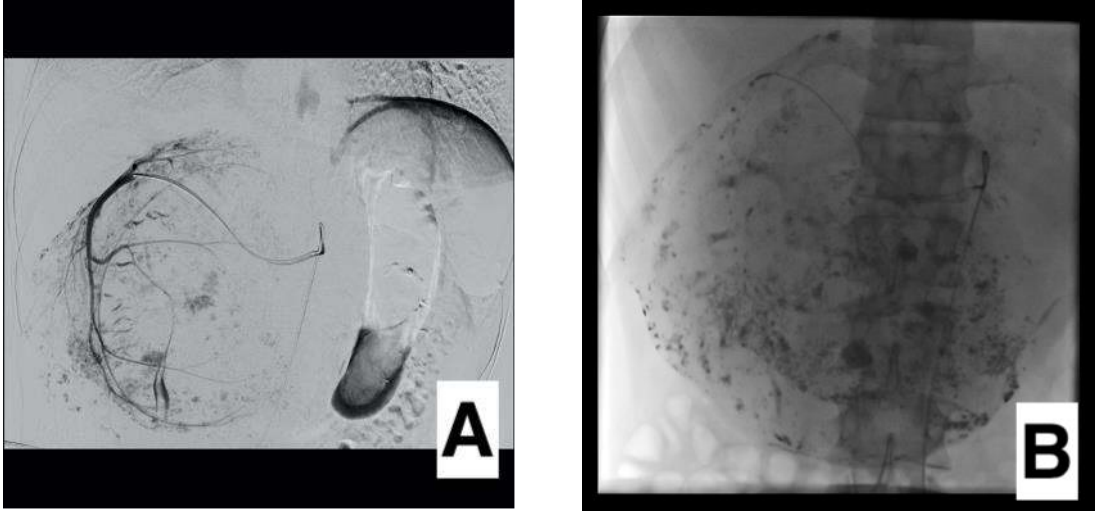
Şekil 8. Embolizasyon hemen öncesinde diyafragma düzeyine yerleştirilen *Pig-tail* kateterden kontrast madde enjeksiyonu ile elde edilen abdominal aortografi



Şekil 9. Embolizasyon hemen öncesinde Çölyak Trunkus'un *Simmons 1* kateterle kateterize edildikten sonra kontrast madde enjeksiyonu ile elde edilen dijital substraksiyon anjiyografi görüntüsü



Şekil 10. Embolizasyon hemen öncesinde karaciğer dev hemanjiyomun besleyici arterinin ko-aksiyel sistemle mikrokaterizasyonu sonrası elde edilen süperselektif dijital substraksiyon anjiyografi görüntüsü



Şekil 11. Karaciğer dev hemanjiyomunun Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE prosedürü sırasındaki (A) ve prosedür tamamlandıktan sonra etken maddenin dağılımı sırasındaki (B) dijital substraksiyon anjiyografi görüntüsü

3.6. Embolizasyon Sonrası Takip ve Görüntüleme

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası hastalar 24 saat hastanede gözlem altında tutuldu. Hastalar, post-embolizasyon ve Kasabach-Merritt sendromu, kanama açısından klinik ve laboratuvar testler ile takip edildi. Analjezi amacı ile gereklilik halinde öncelikle diklofenak sodyum 75 mg i.m. olarak uygulandı, ağrı palyasyonu sağlanamaması durumunda i.v. 1-2 mg/kg tramadol hidroklorür uygulandı. Yatış sürecinde antibiyotik profilaksisi için i.v. 1 gr seftriakson ve anti-emetik olarak i.v. 10 mg metoklopramid uygulandı.

İşlem sonrası hastalar, fizik muayene, laboratuvar değerleri ve US ile değerlendirildi. İşlem sonrası 1-3. günde hastalar, majör komplikasyon gelişmemesi nedeni ile taburcu edildi. Hastalar, taburculuk sonrası laboratuvar veriler ve görüntüleme yöntemi ile takip edildi. Laboratuvar olarak tam kan sayımı, biyokimyasal analiz, kanama profili değerleri gözden geçirildi. Kontrol görüntüleme yöntemi olarak dinamik üst abdomen MRG kullanıldı. Manyetik rezonans görüntüleme incelemelerinde 1,5-Tesla Signa (GE Medical Systems; Milwaukee, ABD) veya 3-Tesla Philips Achieva Scanner (Phillips Medical Systems; Best, Hollanda) cihazları kullanıldı. Hastaların görüntüleri, iş istasyonlarında da (GE Advantage 8000 AW 4.6 GE Workstation, GE Medical Systems, Milwaukee, ABD veya Philips IntelliSpace Portal, Version 5.0, Philips Healthcare, Amsterdam, Hollanda) değerlendirildi. Manyetik rezonans

görüntülemeler elde edilirken öncelikle yağ baskılı ve yağ baskısız T2 ağırlıklı, kontrastsız T1 ağırlıklı sekanslar; iç ve dış faz görüntüleri içeren *dual-echo* sekansı elde edildi. Ardından 22 Gauge intraket aracılığı ile manuel veya otomatik i.v. olarak 0,1 mmol/kg gadolinyum etoksibenzil dietilen triamin penta asetik asit veya gadolinyum dietilen triamin penta asetik asit enjeksiyonundan sonra arteriyel faz (20-35 sn), portal venöz faz (60-90 sn), hepatik venöz faz (120-150 sn) ve hepatobiliyer faz görüntüler elde edildi. Hepatobiliyer faz gadolinyum etoksibenzil dietilen triamin penta asetik asit enjeksiyonu uygulanan hastaların çekimlerinde 20. dk'da elde edildi. Kontrol MRG'lerde dev hemanjiyomların hacim ve boyut değerleri, bası bulguları değerlendirilip not edildi. Takip MRG'ler, 20 yıllık ve 4 yıllık radyoloji deneyimi olan iki radyolog tarafından analiz edildi. Hemanjiyomların boyutları, hacimleri, bası bulguları, vaskülarizasyonu bazal görüntüler ile karşılaştırılmalı olarak değerlendirildi ve not edildi.

3.7. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizi için SPSS 20.0 paket programı (IBM Corp. Armonk, New York, USA) kullanıldı. Normalizasyon testi yapıldı. Normal dağılım saptanmadı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümler ise ortanca ve minimum-maksimum olarak özetlendi. Sayısal ölçümlerin iki grup arasında karşılaştırmasında *Mann Whitney U* testi kullanıldı. Bağımlı iki sayısal ölçümün karşılaştırmasında *Wilcoxon Signed Rank* testi kullanıldı. Korelasyon analizleri, *Spearman* korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

Yirmi bir hastanın 14'ü (% 66,66) kadın ve 7'si (% 33,33) erkektir.

Hastaların medyan yaşı 47'dir (min-max: 35-69) arasındadır.

Soliter hemanjiyomu olan iki hastaya (% 9,52) ikinci seans işlem uygulandı.

Diğer 19 hastaya (%90,48) tek seans TAKE uygulandı.

4.2. Tedavi Edilen Hasta ve Dev hemanjiyomların Klinik ve Radyolojik Özellikleri

Hastaların tedavi öncesi klinik bulgularına, laboratuvar verilerine ve dev hemanjiyomların morfolojik özelliklerine (boyut, sayı ve dağılım) hastanemizin otomasyon ve görüntüleme sistemi kullanılarak ulaşıldı.

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE öncesinde hemanjiyom tanısı için en fazla kullanılan görüntüleme yöntemi MRG'dir (%86,36). Verilerimizin retrospektif olması nedeni ile bir hastanın primer görüntüleme yöntemi hastanemiz görüntüleme sisteminde bulunamadı, dış merkez yazılı raporu mevcuttu. Bu hastanın dev hemanjiyomunun bazal boyutları, çevre yapılar bası bulguları işlem sırasında uygulanan *Cone Beam* BT ile belirlendi.

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulanarak tedavi edilen 24 lezyonun 13 tanesinin (% 54,16) en büyük boyutu 10 cm'nin altında; 11 tanesinin (% 45,83) en büyük boyutu 10 cm ve üzerindeydi.

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulanarak tedavi edilen 24 lezyonun üç tanesi (% 12,50) 100 ml'den küçük; 17 tanesi (% 70,83) 100 ile 1000 ml arasında; dört tanesi (% 16,66) ise 1000 ml'den büyüktü.

Yirmi bir hastanın 24 lezyonun dağılımının değerlendirmesinde, 16 lezyon (% 66,7) unilobar; sekiz lezyon (% 33,3) bilobar dağılım paterni göstermektedir.

Yirmi dört lezyonun 16 tanesinde (% 66,66) primer tanı anında çevre anatomik yapılardan (safra yolları ve safra kesesi, üst gastrointestinal anatomik yapılar, portal venöz yapılar, inferior vena kava ve hepatik venöz yapılar, sağ böbrek) en az birinde bası bulgusu mevcut iken; sekiz lezyonda (% 33,33) herhangi bir bası bulgusu saptanmadı.

4.3. Embolizasyon Tedavisine Klinik ve Radyolojik Yanıt

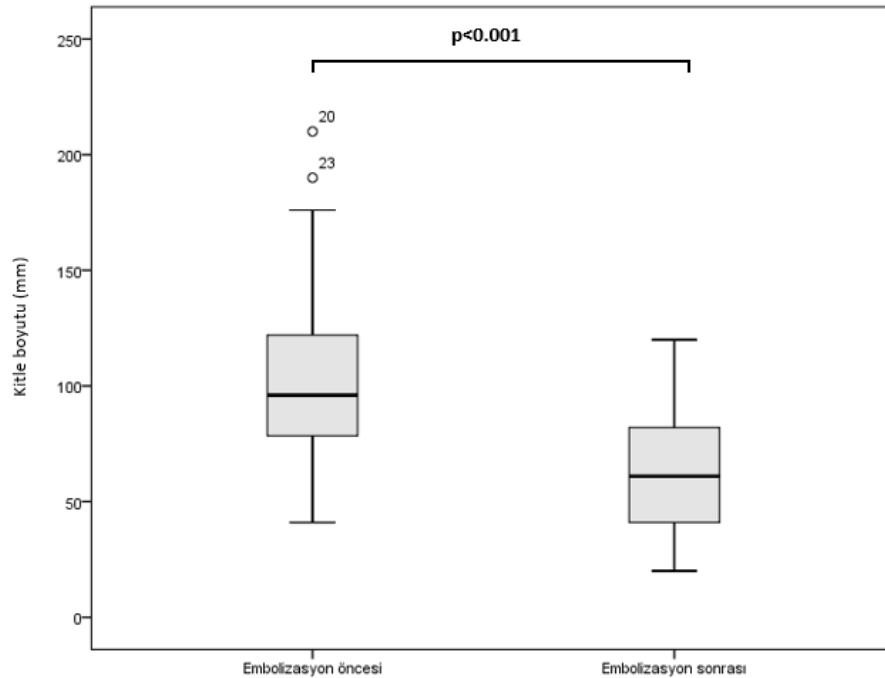
Yirmi bir hastanın medyan takip süresi 26,18 aydır (min-max: 5,5-28,5 ay).

Yirmi dört dev hemanjiyomun medyan boyutu TAKE öncesi 96 mm (min-max: 41-210 mm); TAKE sonrası 61 mm (min-max: 20-120 mm) ölçüldü. TAKE öncesi ve sonrasında karaciğer dev hemanjiyomlarının maksimum boyutundaki azalış istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,001$) (Tablo 1, Şekil 12).

Tablo 1. Bleomisin ve Lipiodol ile TAKE sonrası dev hemanjiyomların boyutundaki değişim

	Medyan (min-max)	<i>p</i> değeri
Dev hemanjiyomun bazal boyutu (mm)	96,0 (41,0-210,0)	
Dev hemanjiyomun TAKE sonrası boyutu (mm)	61,0 (20,0-120,0)	<0,001

TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon



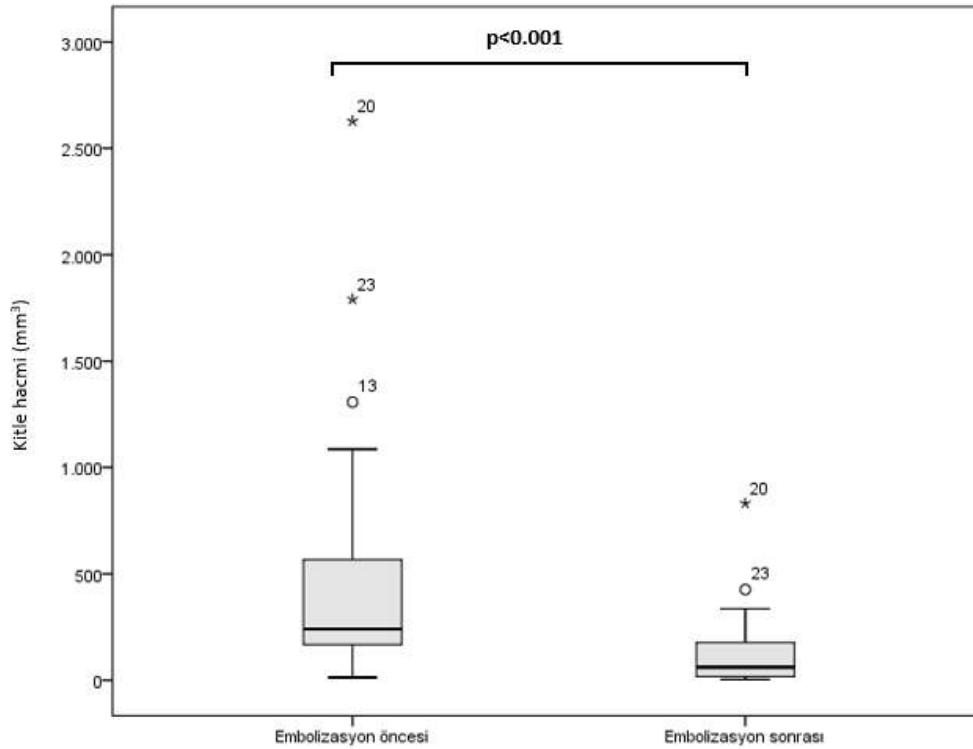
Şekil 12. Bleomisin ve Lipiodol ile transarteriyel kemoembolizasyon sonrası dev hemanjiyom boyutundaki azalışın, Wilcoxon Signed Rank test kullanılarak box-plot ile gösterimi

Yirmi dört dev hemanjiyomun medyan hacmi Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE öncesi 240,79 ml (min-max: 13,13-2628,62 ml) iken; işlem sonrası 61 ml (min-max: 3,02-831,16) olarak ölçüldü. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE öncesi ve sonrasında karaciğer dev hemanjiyomların hacimlerindeki azalış, istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0,001$) (Tablo 2, Şekil 13).

Tablo 2. Bleomisin ve Lipiodol ile TAKE sonrası dev hemanjiyomların hacmindeki değişim

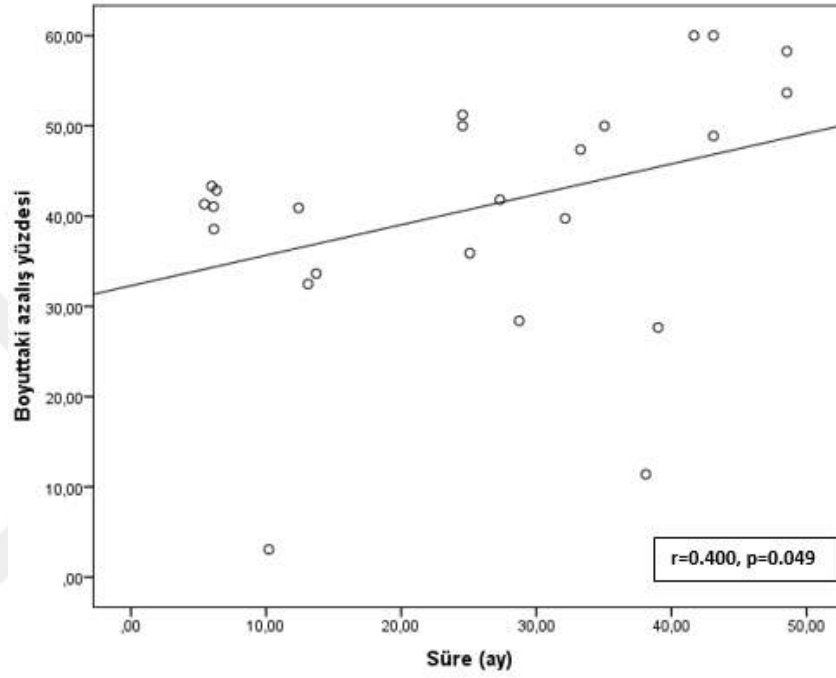
	Medyan (min-max)	<i>p</i> değeri
Dev hemanjiyomun bazal hacmi (ml)	240,79 (13,13-2628,62)	
Dev hemanjiyomun TAKE sonrası hacmi (ml)	61,00 (3,02-831,16)	<0,001

TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon



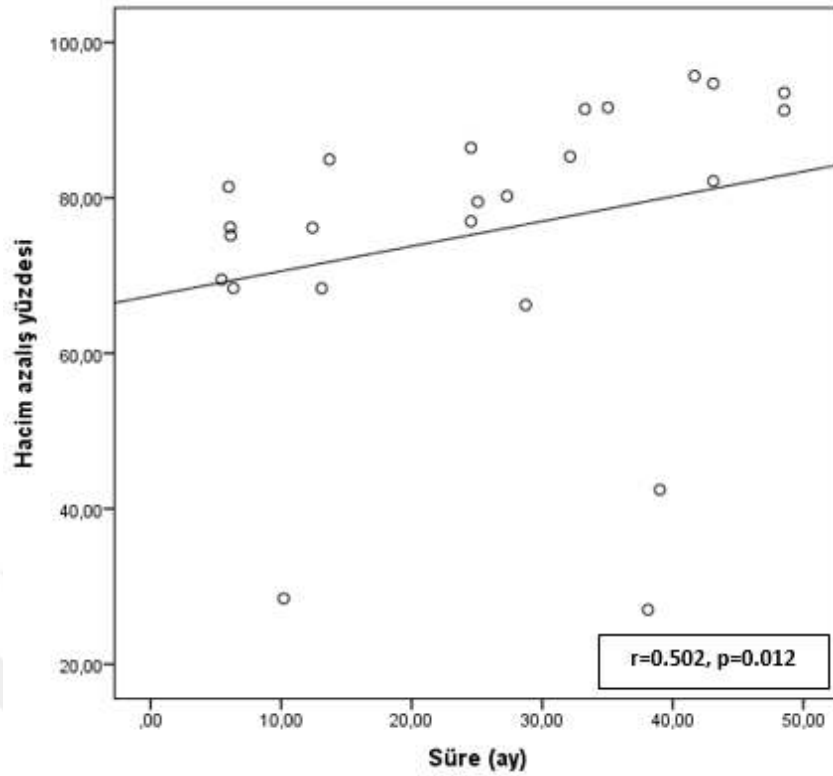
Şekil 13. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile transarteriyel kemoembolizasyon sonrası dev hemanjiyom hacmindeki azalışının, *Wilcoxon Signed Rank* testi kullanılarak *box-plot* ile gösterimi

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası dev hemanjiyomların boyutundaki medyan azalış yüzdesi % 41,57'dir (min-max: % 3,06-60,00). Takip süresi ile boyuttaki azalış yüzdesi arasında pozitif yönlü orta güçlükte bir ilişki saptanmıştır ($r=0,400$; $p=0,049$). Takip süresi arttıkça boyuttaki azalış yüzdesinde artış gözlemlenmiştir (Şekil 14).



Şekil 14. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile transarteriyel kemoembolizasyon sonrası dev hemanjiyom boyutundaki azalış yüzdesi ile takip süresi arasındaki ilişkinin *Spearman* korelasyon katsayısı ile elde edilen grafiksel gösterimi

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrasında dev hemanjiyomların hacmindeki medyan azalış yüzdesi %79,86'dır (min-max: %27,01-95,69). Takip süresi ile hacimdeki azalış yüzdesi arasında pozitif yönlü orta güçlükte bir ilişki saptanmıştır ($r=0,502$; $p=0,012$). Takip süresi arttıkça hacimdeki azalış yüzdesinde artış gözlemlenmiştir (Şekil 15).



Şekil 15. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile transarteriyel kemoembolizasyon sonrası dev hemanjiyom hacmindeki azalış yüzdesi ile takip süresi arasındaki ilişkinin *Spearman* korelasyon katsayısı ile elde edilen grafiksel gösterimi

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE prosedüründe kullanılan medyan Lipiodol miktarı 10 ml (min-max: 2-20 ml); medyan Bleomisin miktarı ise 15 mg'dir (min-max: 2,5-30,0 mg). Kullanılan Lipiodol, Bleomisin miktarı ile boyutsal, hacimsel azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Kullanılan Bleomisin ve Lipiodol miktarı ile boyut ve hacimsel azalış yüzdesi arasında korelasyon yoktur.

Cinsiyet, kitle boyutu ve hacmi, unilobar-bilobar dağılım paterni ve bası bulgusu varlığı ile dev hemanjiyomların boyut, hacimsel olarak azalış yüzdesi arasındaki ilişki değerlendirilmiştir (Tablo 3).

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, kadınlardaki dev hemanjiyomların boyuttaki medyan azalış yüzdesi, % 39,14 (min-max: % 3,06-47,37) iken; erkeklerde boyuttaki medyan azalış yüzdesi, % 50,60 (min-max: % 27,66-60,00) olarak saptandı. Cinsiyete göre TAKE sonrası boyuttaki azalış yüzdesi istatistiksel olarak farklılık göstermekte olup, erkeklerde daha fazla boyutsal azalış yüzdesi

saptanmıştır ($p=0,001$). Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, kadınlardaki dev hemanjiyomların hacimdeki medyan azalış yüzdesi, % 76,18 (min-max: % 27,01-91,42) iken; erkeklerde hacimdeki medyan azalış yüzdesi, % 88,84 (min-max: % 42,43-95,69) olarak saptandı. Cinsiyete göre TAKE sonrası hacimdeki azalış yüzdesi istatistiksel olarak farklılık göstermekte olup, erkeklerde daha fazla hacimsel azalış yüzdesi saptanmıştır ($p=0,031$).

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, boyutu 10 cm'den küçük olan dev hemanjiyomların boyut olarak medyan azalış yüzdesi, % 39,74 (min-max: % 3,06-60,00) iken; 10 cm ve üzerindeki dev hemanjiyomların boyut olarak medyan azalış yüzdesi, % 41,81 (min-max: % 32,48-60,00) olarak saptandı. Tanımlanan kategorik kitle boyut grupları ile işlem sonrası boyuttaki azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,53$). Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, boyutu 10 cm'den küçük olan dev hemanjiyomların hacim olarak medyan azalış yüzdesi, % 79,48 (min-max: % 27,01-94,72) iken; 10 cm ve üzerindeki dev hemanjiyomların hacim olarak medyan azalış yüzdesi % 80,23 (min-max: % 68,35-95,69) olarak saptandı. Tanımlanan kategorik kitle boyut grupları ile TAKE sonrası hacimdeki azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0,999$).

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, hacmi 100 ml'den küçük olan dev hemanjiyomların boyut olarak medyan azalış yüzdesi, % 51,22 (min-max: % 50-60); hacmi 100-1000 ml arasındaki dev hemanjiyomların boyut olarak medyan azalış yüzdesi, %39,74 (min-max: % 3,06-60); hacmi 1000 ml'den büyük olan dev hemanjiyomların boyut olarak medyan azalış yüzdesi, % 43,10 (min-max: % 41,05-48,86) olarak saptandı. Tanımlanan kategorik gruplar ile TAKE sonrası boyuttaki azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,067$). Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, hacmi 100 ml'den küçük olan dev hemanjiyomların hacim olarak medyan azalış yüzdesi % 86,45 (min-max: % 76,00-94,00); hacmi 100-1000 ml arasındaki dev hemanjiyomların hacim olarak medyan azalış yüzdesi, % 79,48 (min-max: % 27,01-95,69); hacmi 1000 ml'den büyük olan dev hemanjiyomların hacim olarak medyan azalış yüzdesi, % 78,81 (min-max: % 68,38-82,15) olarak saptandı. Tanımlanan kategorik gruplar ile TAKE sonrası boyuttaki azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,442$).

Unilobar dağılım gösteren dev hemanjiyomlarda TAKE sonrasındaki boyuttaki medyan azalış yüzdesi, % 41,20 (min-max: % 3,06-58,27) iken; bilobar dağılım gösteren dev hemanjiyomlarda TAKE sonrası azalış yüzdesi, % 46,10 (min-max: % 11,39-60) olarak saptanmıştır. Dağılım paterni ile dev hemanjiyomlarda boyutsal azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,49$). Unilobar dağılım gösteren dev hemanjiyomlarda TAKE sonrasındaki hacimdeki medyan azalış yüzdesi, % 76,60 (min-max: % 28,44-93,52) iken; bilobar dağılım gösteren dev hemanjiyomlarda TAKE sonrası azalış yüzdesi, % 81,78 (min-max: % 27,01-95,69) olarak saptanmıştır. Dağılım paterni ile dev hemanjiyomlarda hacimsel azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak farklılık saptanmamıştır ($p=0,383$).

Bası bulgusu olan dev hemanjiyomlarda TAKE sonrasındaki boyuttaki medyan azalış yüzdesi, % 40,39 (min-max: 3,06-58,27) iken; bası bulgusu olmayan dev hemanjiyomlarda boyuttaki medyan azalış yüzdesi, % 50,00'dir (min-max: 28,40-60,00). Bası bulgusu ile TAKE sonrası boyuttaki azalış yüzdesi istatistiksel olarak farklılık göstermekte olup; bası bulgusu olmayan hemanjiyomlarda bası bulgusu olanlara göre boyutta azalış yüzdelerinin daha fazla olduğu saptanmıştır ($p=0,04$). Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası, bası bulgusu olan dev hemanjiyomlarda hacimdeki ortalama azalış yüzdesi % 77,84 (min-max: % 27,01-93,52) iken; bası bulgusu olmayan dev hemanjiyomlarda hacimdeki ortalama azalış yüzdesi % 88,93 (min-max: 66,21-95,69) olarak saptandı. Bası bulgusu ile TAKE sonrası hacimdeki azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır ($p=0,07$).

Tablo 3. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası dev hemanjiyomların boyut ve hacimsel olarak azalış yüzdesi ile cinsiyet, kitle boyutu ve hacmi, unilobar-bilobar dağılım paterni ve bası bulgusu varlığı arasındaki *Spearman* korelasyon katsayısı kullanılarak elde edilen ilişkinin tablo gösterimi

		Boyutsal yüzdesi *	değişim p değeri	Hacimsel değişim yüzdesi*	p değeri
Cinsiyet	Kadın	% 39,14 (3,06-47,37)	0,001**	% 76,18 (27,01-91,42)	0,031**
	Erkek	% 50,60 (27,66-60,00)		% 88,84 (42,43-95,69)	
Kitle boyutu	<10cm	% 39,74 (3,06-60,00)	0,53	% 79,48(27,01-94,72)	>0,999
	≥10cm	% 41,81 (32,48-60,00)		% 80,23(68,35-95,69)	
Kitle hacmi	<100 ml	% 51,22 (50,00-60,00)		% 86,45 (76,00-94,00)	
	100-1000 ml	% 39,74 (3,06-60,00)	0,067	% 79,48 (27,01- 95,69)	0,442
	≥1000 ml	% 43,10 (41,05-48,86)		% 78,81 (68,38-82,15)	
Kitle dağılım paterni	Unilobar	% 41,20 (3,06-58,27)	0,49	% 76,60 (28,44-93,52)	0,383
	Bilobar	% 46,10 (11,39-60,00)		% 81,78 (27,01-95,69)	
Bası bulgusu	Var	% 40,39 (3,06-58,27)	0,04**	% 77,84 (27,01-93,52)	0,07
	Yok	% 50,00 (28,40-60,00)		% 88,93 (66,21-95,69)	

* Medyan(min-maks)

** $p < 0.05$

TAKE: Transarteriyel kemoembolizasyon

4.4. Teknik ve Klinik Başarı

Teknik başarı, işlem sırasında planlandığı şekilde Bleomisin ve Lipiodol karışımının besleyici arterden mümkün olduğunca selektif uygulanması, hedef dışı embolizasyon olmaması olarak belirlendi. Teknik başarı %100 olarak not edildi.

Klinik başarı, Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası hastaların semptomlarında anlamlı derecede gerileme ve takip MRG’lerde dev hemanjiyom hacminde bazal görüntülere oranla %50’den fazla azalma olarak belirlendi. Hastaların tamamında semptomlarda rahatlama olurken; Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulanan 24 hemanjiyomun 21’inde (%87,5) hacimce %50’den fazla oranda azalma saptandı. Klinik başarı % 87,5 olarak not edildi.

4.5. Komplikasyonlar

Komplikasyonlar, Avrupa Kardiyovasküler ve Girişimsel Radyoloji Derneği kılavuzlarına göre değerlendirildi ⁹² (Tablo 4).

Tablo 4. Avrupa Kardiyovasküler ve Girişimsel Radyoloji Derneği kılavuzlarına göre komplikasyon derecelendirmesi

Derece	Açıklama
1	İşlem sırasında aynı seansta çözülebilecek komplikasyonlar; ek tedavi ihtiyacı yok, işlem sonrası sekel yok, tedavi sonrası normal seyirden sapma yok.
2	Gece hastanede kalışın da dahil olduğu gözlem (<48 saat hastanede kalış süresi); işlem sonrası ek tedavi yok, işlem sonrası sekel yok.
3	İşlem sonrası ek tedavi veya 48 saatten uzun süreli hastanede kalış; işlem sonrası sekel yok.
4	Hafif derece kalıcı sekele neden olan komplikasyon (işlerine kendisi devam edebilmekte)
5	Ciddi derece kalıcı sekele neden olan komplikasyon (günlük yaşamda sürekli yardıma ihtiyaç duyulmakta)
6	Ölüm

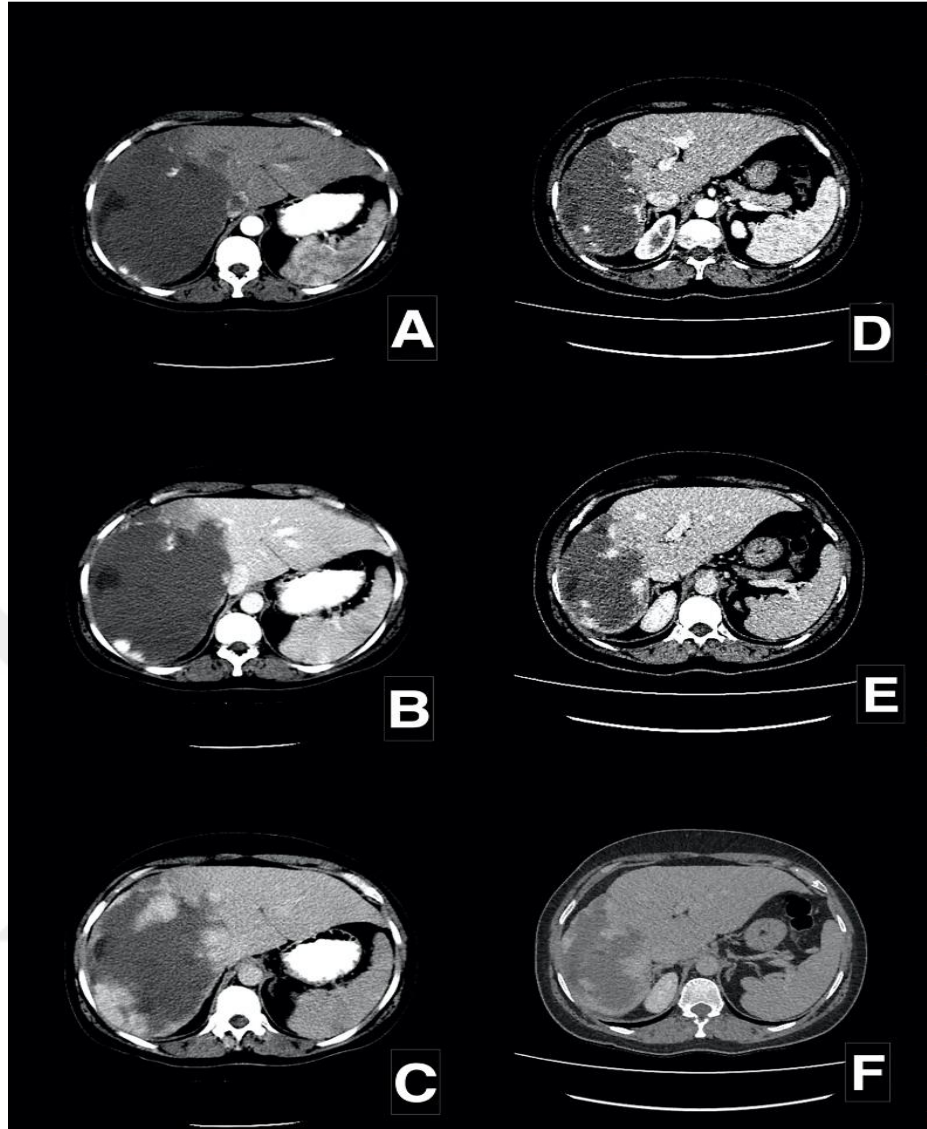
Hastalarımızın üç tanesi haricinde tamamı 24 saatlik hastanede takip sürecinde herhangi bir medikasyon ihtiyacı olmadan taburcu edildi. Üç hastada (%14,28) hastanede yatışa neden olan derece üç komplikasyonlar sınıflamasına dahil olan karın ağrısı, bulantı, kusma ile prezente post-embolizasyon sendromu gelişti. Üç hastanın karın ağrısı, bulantı ve kusmasına neden olabilecek olası patolojiler açısından üst abdomen US ile değerlendirmesinde patolojik bulgu saptanmadı. Şikayetleri, semptomatik tedavi ile kontrol altına alındı. Ayrıca bu üç hastanın birinde ikinci seans TAKE sonrası laboratuvar parametrelerinde INR değerinde 1,86 (Normal aralığı: 0,85-1,20), aktive parsiyel tromboplastin zamanında 85,7 sn (Normal aralığı: 20-35 sn) gibi DİK açısından şüpheli parametreler gözlemlendi. Ancak bu hastada detaylı anamnez, fizik muayenede DİK'e bağlı oluşabilecek semptom ve klinik bulgulara saptanmadı. Yirmi dört saat içindeki kontrol kanlarında bir önceki incelemede saptanan patolojik parametrelerin normal aralıkta olduğu gözlemlendi. Bu nedenlerden dolayı öncelikle laboratuvar hatası olarak yorumlandı, fakat hastanede yattığı süreçte kanama açısından

takip edildi, herhangi bir istenmeyen klinik bulgu gelişmedi. Bu üç hasta en uzun süreli hastanede kalan hastalarımız olup, 72 saatlik hastanede takip süresi sonrasında taburcu edildiler.

Hastaların hiçbirinde derece 4, 5, 6 sınıflamasında yer alan akut veya kronik hepatik yetmezlik, karaciğer apsesi, ölüm gerçekleşmedi.

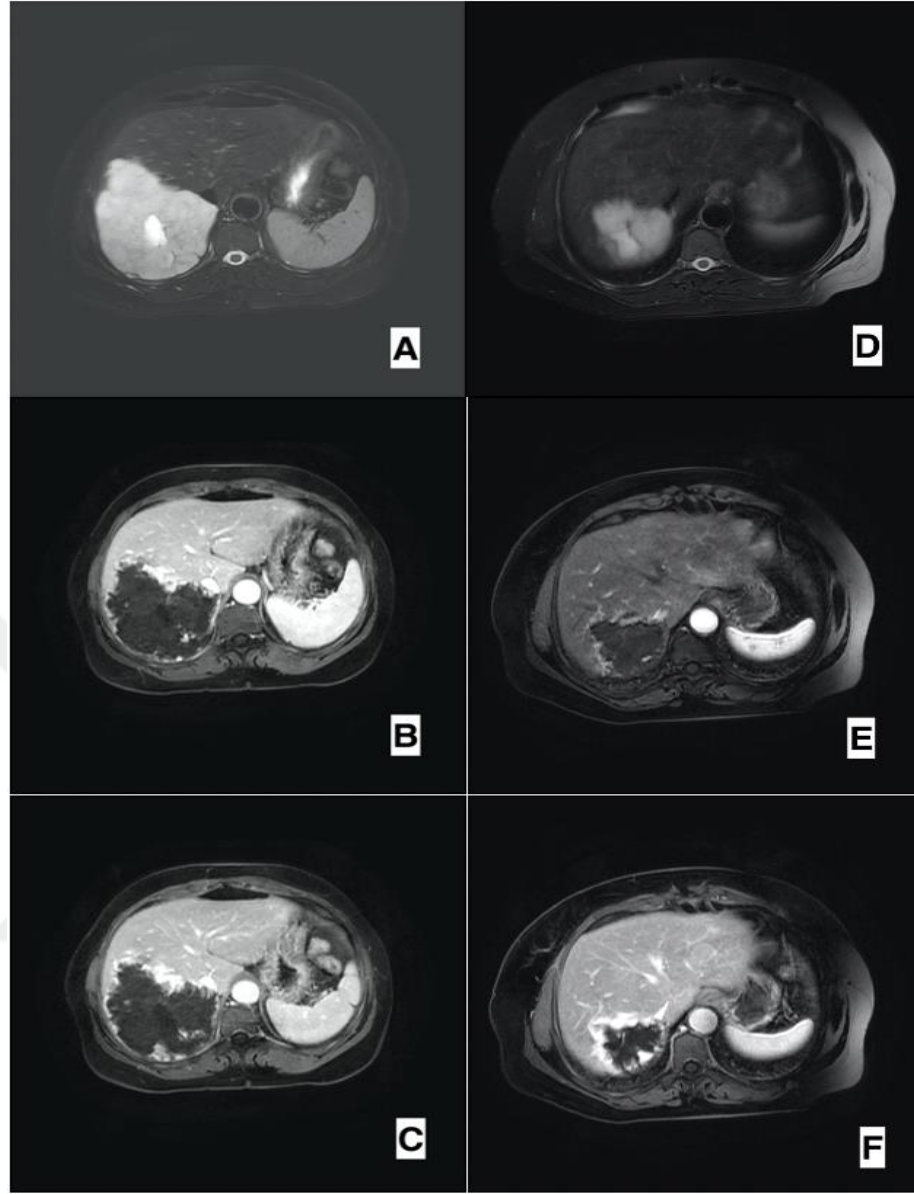
4.6. Olgu Örnekleri

Olgu 1: Kırk altı yaşında kadın hasta, sağ üst kadranda ağrı nedeni ile yapılan tetkiklerinde karaciğer sağ lobda en geniş boyutu 190 mm, hacmi 1791 ml dev hemanjiyom saptanmış (A, B, C) hastaya, Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulandı. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası altıncı ay takip BT’de dev hemanjiyomun en büyük boyutunun 112 mm’ye (% 41,05 azalma); hacminin ise 426 ml’ye (% 76,21 azalma) gerilediği ve geç faz görüntülerde daha net olarak değerlendirilebilen devaskularizasyonu görüldü (D, E, F) (Şekil 16).



Şekil 16. Dev hemanjiyomun Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile transarteriyel kemoembolizasyon öncesi arteriyel (A), venöz (B), geç (C) faz bilgisayarlı tomografi bulguları ile işlem sonrası arteriyel (D), venöz (E), geç (F) faz bilgisayarlı tomografi bulgularının karşılaştırmalı değerlendirmesinde dev hemanjiyom boyutundaki azalma ve devaskülarizasyonun gösterimi

Olgu 2: Elli iki yaşında kadın hasta, sağ üst kadranda ağrı, dolgunluk hissi nedeni ile yapılan tetkiklerinde karaciğer sağ lobda en geniş boyutu 110 mm, hacmi 481 ml dev hemanjiyom saptanıyor (A, B, C). Diğer olası etiyolojiler dışlandıktan sonra Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulandı. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası 27. ay kontrol MRG tetkikinde dev hemanjiyomun en büyük boyutunun 64 mm'ye (% 41,81 azalma); hacminin ise 95 ml'ye (% 80,24 azalma) gerilediği ve vaskülaritesinin azaldığı saptandı (D, E, F) (Şekil 17).



Şekil 17. Dev hemanjiyomun Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile transarteriyel kemoembolizasyon öncesi T2 ağırlıklı pre-kontrast (A), arteriyel (B) ve geç (C) faz T1 ağırlıklı post-kontrast manyetik rezonans görüntüleme bulguları ile işlem sonrası T2 ağırlıklı (D), arteriyel (E) ve geç (F) faz T1 ağırlıklı post-kontrast manyetik rezonans görüntüleme bulgularının karşılaştırmalı değerlendirilmesinde dev hemanjiyom boyutundaki azalma ve devaskülarizasyonun gösterimi

5. TARTIŞMA

Karaciğer hemanjiyomu, karaciğerin en sık görülen benign neoplazmidir ¹. Dev hemanjiyomlar, karaciğer hemanjiyomlarının nadir görülen bir alt tipidir. Karaciğer dev hemanjiyomları, başta karın ağrısı olmak üzere, şişkinlik hissi, kusma, erken doyma ve sarılık gibi semptomlara neden olabilir ³⁶. Daha nadir olarak, karaciğer dev hemanjiyomlarına sekonder Kasabach Merritt sendromu, kalp yetmezliği, gastrik çıkış obstrüksiyonu veya rüptür ve intraabdominal yaygın kanama gibi ciddi komplikasyonlar ortaya çıkabilir ⁹⁻¹³. Karaciğer dev hemanjiyomları için tedavi endikasyonları, çeşitli çalışmalarda varyasyon göstermekle birlikte genellikle tedaviye dirençli şiddetli karın ağrısı, 4-5 cm'den büyük lezyonlar, takipte boyut artışı, tanısal belirsizlik ve hemanjiyomlara bağlı oluşan komplikasyonlar olarak belirlenmektedir ^{4,8,14,15,19,36,44}. Karaciğer dev hemanjiyomları için genel kabul gören tedavi modalitesi, cerrahidir ^{11,14,17,19,21,57}. Ancak cerrahiye sekonder morbidite ve mortalite oranlarının bazı araştırmacılar tarafından yüksek olarak tanımlanması nedeni ile tedavi uygulanmadan takip edilmesini öneren araştırmacılar da vardır ^{14,20,44,57,64}. Dev hemanjiyomlara yönelik TAE tedavisi bir dönem uygulanmıştır. Ancak TAE'ye bağlı komplikasyonlar ve TAE'nin düşük etkinliği nedeni ile günümüzde uygulanmamaktadır ^{14,74-77}. Perkütan ablasyon yöntemleri de karaciğer dev hemanjiyomlarına yönelik tedaviler açısından alternatif olarak kullanılmış ve seçilmiş vakalarda güvenli ve etkin sonuçlar tanımlanmıştır ⁵⁹⁻⁶³. Ancak ablasyon uygulanacak lezyonun boyutu ne kadar büyük ise tedavi etkinliği azalmakta ya da prosedürün maliyeti artmaktadır. Cerrahi modalitelere göre daha düşük komplikasyon oranı gösteren, son yıllarda rutinde kullanım sıklığı artan, güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanan, günlük pratiğe giren Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE, karaciğer dev hemanjiyom tedavisinde önemli bir dönüm noktasıdır ^{16,22-27}.

Bu çalışmaya dahil edilen 21 hastanın medyan yaşı 47'ydi (min-max: 35-69). Literatürde de tanımlanan sık görülme periyodu olan orta yaş dönemi ile uyumlu bir yaş dağılımımız mevcuttu ^{1,4}. Hastalarımızın cinsiyet dağılım oranında % 66,6 (14/21) gibi bir oranla kadın dominansı mevcuttu. Ancak genel bilgiler doğrultusunda karaciğer hemanjiyomlarında kadın:erkek oranı 5-6:1 gibi bizim değerlerimizin yaklaşık iki, üç katı orandadır ^{1,4}. Literatürde gerek cerrahi gerekse transarteriyel tedavi uygulanan dev

hemanjiyom serilerinde kadın oranı % 26,5-86 gibi oldukça geniş bir aralıkta değişkenlik göstermektedir ^{14,16,22-27,65}. Bu tutarsızlığın iki nedeni olabilir. Bunlardan ilki çalışmaların çoğunda bizim çalışmamızda da olduğu gibi geniş örneklem analizimizin sağlanamaması, bu durumun seçim yanlılığına neden olabileceğidir. İkincisi ise semptomatik, dev karaciğer hemanjiyomlarının cinsiyet dağılımının küçük, asemptomatik karaciğer hemanjiyomlarından farklı olabileceğidir. Li ve ark. 836 hastanın dahil edildiği meta-analizde kadın oranı %64 olarak saptanmış; bu oran, literatürde diğer tedavi uygulanan dev hemanjiyomların değerlendirildiği çalışmalardaki cinsiyet dağılımı ile benzerlik göstermektedir ²⁴. Buna karşın, Zeng ve ark. 98 hastanın değerlendirildiği çalışmasında ise kadın oranı %26,5 gibi oldukça düşük oranlarda saptanmıştır ²². Bu iki örneklem boyutu yeterli olan çalışmanın sonuçlarından çıkarımımız, örneklem boyutu nedeni ile dev hemanjiyomların cinsiyet dağılımı tutarsızlığı açıklanamamaktadır. Dolayısı ile semptomatik, dev karaciğer hemanjiyomlarının asemptomatik, küçük hemanjiyomlara oranla erkeklerde rölatif olarak daha sık görülebildiği görüşü kabul edilebilir.

Bu çalışmada primer tanı anında en yüksek oranda (% 86,36) MRG tetkiki kullanıldı. MRG'nin BT ve US'ye oranla hemanjiyom tanısında duyarlılık, özgüllüğü daha yüksektir ^{1,54,55}. Boyut, hacim değerlendirme açısından US ve BT de kullanılabilir. Ancak US'nin en önemli limitasyonları yönteminin operatör bağımlı olması, ülkemizde US kontrast ajanı olmaması nedeni ile lezyonun kontrastlanma paterninin dolayısı ile vaskülarizasyonunun değerlendirilememesidir. Bilgisayarlı tomografinin en önemli limitasyonları, yumuşak doku çözünürlüğünün MRG kadar iyi olmaması ve iyonizan radyasyon içermesidir. Bu nedenlerden dolayı tedavi sonrasında takip görüntüleme modalitesi olarak öncelikle MRG'yi tercih ettik.

Tedavi uygulanan hiçbir hastamızda ölüm, kanama, karaciğer yetmezliği ve nekrozu, hedef dışı organ embolizasyonu, pulmoner fibrozis gibi Avrupa Kardiyovasküler ve Girişimsel Radyoloji Derneği kılavuzlarına göre derece 4, 5, 6 olarak tanımlanan majör komplikasyon gelişmedi. Birden fazla besleyici arteri olan, 210 mm boyutta; 2628,66 ml hacminde soliter hemanjiyomu olan bir hastamızın ardışık iki gün arka arkaya yapılan iki seans Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE işlemi sonrası birinci günde DİK açısından şüpheli laboratuvar değerleri saptandı. Ancak kontrollerde laboratuvar değerlerinin normal olması, detaylı anamnez ve fizik muayenede

DİK'in herhangi bir komponentine rastlanmaması nedeni ile bu durumun laboratuvar hatası olabileceği düşünüldü. Bu hastaya eşlik eden post-embolizasyon sendromuna yönelik semptomatik tedavi dışında ek medikasyon uygulanmadı. Takiplerde bu hastanın semptomlarının tamamen gerilemesi ve laboratuvar değerlerinin normal aralıkta saptanması sonrasında hasta post-prosedüral üçüncü günde taburcu edildi. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulanan 1000 ml'den büyük karaciğer dev hemanjiyomlarının işlem sonrasında gelişebilecek DİK açısından yakın takip edilmesi gerektiği görüşündeyiz. Üç hastada (% 14,28) hastanede takip etmemizi gerektiren ve semptomatik tedavi ile kendini sınırlayan karın ağrısı, bulantı, kusma ile prezente, Avrupa Kardiyovasküler ve Girişimsel Radyoloji Derneği kılavuzlarına göre derece üç olarak değerlendirilen post-embolizasyon sendromu gelişti. Post-embolizasyon sendromu genellikle ilk günlerde veya ilk haftada kendini sınırlamaktadır ^{16,23,27,93}. Literatürdeki diğer çalışmalar ile tutarlı olarak post-embolizasyon sendromu gelişen hastalarımızda bulgular kendini üç gün içinde sınırladı. Mevcut bilgilerimiz ile TAKE ile tedavi edilen dev hemanjiyomların değerlendirildiği çalışmalarda, yedi hasta haricinde majör komplikasyon saptanmamıştır ^{16,22-27}. Zeng ve ark., yüksek doz (24 mg) Pinganimisin kullanımı sonrasında sağ üst kadranda şiddetli ağrı, ateş, iştahsızlık ile prezente şiddetli post-embolizasyon sendromu bildirilmiştir. Ayrıca aynı seride başka bir hastada *arteria hepatica propria* düzeyinden yapılan Pinganimisin ve Lipiodol karışımı enjeksiyonu sonrasında karaciğerde fokal nekroz gelişmiştir ²². Sun ve ark. bir hastada TAKE sonrası birinci gün kontrollerde karaciğer fonksiyon testlerinde agresif yükselme (Alanin ve aspartat transaminaz enzimleri >1000 IU/L) ile karşılaşmış, ancak bu durum beşinci günde normal seviyeye yakın değerlere gerilediği gözlemlenmiştir. Karaciğer fonksiyon testi yüksekliğine hepatik rezervin laboratuvar bulgularının bozukluğu eşlik etmediğinden, bu vaka hepatik yetmezlik olarak yorumlanmamıştır ²⁵. Li ve ark., Pinganimin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulanan 836 hastanın yer aldığı çok merkezli metaanalizde hastaların iki tanesinde karaciğer absesi gözlemlenmiştir. Bu iki hastanın abseleri, 15 ve 18 günlük perkütan drenaj ile başarılı şekilde tedavi edilmiştir ²⁴. Bir diğer majör sayılabilecek komplikasyon, Bozkaya ve ark. tarafından tanımlanan iskemik kolesistit vakasıdır. Bu komplikasyon, üç günlük hastanede kalış süresinde i.v. hidrasyon ve antibiyotarepi ile sağaltılmıştır ²³. Yedinci ve en morbid olan komplikasyon vakası, önceden Bleomisin ve Lipiodol ile TAKE uygulanan, altı yıl

sonra sekonder sklerozan kolanjit ile prezente olan hastadır ⁹⁴. Bu vakada olası malignitelerin ekarte edilememesi nedeni ile hastaya majör bir cerrahi uygulanarak bu tanı elde edilmiştir. Tanımlanan bu yedi komplikasyon, cerrahiye sekonder ortaya çıkabilecek morbidite mortalite oranları ile karşılaştırıldığında kabul edilebilir düzeydedir. Morbidite ve mortalite açısından verilerimiz, literatürdeki TAKE uygulanarak tedavi edilen karaciğer dev hemanjiyomlu hastaların dahil edildiği çalışmalar ile benzerlik göstermektedir. Takip sürecinde uzun dönem komplikasyonlar da dahil olmak üzere herhangi bir majör komplikasyon saptanmadı. Tüm bu bulgular göz önünde bulundurulduğunda, karaciğer dev hemanjiyomlarına yönelik TAKE'nin genel kabul gören tedavi modalitesi olan cerrahiye morbidite ve mortalite oranları açısından üstünlük gösterdiğini belirtebiliriz.

Bu çalışmada Bleomisin ve Lipiodol ile TAKE sonrasında hastaların hastane kalış süresi 1-3 gün olarak not edildi. Demircan ve ark. cerrahi tedavi uyguladığı karaciğer dev hemanjiyomlu hastalarda hastanede kalma süresini 4-16 gün olarak; Topaloğlu ve ark. sadece cerrahi uyguladığı hasta grubunda hastanede kalış süresini 4-7 gün, pre-operatif TAE sonrasında cerrahi uyguladığı hasta grubunda ise hastanede kalış süresini 8-18 gün olarak belirtmişlerdir ^{44,65}. Literatürde diğer TAKE ile tedavi edilen dev hemanjiyomların değerlendirildiği çalışmalarda iki hasta dışlanırsa (karaciğer absesine sekonder perkütan drenaj uygulanan), hastanede kalış süresi 1-5 gün arasındadır ^{16,23,24,27}. Transarteriyel kemoembolizasyon tedavisi uygulanan literatürdeki diğer çalışmalar ile hastanede kalış süresi açısından verilerimiz uyum içerisindedir. Cerrahi serilere oranla transarteriyel tedavilerin daha kısa süreli hastanede kalış sağladığı gözlemlenmiştir. Uzun süreli hastanede yatışın, olası hastane enfeksiyonları açısından predispozan faktör olduğu ve hastada kaygı, konforsuzluk yaratacağı göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu çalışmadaki 21 hastanın tamamında (% 100) semptomlarda rahatlama; TAKE uygulanan takip edilen 24 hemanjiyomun 21'inde (%87,5) hacimce %50'den fazla oranda azalma saptandı. Klinik başarı % 87,5 olarak not edildi. Transarteriyel kemoembolizasyon ile tedavi edilen hastaların dahil edildiği çalışmalarda klinik başarı oranı, anlamlı semptomatik rahatlama olarak kabul edildiğinde, %77-100 oranındadır ^{16,22-27}. Klinik başarı oranlarımız, literatürde benzer tedavi yöntemlerinin uygulandığı çalışmalar ile uyum göstermektedir. Bu klinik başarı oranları ile TAKE'nin dev

hemanjiyomların global kabul gören tedavi metodu olan cerrahiden geri kalmadığını tanımlamak mümkündür.

Bu çalışmada Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE öncesinde dev hemanjiyomların medyan boyutu 96,00 mm (min-max: 41,00-210,00) olup, sonrasında 61,00 mm'ye (min-max: 20,00-120,00) gerilemiştir. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE öncesinde dev hemanjiyomların medyan hacmi 240,79 ml (min-max: 13,13-2628,62) olup; işlem sonrasında 61,00 ml'ye (min-max: 3,02-831,16) gerilemiştir. Bu boyut ve hacimsel azalış, istatistiksel olarak anlamlı bulundu ($p<0,01$). Bu verilerimiz, literatürdeki benzer çalışmaların sonuçları ile uyum içerisindedir ^{16,22-27}. Tedaviye yanıt değerlendirmesi için; solid tümörlerde yanıt değerlendirme, modifiye solid tümörlerde yanıt değerlendirme kriterleri ve Dünya Sağlık Örgütü'nün kriterleri de kullanılabilir. Ancak literatürdeki diğer çalışmalar gibi biz de bu kriterleri kullanmadık. Bu kriterler genellikle malign lezyonların tedaviye yanıt değerlendirmesinde kullanılmaktadır. Bu kriterlerin kullanılmaması çalışmanın eksikliği gibi görülebilir. Ancak dev hemanjiyomlara yönelik Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE'nin amacı, mevcut lezyonun tamamen kaybolması olmayıp; lezyonun devaskülarizasyonu, sklerozu ile boyut ve hacim azalması sağlayarak semptomlarda rahatlama elde etmek ve komplikasyon oranını ortadan kaldırmaktır. Bu kriterlerin uygulanması ile tedaviye yanıtın değerlendirilmesinde amaç dışı sonuçlarla karşılaşılabilir.

Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE sonrası medyan takip süremiz 26,18 aydır (min-max: 5,50-48,50 ay). Bu takip sürecinde, Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE uygulanan hemanjiyomların boyut ve hacimsel azalışının devam ettiği gözlemlendi. Takip süresi ile boyutsal ve hacimsel azalış yüzdesi arasında pozitif yönlü orta güçlükte bir ilişki saptanmıştır (Sırası ile $r=0,400$ $p=0,049$; $r=0,502$ $p=0,012$). Bu sonuçlar, TAKE'den sonra mikrovasküler yatakta uzun süre kalan Bleomisin'in fibrozan etkisinin devam ettiğini destekler niteliktedir. Tabii bu etkinin oluşması için Lipiodol'un, Bleomisin'in mikrovasküler yatakta kalmasını sağlamada çok önemli bir görevi vardır ⁸⁴⁻⁸⁶. Zeng ve ark. da altıncı ve 12. ay kontroller arasında hemanjiyomların hacimsel azalış yüzdeleri arasında anlamlı farklılık tanımlamıştır ²². Bozkaya ve ark. 12 aydan uzun süreli takip yaptıkları hastalarda, 3-6 ay arasında takip yaptıkları hastalara oranla daha fazla hacimsel redüksiyon sağlandığını belirtmişlerdir ²³. Kırnep ve ark. da benzer şekilde takip sürecinde hemanjiyomların hacimsel redüksiyonlarının devam

ettiğini saptamışlardır ²⁷. Kınap ve ark. diğer çalışmalara ve bizim çalışmamıza ek olarak hastaları birinci, altıncı ve 12. ay gibi düzenli aralıklar ile takip etmişlerdir. Transarteryal kemoembolizasyon uygulanan hemanjiyomların altı ve 12. ay kontrollerindeki hacimsel değerleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptamamışlardır. Literatürdeki TAKE uygulanan hemanjiyomların dahil edildiği çalışmalar ile uyum içerisinde zamanla boyut ve hacimsel azalmanın devam ettiğini saptadık ^{22,23,27}. Bu verilerden çıkarımımız, tedaviye yanıtın değerlendirilmesi için en az altı ay takip uygulanması gerektiği ve zaman ilerledikçe tedaviye yanıtın daha sağlıklı olarak gözlemlenebileceğidir.

Bu çalışmada medyan 10 ml (min-max: 2,00-20,00 ml) Lipiodol ve 2,5-30,0 mg (min-max: 2,50-30,00) Bleomisin kullanıldı. Kullanılan Lipiodol, Bleomisin miktarı ile boyutsal, hacimsel azalış yüzdesi arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır ($p>0,05$). Literatürdeki diğer çalışmalarda kullanılan Bleomisin ve Lipiodol miktarları tedavi uygulanan hemanjiyom için özel olarak değerlendirilmemiştir. Bizim çalışmamızda ise bu açıdan yapılan değerlendirmede boyut, hacimsel azalış yüzdesinin kullanılan karışım miktarından bağımsız olduğunu saptadık. Ancak özellikle 1000 ml'den büyük dev hemanjiyomlarda mümkün olduğunda vasküler yatakta saturasyon sağlanana kadar transarteryal enjeksiyon uygulanmasını tavsiye ediyoruz. Bu konuda dikkat etmemiz gereken noktalardan biri, tek seansta kullanılacak Bleomisin dozunun 15 mg'den, Lipiodol miktarının ise 10 ml'den fazla olmamasına özen göstermektir. Ki Wu ve ark., Lipiodol'e bağlı advers etki olarak pulmoner tromboembolizm riskinin her seansta 14,5 ml veya daha düşük dozlarda uygulanması durumunda minimize edildiğini tanımlanmışlardır ⁸⁷. Zeng ve ark., yüksek doz (24 mg) Pinganimisin'e sekonder şiddetli post-embolizasyon sendromu kliniği ile karşılaşmışlardır ²². Eğer bu doz, miktarını aşacak isek basamak tedavi şeklinde iki farklı seansta uygulama yapmak olası komplikasyonların önlenmesini sağlayacaktır. İkinci dikkat edilmesi gereken konu ise, mümkün olduğunca süperselektif kateterizasyon sonrasında enjeksiyonun uygulanmasıdır. Ne kadar süperselektif olunur ise o kadar düşük dozlar kullanılacağını, dolayısı ile daha düşük oranda yan etkilerle karşılaşacağımızı unutmamalıyız. Bleomisin ve Lipiodol'e sekonder herhangi bir advers etki ile karşılaşmadık. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE'nin genellikle trabeküler yapıdaki endotelde hasarlanmaya yol açtığı, normal vasküler yapılarda hızlıca yıkanarak hasarlanma

oluşturmadığı da tanımlanmıştır ²³. Ancak yeterince selektif enjeksiyon yapılmadığında hem istenilen tedavi etkinliği sağlanılamayacağı hem de hepatik yetmezlik ile karşılaşılabilceği de tanımlanmıştır ²². Bu nedenle her seansta kullanılacak Bleomisin veya Pinganimisin, Lipiodol miktarına, enjeksiyonun mümkün olduğunca süperselektif uygulanmasına dikkat edilmesi gerekmektedir.

İki hastamız (% 9,52) dışında tüm hastalarımıza tek seans Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE tedavisi uygulandı. Poyanlı ve ark., dört hastada (% 16) iki seans, 12 hastada (% 48) üç seans işlem uygulamışlardır. Bozkaya ve ark., da dört hastada (%15,38); Akhlaghpoor ve ark., üç hastada (% 13,04); Kırnep ve ark., iki hastada (% 11,76) iki seans işlem uygulamışlardır. Bu oranlar göz önünde bulundurulduğunda uygulanan birden fazla işlem oranlarımız, Bozkaya ve ark., Akhlaghpoor ve ark., Kırnep ve ark.'larının çalışmaları ile benzer özellikte olup; Poyanlı ve ark.'larının çalışmasına göre daha düşüktür ^{16,23,27}. Bu iki hastamızın birinde maksimum boyutu 210 mm; 2628,66 ml hacminde dev hemanjiyomunun birden fazla arteryal besleyicisi saptandı. Literatürde daha önceden tanımlanan fokal hepatik nekroz, sekonder sklerozan kolanjit gibi Bleomisinin yüksek doz uygulanması ile ilişkilendirilebilecek komplikasyonların engellenmesi açısından bu hastanın dev hemanjiyomuna iki farklı seansta toplam 30 mg Bleomisin ve 20 ml Lipiodol karışımı transarteryal prosedürle uygulandı ^{22,94}. Poyanlı ve ark., santral yerleşimli 1000 ml'den büyük dev hemanjiyomlar için ikinci seans TAKE'nin gerekli olabileceği sonucunu elde etmişlerdir, ki biz de bu çıkarıma katılmaktayız (Özden ve Poyanlı) ¹⁷. İki seans TAKE uygulanan diğer hastamızın ilk TAKE seansının retrospektif olarak değerlendirilmesinde yeterince selektif embolizasyon uygulanmadığı saptandı. Semptomlardaki persistans ve hemanjiyomda boyut, hacimsel redüksiyon sağlanamaması bu duruma sekonder olarak yorumlandı. Ki ikinci işlem sonrasında bu hastanın altıncı ay kontrollerinde semptomlarda rahatlama, hacminde de 115 ml'den 27 ml'ye (% 76,52 oranında hacimsel azalma) redüksiyon kaydedildi. Bu vakamızda yaşadığımız gibi hastada kaygıya neden olabilecek gereksiz işlemlerden kaçınmak ve yeterince selektif uygulanmayan TAKE sonrası oluşabilecek komplikasyonların engellenmesi için *Cone Beam* BT uygulamasının kullanılması besleyici arterlerin analizinde oldukça faydalı olacaktır. Ayrıca pre-TAKE ve post-TAKE *Cone Beam* BT ile karışımın ne kadar dağılım gösterdiği de daha demonstratif olarak

değerlendirilebilir. Çalışmamızda *Cone Beam* BT işlem sonrası tüm hastalarda standart olarak uygulanmadığından karışımın dağılım paterni ile diğer değişkenler arasında analiz gerçekleştirilememiştir. Ancak Akhlaghpour ve ark., Bleomisin ve Lipiodol karışımının floroskopi kılavuzluğunda yaptıkları dağılım yüzdesi analizi ile hacimsel azalış yüzdesi arasında pozitif yönlü korelasyon tanımlamıştır ²⁶. Dağılım paterni ile hacimsel azalış yüzdesinin arasındaki korelasyonun değerlendirilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

Bu çalışmada erkeklerdeki boyut, hacimsel azalış yüzdesi, kadınlara oranla daha yüksek bulundu (sırası ile p değerleri 0,001; 0,031). Bu durum hormonal durum ile açıklanabilir. Bu durumu destekleyen daha önceden cerrahi uygulanmış kadınlarda nüks saptanan ve bu nükslerin de hormonal mekanizmalar ile ilişkisi olabileceği belirten olgu sunumları vardır ^{32,45}.

Karaciğer dev hemanjiyomlarının tedavi öncesindeki boyut ve hacimsel değerleri ampirik yöntemler ile kategorize edilmiştir (<10 cm ve $\geq$ 10 cm; <100 ml, 100-1000 ml, >1000 ml). Bu kategorik değişkenler ile TAKE sonrasındaki boyut ve hacimsel azalış yüzdesi arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmamıştır. Akhlaghpour ve ark., bu kategorik değerler ile hacimsel azalış yüzdesi arasındaki ilişkiyi değerlendirmiş ve verilerimiz ile benzer şekilde istatistiksel olarak anlamlı korelasyon saptamamışlardır ²⁶. Verilerimiz literatürdeki bu kategorik değişkenler ile korelasyon analizi yapan tek çalışma ile uyum içerisindedir. Bu veriler doğrultusunda, tedavi sonrası hacimsel azalmanın ön görülmesinde primer kitlenin boyutu ve hacminin etkili olmadığını tanımlayabiliriz.

Karaciğer dev hemanjiyomlarının unilobar, bilobar dağılım paterni göstermesi ile boyut, hacimsel azalış yüzdesi arasında herhangi bir korelasyon saptanmamıştır. Bu daha önceden literatürde benzer çalışmalarda değerlendirilmemiştir. Akhlaghpour ve ark., sağ ve sol lob dağılımı ile hacimsel azalış yüzdesi arasındaki korelasyonu değerlendirmiş, anlamlı korelasyon saptamamıştır ²⁶. Bu veriler doğrultusunda, tedavi öncesinde hacimsel azalışın ön görülmesinde lezyon dağılımının etkili olmadığını tanımlayabiliriz.

Karaciğer dev hemanjiyomlarına sekonder çevre yapılarda bası bulgusu olmaması durumunda, boyutsal azalış yüzdesinin daha iyi olduğu sonucu elde edilmiştir (p değeri=0,04). Ancak bası bulgusu varlığı ile hacimsel azalış yüzdesi arasında

istatistiksel olarak anlamlı veri saptanmamıştır (p değeri=0,07). Bu durum daha önce literatürde değerlendirilmemiş olup, ampirik amaçlı yapılan kategorik analiz sonrasında bu veriler elde edilmiştir. Bu durumu, çevre bası etkilerine bağlı Bleomisin ve Lipiodol karışımının hemanjiyom içerisinde yeterince dağılım gösterememesi ile açıklayabiliriz. Ancak daha fazla çalışma ile bu hipotez desteklenmelidir.

Bleomisin ve Lipiodol ile TAKE, düşük morbidite ve mortalite oranı, kısa hastanede kalış süresi sağlaması ve etkin sonuçlar elde etmesi sayesinde asemptomatik, hafif derece semptomatik, travma açısından risk faktörleri olan meslek grupları, hobiler ile ilgilenen yüzeysel yerleşimli dev hemanjiyomu olan bireylerde de profilaktik olarak uygulanabilir. Ki Zeng ve ark.'nın çalışmasındaki 98 hastanın 45'i (%45,91); Poyanlı ve ark.'nın çalışmasındaki 25 hastanın 3'ü (%12) ılımlı semptomatik veya asemptomatik olarak tanımlanmıştır ^{16,22}. Ancak asemptomatik, ılımlı semptomatik hastalara TAKE uygulanmasının genellenebilmesi ve önerilebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Bu çalışmamızın çeşitli sınırlamaları vardır. Retrospektif bir tasarıma sahip olması, örneklem analizimizin küçük olması, hastaların en önemli tedavi endikasyonu olan ağrı açısından işlem öncesi ve sonrası ağrı skorlamasının olmaması, takip sayısı ve süre aralığının düzensiz olması sınırlamalarımızdır.

6. SONUÇ

Sonuç olarak, Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE düşük komplikasyon oranı, kısa hastanede kalış süresi nedeniyle güvenilir bir yöntemdir. Tedavi uygulanan karaciğer dev hemanjiyomlarında anlamlı ölçüde boyut, hacimsel küçülme sağlaması nedeniyle, etkin bir tedavi yöntemidir. Dev hemanjiyomlara yönelik cerrahi tedavinin uygun olmadığı hastalara alternatif olabilir.

Karaciğer dev hemanjiyomlarda volümetrik redüksiyon tek seanstan sonra da devam etmekte olup, gereksiz ikinci seans tedavilerden kaçınılmalıdır. Ancak sağ ve sol hepatik arterden birden fazla besleyicisi olan büyük hacimli dev hemanjiyomlarda ikinci seans tedavi gerekli olabilir. Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE işlemi sırasında besleyici arter/arterlerin optimal analizi için *Cone Beam* BT'nin kullanılmasını tavsiye ediyoruz.

Advers etkilerin minimize edilmesi için, her seansta kullanılacak Bleomisin veya Pinguimisin, Lipiodol miktarına ve TAKE'nin mümkün olduğunca süperselektif uygulanmasına dikkat edilmesi gerekmektedir.

Asemptomatik, ılımlı semptomatik, travmaya uğrama riski yüksek, yüzeysel yerleşimli dev hemanjiyomları olan hastalarda Bleomisin ve Lipiodol karışımı ile TAKE'nin profilaktik olarak uygulanabileceği görüşündeyiz. Ancak bu önerinin genellenebilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu görüşündeyiz.

KAYNAKLAR

1. **Choi BY, Nguyen MH.** "The Diagnosis and Management of Benign Hepatic Tumors". *J Clin Gastroenterol* **2005**; 39 (5): 401-12. <https://doi.org/10.1097/01.mcg.0000159226.63037.a2>.
2. **Yamashita Y, Ogata I, Urata J ve Takahashi M.** Cavernous Hemangioma of the Liver: Pathologic Correlation with Dynamic CT Findings. *Radiology* **1997**; 203 (1): 121-25. <https://doi.org/10.1148/radiology.203.1.9122378>.
3. **Yehuda AG, Huvos AG ve Fortner JG.** "Giant Hemangiomas of the Liver". *Ann Surg.* **1970**; 172 (2): 239-45.
4. **Duxbury MS, ve Garden OJ.** Giant Haemangioma of the Liver: Observation or Resection? *Dig Surg.* **2010**; 27 (1): 7-11. <https://doi.org/10.1159/000268108>.
5. **Yamamoto T, Kawarada Y, Yano T, Noguchi T ve Mizumoto R.** Spontaneous Rupture of Hemangioma of the Liver: Treatment with Transcatheter Hepatic Arterial Embolization. *Am J Gastroenterol.* **1991**; 86 (11): 1645-49.
6. **Giavroglou C, Economou H ve Ioannidis I.** Arterial Embolization of Giant Hepatic Hemangiomas. *CardioVasc Intervent Radiol.* **2003**; 26 (1): 92-96. <https://doi.org/10.1007/s00270-002-2648-8>.
7. **Herman P, Costa MLV, Machado MAC ve arkadaşları.** Management of Hepatic Hemangiomas: A 14-Year Experience. *J Gastrointest Surg.* **2005**; 9 (6): 853-59. <https://doi.org/10.1016/j.gassur.2005.01.292>.
8. **Erdogan D, Busch ORC, van Delden OM ve arkadaşları.** Management of Liver Hemangiomas According to Size and Symptoms. *J Gastroenterol Hepatol.* **2007**; 22 (11): 1953-58. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2006.04794.x>.
9. **Ribeiro MAF Jr, Papaioordanou, Gonçalves FJM ve Chaib E.** Spontaneous rupture of hepatic hemangiomas: A review of the literature". *World J Hepatol.* **2010**; 2 (12): 428-33. <https://doi.org/10.4254/wjh.v2.i12.428>.
10. **Tsai CC, Yen TC ve Tzen KY.** The Value of Tc-99m Red Blood Cell SPECT in Differentiating Giant Cavernous Hemangioma of the Liver from Other Liver Solid Masses. *Clin Nuc Med.* **2002**; 27 (8): 578-81. <https://doi.org/10.1097/00003072-200208000-00006>.
11. **Schnelldorfer T, Ware AL, Smoot R ve arkadaşları.** Management of Giant Hemangioma of the Liver: Resection versus Observation. *J Am Coll Surg.* **2010**; 211 (6): 724-30. <https://doi.org/10.1016/j.jamcollsurg.2010.08.006>.
12. **Bozkaya H, Çınar C, Ünalp ÖV ve arkadaşları.** Unusual Treatment of Kasabach-Merritt Syndrome Secondary to Hepatic Hemangioma: Embolization with Bleomycin. *Wien Klin Wochenschr.* **2015**; 127 (11-12): 488-90. <https://doi.org/10.1007/s00508-014-0675-5>.
13. **Smith, AAH ve Nelson M.** "High-Output Heart Failure from a Hepatic Hemangioma With Exertion-Induced Hypoxia". *Am J Cardiol.* **2016**; 117 (1): 157-58. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.10.019>.
14. **Ozden İ, Emre A, Alper A ve arkadaşları.** Long-Term Results of Surgery for Liver Hemangiomas. *Arch Surg.* **2000**; 135 (8): 978-81. <https://doi.org/10.1001/archsurg.135.8.978>.

15. **Terkivatan T, Vrijland WW, den Hoed PT ve arkadaşları.** Size of Lesion Is Not a Criterion for Resection during Management of Giant Liver Haemangioma. *Br J Surg.* **2002**; 89 (10): 1240-44. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2168.2002.02219.x>.
16. **Özden İ, Poyanlı A, Önal Y.** Superselective Transarterial Chemoembolization as an Alternative to Surgery in Symptomatic/Enlarging Liver Hemangiomas. *World J Surg.* **2017**; 41 (11): 2796-2803. <https://doi.org/10.1007/s00268-017-4069-5>.
17. **Alper A, Ariogul O, Emre A, Uras A ve Okten A.** Treatment of Liver Hemangiomas by Enucleation. *Arch Surg.* **1988**; 123 (5): 660-61. <https://doi.org/10.1001/archsurg.1988.01400290146027>.
18. **Iwatsuki S ve Starzl TE.** Personal experience with 411 hepatic resections. *Ann Surg.* **1988**; 208 (4): 421-34.
19. **Yamagata M, Kanematsu T, Matsumata T ve arkadaşları.** Management of Haemangioma of the Liver: Comparison of Results between Surgery and Observation. *Br J Surg.* **1991**; 78 (10): 1223-25. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800781025>.
20. **Brouwers MA, Peeters PM, de Jong KP ve arkadaşları.** Surgical Treatment of Giant Haemangioma of the Liver". *Br J Surg.* **1997**; 84 (3): 314-16.
21. **Hoekstra LT, Bieze M, Erdogan D ve arkadaşları.** Giant haemangioma of the liver: diagnosis and treatment. *Ned Tijdschr Geneesk.* **2012**; 156 (31): A3820.
22. **Zeng Q, Li Y, Chen Y ve arkadaşları.** Gigantic Cavernous Hemangioma of the Liver Treated by Intra-Arterial Embolization with Pingyangmycin-Lipiodol Emulsion: A Multi-Center Study. *Cardiovasc Intervent Radiol.* **2004**; 27 (5). <https://doi.org/10.1007/s00270-003-2754-2>.
23. **Bozkaya H, Cinar C, Besir FH, Parıldar M, ve Oran I.** "Minimally Invasive Treatment of Giant Haemangiomas of the Liver: Embolisation With Bleomycin". *Cardiovasc Intervent Radiol.* **2014**; 37 (1): 101-7. <https://doi.org/10.1007/s00270-013-0618-y>.
24. **Yuliang L, Jia Y, Li S ve arkadaşları.** Transarterial Chemoembolization of Giant Liver Haemangioma: A Multi-Center Study with 836 Cases. *Cell Biochem Biophys* **2015**; 73 (2): 469-72. <https://doi.org/10.1007/s12013-015-0680-y>.
25. **Sun JH, Nie CH, Zhang YL ve arkadaşları.** Transcatheter Arterial Embolization Alone for Giant Hepatic Hemangioma. *PLoS ONE.* **2015**; 10 (8): e0135158. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0135158>.
26. **Akhlaghpour S, Torkian P ve Golzarian J.** Transarterial Bleomycin–Lipiodol Embolization (B/LE) for Symptomatic Giant Hepatic Hemangioma. *Cardiovasc Intervent Radiol.* **2018**; 41 (11): 1674-82. <https://doi.org/10.1007/s00270-018-2010-4>.
27. **Kirnap M, Boyvat F, Boyacioglu S ve arkadaşları.** The Effect of Bleomycin Embolization on Symptomatic Improvement and Hemangioma Size among Patients with Giant Liver Hemangiomas. *Int J Surg.* **2018**; 12: 12-16. <https://doi.org/10.1016/j.ijso.2018.05.003>.
28. **Duron JJ, Keilani K, Jost JL ve Barrat C.** Giant Cavernous Hepatic Hemangiomas in Adults: Enucleation under Selective Blood Inflow Control. *Am Surg.* **1995**; 61 (11): 1019-22.
29. **Tran-Minh VA, Gindre T, Pracros JP ve arkadaşları.** Volvulus of a pedunculated hemangioma of the liver. *American Journal of Roentgenol.* **1991**; 156 (4): 866-67. <https://doi.org/10.2214/ajr.156.4.2003458>.
30. **Federle MP ve Brancatelli G.** Imaging of Benign Hepatic Masses. *Semin Liver Dis.* **2001**; (2): 237-49. <https://doi.org/10.1055/s-2001-15344>.

31. **Makal GB, Sonbahar BÇ, Özalp N.** Surgical Treatment of Giant Liver Hemangioma; Case Report and Literature Review. *Sisli Etfal Hastan Tip Bul.* **2018**; <https://doi.org/10.14744/SEMB.2017.09815>.
32. **Conter RL ve Longmire WP.** Recurrent hepatic hemangiomas. Possible association with estrogen therapy. *Ann of Surg.* **1988**; 207 (2): 115-19.
33. **Trotter JF ve Everson GT.** Benign Focal Lesions of the Liver. *Clin Liver Dis.* **2001**; 5 (1): 17-42, v. [https://doi.org/10.1016/s1089-3261\(05\)70152-5](https://doi.org/10.1016/s1089-3261(05)70152-5).
34. **Biecker E, Fischer HP, Strunk H ve Sauerbruch T.** Benign Hepatic Tumours. *Z Gastroenterol.* **2003**; 41 (2): 191-200. <https://doi.org/10.1055/s-2003-37316>.
35. **Cobey FC ve Salem RR.** A Review of Liver Masses in Pregnancy and a Proposed Algorithm for Their Diagnosis and Management. *Am J Surg.* **2004**; 187 (2): 181-91. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2003.11.016>.
36. **Pietrabissa A, Giulianotti P, Campatelli A ve arkadaşları.** Management and Follow-up of 78 Giant Haemangiomas of the Liver. *Br J Surg.* **1996**; 83 (7): 915-18. <https://doi.org/10.1002/bjs.1800830710>.
37. **Chen ZY, Qi QH ve Dong ZL.** Etiology and management of hemmorrhage in spontaneous liver rupture: a report of 70 cases. *World J Gastroenterol.* **2002**; 8 (6): 1063-66. <https://doi.org/10.3748/wjg.v8.i6.1063>.
38. **Jain V, Ramachandran V, Garg R ve arkadaşları.** Spontaneous Rupture of a Giant Hepatic Hemangioma - Sequential Management with Transcatheter Arterial Embolization and Resection. *Saudi J Gastroenterol.* **2010**; 16 (2): 116-19. <https://doi.org/10.4103/1319-3767.61240>.
39. **Hall GW.** Kasabach–Merritt Syndrome: Pathogenesis and Management. *Br J Haematol.* **2001**; 112 (4): 851-62. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.2001.02453.x>.
40. **Malagari K, Alexopoulou E, Dourakis S ve arkadaşları.** Transarterial Embolization of Giant Liver Hemangiomas Associated with Kasabach-Merritt Syndrome: A Case Report. *Acta Radiol* **2007**; 48 (6): 608-12. <https://doi.org/10.1080/02841850701326917>.
41. **Hochwald SN ve Blumgart LH.** Giant Hepatic Hemangioma with Kasabach-Merritt Syndrome: Is the Appropriate Treatment Enucleation or Liver Transplantation? *HPB Surg.* **2000**; 11 (6): 413-19. <https://doi.org/10.1155/2000/25954>.
42. **Mungovan JA, Cronan JJ ve Vacarro J.** Hepatic Cavernous Hemangiomas: Lack of Enlargement over Time. *Radiology.* **1994**; 191 (1): 111-13. <https://doi.org/10.1148/radiology.191.1.8134554>.
43. **Glinkova V, Shevah O, Boaz M, Levine A ve Shirin H.** Hepatic haemangiomas: possible association with female sex hormones. *Gut* **2004**; 53 (9): 1352-55. <https://doi.org/10.1136/gut.2003.038646>.
44. **Demircan O, Demiryurek H, ve Yagmur O.** Surgical Approach to Symptomatic Giant Cavernous Hemangioma of the Liver. *Hepatogastroenterology.* **2005**; 52 (61): 183-86.
45. **Hongfa Z, Obeidat K, Ouyang J ve arkadaşları.** Recurrent giant hemangiomas of liver: Report of two rare cases with literature review. *World J Gastrointest Surg.* **2012**; 4 (11): 262-66. <https://doi.org/10.4240/wjgs.v4.i11.262>.
46. **Yanyan C, Xiong F, Xiong B ve arkadaşları.** A Case of Spontaneous Hepatic Hemangioma Rupture: Successful Management with Transarterial Chemoembolization Alone. *J Intervent Med.* **2019**; 2 (3): 131-33. <https://doi.org/10.1016/j.jimed.2019.09.014>.
47. **Trastek VF, van Heerden JA, Sheedy PF ve Adson MA.** Cavernous Hemangiomas of the Liver: Resect or Observe? *Am J Surg.* **1983**; 145 (1): 49-53. [https://doi.org/10.1016/0002-9610\(83\)90165-4](https://doi.org/10.1016/0002-9610(83)90165-4).

48. **STATdx.** Hepatic Cavernous Hemangioma (Elektronic. Journal). Eriřim: <https://app.statdx.com/document/hepatic-cavernous-hemangioma/520ffd26-29a6-4dc2-8eb8-883913701674?searchTerm=%20giant%20hemangioma>.
49. **Lee JY, Choi BI, Han JK ve arkadaşları.** Improved Sonographic Imaging of Hepatic Hemangioma with Contrast-Enhanced Coded Harmonic Angiography: Comparison with MR Imaging. *Ultrasound in Medicine & Biology* **2002**; 28 (3): 287-95. [https://doi.org/10.1016/s0301-5629\(01\)00511-7](https://doi.org/10.1016/s0301-5629(01)00511-7).
50. **Isozaki T, Numata K, Kiba T ve arkadaşları.** Differential Diagnosis of Hepatic Tumors by Using Contrast Enhancement Patterns at US. *Radiology* **2003**; 229 (3): 798-805. <https://doi.org/10.1148/radiol.2293020858>.
51. **Descottes B, Glineur D, Lachachi F ve arkadaşları.** Laparoscopic Liver Resection of Benign Liver Tumors. *Surg Endosc.* **2003**; 17 (1): 23-30. <https://doi.org/10.1007/s00464-002-9047-8>.
52. **Jang HJ, Choi BI, Kim TK ve arkadaşları.** Atypical Small Hemangiomas of the Liver: 'Bright Dot' Sign at Two-Phase Spiral CT. *Radiology.* **1998**; 208 (2): 543-48. <https://doi.org/10.1148/radiology.208.2.9680590>.
53. **Kim T, Federle MP, Baron RL, Peterson MS, ve Kawamori Y.** Discrimination of Small Hepatic Hemangiomas from Hypervascular Malignant Tumors Smaller than 3 Cm with Three-Phase Helical CT. *Radiology.* **2001**; 219 (3): 699-706. <https://doi.org/10.1148/radiology.219.3.r01jn45699>.
54. **Jang HJ, Kim TK, Lim HK ve arkadaşları.** Hepatic Hemangioma: Atypical Appearances on CT, MR Imaging, and Sonography. *American Journal of Roentgenol.* **2003**; 180 (1): 135-41. <https://doi.org/10.2214/ajr.180.1.1800135>.
55. **Bennett GL, Petersein A, Mayo-Smith WW ve arkadaşları.** Addition of Gadolinium Chelates to Heavily T2-Weighted MR Imaging: Limited Role in Differentiating Hepatic Hemangiomas from Metastases. *AJR. Am J Roentgenol.* **2000**; 174 (2): 477-85. <https://doi.org/10.2214/ajr.174.2.1740477>.
56. **Buell JF, Tranchart H, Cannon R, ve Dagher I.** Management of Benign Hepatic Tumors. *Surg Clin of North Am.* **2010**; 90 (4): 719-35. <https://doi.org/10.1016/j.suc.2010.04.006>.
57. **Yedibela S, Alibek S, Müller V ve arkadaşları.** Management of Hemangioma of the Liver: Surgical Therapy or Observation? *World J Surg.* **2013**; 37 (6): 1303-12. <https://doi.org/10.1007/s00268-013-1904-1>.
58. **Gaspar L, Mascarenhas F, Sáda Costa M ve arkadaşları.** Radiation Therapy in the Unresectable Cavernous Hemangioma of the Liver. *Radiotherapy and Oncology* **1993**; 29 (1): 45-50. [https://doi.org/10.1016/0167-8140\(93\)90172-5](https://doi.org/10.1016/0167-8140(93)90172-5).
59. **Danza FM, De Franco A, Marino V ve arkadaşları.** Percutaneous Sclerosis of Giant Cavernous Hepatic Hemangioma: Preliminary Report of Two Cases. *International Congress Series* **2001**; 1083-87. [https://doi.org/10.1016/S0531-5131\(01\)00207-2](https://doi.org/10.1016/S0531-5131(01)00207-2).
60. **Park SY, Tak WY, Jung MK ve arkadaşları.** Symptomatic-Enlarging Hepatic Hemangiomas Are Effectively Treated by Percutaneous Ultrasonography-Guided Radiofrequency Ablation. *J Hepatol.* **2011**; 54 (3): 559-65. <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2010.07.024>.
61. **Sharpe EE ve Dodd GD.** Percutaneous Radiofrequency Ablation of Symptomatic Giant Hepatic Cavernous Hemangiomas: Report of Two Cases and Review of Literature. *J Vasc Intervent Radiol.* **2012**; 23 (7): 971-75. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2012.03.010>.
62. **Ziemlewicz TJ, Wells SA, Lubner MA ve arkadaşları.** Microwave Ablation of Giant Hepatic Cavernous Hemangiomas. *Cardiovasc Intervent Radiol.* **2014**; 37 (5): 1299-1305. <https://doi.org/10.1007/s00270-014-0934-x>.

63. **Yazdi NA, Dashti H, Batavani N ve arkadaşları.** Percutaneous Sclerotherapy for Giant Symptomatic Liver Hemangiomas: A Pilot Study. *J Vasc Intervent Radiol.* **2018;** 29 (2): 233-36. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2017.10.009>.
64. **Yu MC, Lee WC, Chao TC, ve arkadaşları.** Surgical Management of Giant Hepatic Hemangiomas : Complications and Review of the Literature. *Biomed J* **2012;** 35 (1): 70.
65. **Topaloğlu S, Oğuz Ş, Kalaycı O ve arkadaşları.** Preoperative Arterial Embolization of Large Liver Hemangiomas. *Diagn Intervent Radiol.* **2015;** 21 (3): 222-28. <https://doi.org/10.5152/dir.2014.14270>.
66. **Hamaloglu E, Altun H, Ozdemir A ve Ozenc A.** Giant Liver Hemangioma: Therapy by Enucleation or Liver Resection. *World J Surg.* **2005;** 29 (7): 890-93. <https://doi.org/10.1007/s00268-005-7661-z>.
67. **Ferraz ÁAB, Sette MJA, Maia M ve arkadaşları.** Liver Transplant for the Treatment of Giant Hepatic Hemangioma. *Liver Transplant.* **2004;** 10 (11): 1436-37. <https://doi.org/10.1002/lt.20250>.
68. **Lange UG, Bucher JN, Schoenberg MB ve arkadaşları.** Orthotopic liver transplantation for giant liver haemangioma: A case report. *World J Transplant.* **2015;** 5 (4): 354-59. <https://doi.org/10.5500/wjt.v5.i4.354>.
69. **Lee JH, Yoon CJ, Kim YH ve arkadaşları.** Living-donor liver transplantation for giant hepatic hemangioma with diffuse hemangiomatosis in an adult: a case report. *Clin and Mol Hepatol.* **2018;** 24 (2): 163-68. <https://doi.org/10.3350/cmh.2017.0002>.
70. **Peveretos P ve Panoussopoulos D.** Giant Cavernous Hepatic Hemangioma: Treatment by Ligation of the Hepatic Artery. *J Surg Oncol.* **1986;** 31 (1): 48-51. <https://doi.org/10.1002/jso.2930310111>.
71. **Nishida O, Satoh, N, Alam AS, ve Uchino J.** The Effect of Hepatic Artery Ligation for Irresectable Cavernous Hemangioma of the Liver”. *Am Surg.* **1988;** 54 (8): 483-86.
72. **Tarazov PG, Polysalov VN ve Ryzhkov VK.** Hemangiomatosis of the Liver and Spleen: Successful Treatment with Embolization and Splenectomy. *AJR. Am J Roentgenol.* **1990;** 155 (6): 1235-36. <https://doi.org/10.2214/ajr.155.6.2122671>.
73. **Sharma A, Kaspar M, Siddiqui M ve Kim J.** Enucleation after Embolization of Liver Failure-Causing Giant Liver Hemangioma. *Am J Case Rep.* **2015;** 16: 563-67. <https://doi.org/10.12659/AJCR.893298>.
74. **Althaus S, Ashdown B, Coldwell D, Helton WS, ve Freeny PC.** Transcatheter Arterial Embolization of Two Symptomatic Giant Cavernous Hemangiomas of the Liver. *Cardiovasc Intervent Radiol.* **1996;** 19 (5): 364-67. <https://doi.org/10.1007/bf02570193>.
75. **Granov AM, Tarazov PG, ve Polysalov VN.** Arterial embolization in treatment of hepatic cavernous hemangioma. *Khirurgiya* **1999;** (4): 13-17.
76. **Srivastava DN, Gandhi D, Seith A, Pande GK, ve Sahni P.** Transcatheter Arterial Embolization in the Treatment of Symptomatic Cavernous Hemangiomas of the Liver: A Prospective Study. *Abd Imaging.* **2001;** 26 (5): 510-14. <https://doi.org/10.1007/s00261-001-0007-x>.
77. **Deutsch GS, Yeh KA, Bates WB, ve Tannehill WB.** Embolization for Management of Hepatic Hemangiomas. *Am Sur.* **2001;** 67 (2): 159-64.
78. **Bennett JM.** Drugs Five Years Later: Bleomycin. *Ann of Intern Med.* **1979;** 90 (6): 945. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-90-6-945>.
79. **Muir T, Kirsten M, Fourie P, Dippenaar N ve Ionescu GO.** Intralesional Bleomycin Injection (IBI) Treatment for Haemangiomas and Congenital Vascular Malformations. *Pediatr Surg Int.* **2004;** 19 (12): 766-73. <https://doi.org/10.1007/s00383-003-1058-6>.

80. **Duncan IC ve Van Der Nest L.** Intralesional Bleomycin Injections for the Palliation of Epistaxis in Hereditary Hemorrhagic Telangiectasia. *AJNR. Am Journal of Neuroradiol.* **2004**; 25 (7): 1144-46.
81. **Chen Y, Li Y, Zhu Q ve arkadaşları.** Fluoroscopic Intralesional Injection with Pingyangmycin Lipiodol Emulsion for the Treatment of Orbital Venous Malformations. *AJR Am J Roentgenol.* **2008**; 190 (4): 966-71. <https://doi.org/10.2214/AJR.07.2851>.
82. **Oikawa T, Hirotani K, Ogasawara H ve arkadaşları.** Inhibition of Angiogenesis by Bleomycin and Its Copper Complex. *Chem Pharm Bull.* **1990**; 38 (6): 1790-92. <https://doi.org/10.1248/cpb.38.1790>.
83. **Yulin J, Jia J, ve Zhao Y.** Pingyangmycin-Regulated Expressions of Adhesion Molecules in Human Venous Malformation Endothelial Cells. *J Huazhong Univer Sci and Technolog Med Sci.* **2012**; 32 (5): 760-66. <https://doi.org/10.1007/s11596-012-1031-5>.
84. **Liu X, Luo XP, Cao WT, ve Deng H.** Effects of transcatheter arterial chemoembolization with pingyangmycin-lipiodol emulsion on VX2 liver tumors in rabbits. *Zhonghua Gan Zang Bing Za Zhi.* **2012**; 20 (8): 611-16.
85. **de Baere T, Dufaux J, Roche A ve arkadaşları.** Circulatory Alterations Induced by Intra-Arterial Injection of Iodized Oil and Emulsions of Iodized Oil and Doxorubicin: Experimental Study. *Radiology* **1995**; 194 (1): 165-70. <https://doi.org/10.1148/radiology.194.1.7997545>.
86. **Favoulet P, Cercueil JP, Faure P ve arkadaşları.** Increased Cytotoxicity and Stability of Lipiodol-Pirarubicin Emulsion Compared to Classical Doxorubicin-Lipiodol: Potential Advantage for Chemoembolization of Unresectable Hepatocellular Carcinoma. *Anti-Cancer Drugs* **2001**; 12 (10): 801-6. <https://doi.org/10.1097/00001813-200111000-00003>.
87. **Wu GC, Chan ED, Chou YC ve arkadaşları.** Risk Factors for the Development of Pulmonary Oil Embolism after Transcatheter Arterial Chemoembolization of Hepatic Tumors. *Anti-Cancer Drugs* **2014**; 25 (8): 976-81. <https://doi.org/10.1097/CAD.0000000000000113>.
88. **McWilliams JP., Yamamoto S, Raman SS ve arkadaşları.** Percutaneous Ablation of Hepatocellular Carcinoma: Current Status. *J Vasc Interv Radiol* **2010**; 21 (8): S204-13. <https://doi.org/10.1016/j.jvir.2009.11.025>.
89. **Bertot LC, Sato M, Tateishi R, Yoshida H ve Koike K.** Mortality and Complication Rates of Percutaneous Ablative Techniques for the Treatment of Liver Tumors: A Systematic Review. *Eur Radiol* **2011**; 21 (12): 2584-96. <https://doi.org/10.1007/s00330-011-2222-3>.
90. **Liu F, Yu X, Liang P, ve arkadaşları.** Ultrasonography-Guided Percutaneous Microwave Ablation for Large Hepatic Cavernous Haemangiomas. *Int J Hyperthermia* **2018**; 34 (7): 1061-66. <https://doi.org/10.1080/02656736.2017.1392045>.
91. **Facciorusso A, Serviddio G, ve ark.** Local ablative treatments for hepatocellular carcinoma: An updated review. *World J Gastrointest Pharmacol Ther.* **2016**; 7(4): 477–489.
92. **Flippiadis DK, Binkert C, Pellerin O ve arkadaşları.** Cirse Quality Assurance Document and Standards for Classicification of Complications: The Cirse Classification System. *CardioVasc Intervent Radiol.* **2017**; 40: 1141-1146.
93. **Leung DA, Goin JE, Sickles C, Raskay BJ ve Soulen MC.** Determinants of Postembolization Syndrome after Hepatic Chemoembolization. *J Vasc Interv Radiol.* **2001**; 12 (3): 321-26. [https://doi.org/10.1016/s1051-0443\(07\)61911-3](https://doi.org/10.1016/s1051-0443(07)61911-3).
94. **Jin S, Shi XJ, Sun XD, Wang SY ve Wang GY.** Sclerosing cholangitis secondary to bleomycin-iodinated embolization for liver hemangioma. *World J Gastroenterol.* **2014**; 20 (46): 17680-85. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i46.17680>.