



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ÇOCUK ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE HEMANJİYOM TANILI HASTALARIN TEDAVİ İZLEMİ

Dr. Mehmet Burak DUMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Yavuz KÖKSAL

KONYA, 2020

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUK ONKOLOJİ POLİKLİNİĞİNDE HEMANJİYOM
TANILI HASTALARIN TEDAVİ İZLEMİ**

Dr. Mehmet Burak DUMAN

TIPTA UZMANLIK TEZİ

**ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI
ANABİLİM DALI**

Danışman

Prof. Dr. Yavuz KÖKSAL

KONYA, 2020

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR

Hekimlik sanatının öğrenilmesinin en önemli basamağı olan ve bu kutsal mesleği uygularken bana yol gösterecek olan uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunmaktayım.

Hekimlik mesleğinde öğrenmenin daima devam ettiğinin farkında olarak; uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimi ile her zaman yanımda olan, önerileri ve katkıları ile tezimi oluşturmamda yardımcı olan tez danışmanım değerli hocam Prof. Dr. Yavuz Köksal'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden faydalandığım birlikte çalışmaktan onur duyduğum değerli hocalarıma ve özellikle tez çalışmam süresince yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Ahmet Sert hocama en derin şükranlarımı sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, klinik hemşire ve personellerimize teşekkürü borç bilirim.

Hayatım boyunca karşılıksız destekleri ile bugüne kadar hep yanımda olan annem, babam ve kardeşime en derin sevgi ve saygılarımı sunarım.

Ve son olarak hoşgörüsü, sevgisi ve desteğiyle her an yanımda olan biricik eşim Fatma'ya ve değerli zamanından çaldığım yakışıklı oğlum Mert Aras'a, en içten teşekkürlerimi ve sevgilerimi sunarım.

Dr. Mehmet Burak DUMAN

Mayıs 2020

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ VE TEŞEKKÜR	ii
İÇİNDEKİLER.....	iii
SİMGELER VE KISALTMALAR	v
RESİMLER VE ŞEKİLLER LİSTESİ	vi
TABLolar LİSTESİ.....	vii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1.Tanım.....	2
2.2.Epidemiyoloji.....	2
2.3.Patogenez.....	3
2.4 Klinik Özellikler	5
2.4.1. İnfantil hemanjiyomlar ile ilişkili sendromlar	9
2.4.1.1. Posterior fossa malformasyonları, arteryel anomaliler, aort koarktasyonu, kardiak defekt ve göz anomalileri (PHACE) sendromu	9
2.4.1.2. PELVİK sendrom	12
2.4.1.3. LUMBAR sendrom	12
2.4.1.3. SAKRAL sendrom	12
2.5. Komplikasyonlar	12
2.5.1. Ülserasyon.....	13
2.5.2. Kanama	13
2.5.3. Solunum Zorluğu.....	14
2.5.4. Meme Başı Hemanjiyomu	14
2.5.5. Görme ile İlgili Komplikasyonlar	14
2.5.6. Hipotiroidizm ve Kalp Yetmezliği	15
2.5.7. Diğer Komplikasyonlar.....	16
2.6. Kasabach- Merritt Sendromu	16
2.7. Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri	17
2.8. Tedavi	18
2.8.1. İlaç Tedavisi	19
2.8.1.1. Non-Selektif Beta Blokerler	20
2.8.1.2. Diğer Beta Blokerler	22
2.8.1.3. Topikal Beta Blokerler.....	23
2.8.1.4. Sistemik Kortikosteroidler	23

2.8.1.5. Topikal ve İntralezyonel Kortikosteroidler	24
2.8.1.6. İmiquimod	25
2.8.1.7. Vinkristin	25
2.8.1.8. İnterferon alfa	25
2.8.1.9. Rapamisin (Sirolimus)	26
2.9.2. Cerrahi Tedavi	26
2.9.3. Lazer Tedavisi	26
2.9.4. Embolizasyon Tedavisi	27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER	28
3.1. Çalışma Grubu Yer ve Zamanı	28
3.2. Çalışma Kabul Kriterleri	28
3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri	28
3.4. Çalışma Yöntemi ve Etik Kurul	29
3.5. Veri Toplama	29
3.6. İstatistiksel Değerlendirme	32
4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	40
6. SONUÇ	47
KAYNAKLAR	48
ÖZET	55
ABSTRACT	56

SİMGELER VE KISALTMALAR

EPC: Endotelyal progenitör hücre

İH: İnfantil hemanjiyom

GLUT-1: Glukoz taşıyıcısı-1

IGF-2: İnsülin benzeri büyüme faktörü-2

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

bFGF : “Basic” fibroblast büyüme faktörü

FGF 2: Fibroblast büyüme faktörü 2

KMS: Kasabach- Merritt Sendromu

USG: Ultrasonografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

BT: Bilgisayarlı Tomografi

RESİMLER VE ŞEKİLLER LİSTESİ

Resim 1: İnfantil hemanjiyom Tipleri.....	7
Resim 2: PHACE sendromlu olgu.....	10
Resim 3: Saçlı deride ülserasyon ve enfeksiyon gelişen infantil hemanjiyom.....	13
Resim 4: Sol göz kapağında yer alan ve görme bozukluğuna neden olmuş bir infantil hemanjiyom.....	15
Şekil 1: İnfantil hemanjiyom gelişimi.....	3
Şekil 2: İnfantil hemanjiyom hastalarımızda kız/erkek görülme oranı.....	33
Şekil 3: İnfantil hemanjiyom hastalarımızın tedavi şekli ve sonuçları.....	36

TABLULAR LİSTESİ

Tablo 1 : İnfantil Hemanjiyomların İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflandırılması	6
Tablo 2: Çocukluk Çağı Hemanjiyomlarında Lokalizasyonlarına Göre Riskler.....	8
Tablo 3: PHACE Sendromu için Tanısal Kriterler	11
Tablo 4: Lokalizasyonuna Göre İH Komplikasyonları ve Yapılması Gerekli Tetkikler	18
Tablo 5: İnfantil Hemanjiyom Hastalarımızın Demografik Verileri ve Lezyon Özellikleri.....	35
Tablo 6: İnfantil Hemanjiyom Hastalarımızın Özellikleri ve Tedaviye Yanıt Verileri.....	39

1.GİRİŞ

İnfantil hemanjiyomlar (IH) çocukluk çağının en sık görülen yumuşak doku tümörleridir. Gerçek insidansı bilinmemekle beraber, bir yaş altı çocuklarda %4-10 sıklığında görüldüğü tahmin edilmektedir (1).

Yüzde 60 oranında baş ve boyun bölgesinde görülür. Kafkas ırkında, kızlarda, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde görülme ihtimali daha fazladır. İleri anne yaşı, çoğul gebelik, plasenta anomalileri ve preeklampsi gibi durumlarda da infantil hemanjiyom görülme oranının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur (2).

İnfantil hemanjiyomların kendine özgü bir yaşam döngüsü vardır. Bu döngü proliferasyon ve involüsyon evresi olarak iki evreden meydana gelir. Proliferasyon erken infant döneminde başlar ve bir yıl sürebilir. İnvölüsyon evresi proliferasyona göre daha yavaştır ve hastaların %76'sında yedi yaşında tamamlanır (3).

Kendini sınırlayıcı özellikte olmasına rağmen bazen yaşamı tehdit eden komplikasyonlar gelişebilir. Kozmetik deformiteye sebep olup bulunduğu yer ve özelliğine göre solunum zorluğu, görme bozukluğu, beslenme bozukluğu, kalp yetmezliği, lezyon üzerinde ülser, kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara neden olabilir.

Tedavide non-selektif bir beta bloker olarak kullanılan propranololün infantil hemanjiyom tedavisindeki etkisi gösterilmiştir ve ilk tercih olarak tedavide kullanılmaya başlanmıştır. Kortikosteroidler de günümüzde iyi bir tedavi seçeneği olsa da yan etkileri fazladır. Ayrıca kemoterapötikler ve antivasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ikinci basamak tedaviler olarak kullanılmakta olup, gerektiği durumlarda cerrahi yöntem, lazer ve embolizasyon tedavileride uygulanmaktadır (4).

Bu çalışmanın amacı Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında Ekim 2017- Eylül 2019 tarihleri arasında daha önce tedavi uygulanmamış, klinik olarak infantil hemanjiyom tanısı alan ve takibe alınan olguların dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi, epidemiyolojik ve klinik özellikleri, uygulanan tedavi ve sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesidir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.Tanım

İnfantil hemanjiyomlar bebeklik ve çocukluk çağında en sık görülen benign karakterli vasküler tümörlerdir. Bebeklerin ve çocukların vasküler lezyonları iki ana tipe sınıflandırılır; vasküler tümörler ve vasküler malformasyonlar. Bunlardan en sık görülen vasküler tümörler IH'lardır (5).

2.2.Epidemiyoloji

İnfantil hemanjiyomlar bebeklik ve çocukluk döneminde en sık görülen vasküler tümörlerdir. İnfantil hemanjiyomların gerçek insidansı bilinmemektedir. Beyaz ırkta görülme oranının %4-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir (1). İnfantil hemanjiyomlar genellikle yaşamın ilk birkaç gününden aylarına kadar farkedilir. Hemanjiyomların çoğu sporadik olarak ortaya çıkmakla birlikte otozomal dominant tarzda ailesel genetik geçişin olduğu bildirilmiştir (6).

İnfantil hemanjiyomların kadınlarda erkeklerden iki ila üç kat daha yaygın olduğu bildirilmiştir. İnfantil hemanjiyomların kız bebeklerde görülme olasılığı daha yüksektir, yapılan son araştırmalarda görülme oranı 2:1 ile 3:1 arasında saptanmış olup, kız bebekler lehine saptanmıştır (2).

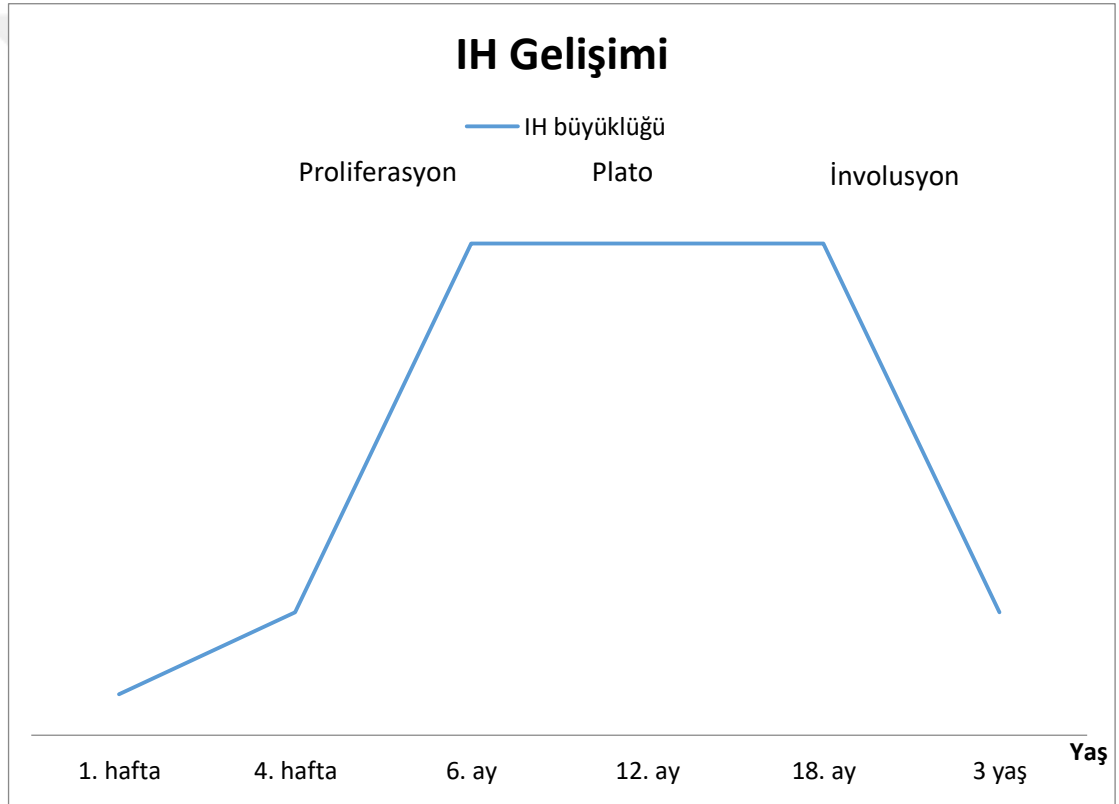
Preterm bebeklerde infantil hemanjiyom insidansı yüksektir, en önemli risk faktörü düşük doğum ağırlığı olarak görünmektedir (2).

Gebelik kaynaklı nedenler arasında ileri anne yaşı, çoğul gebelik, plasenta previa, preeklampsi ve diğer plasental anomalileri sayılabilir. Yapılan çalışmalarda koryonik villus örneklemesinin hemanjiyom oluşumunda önemli bir rol oynadığı görülmüştür (2, 7).

2.3.Patogenez

İnfantil hemanjiyomun patogenezini açıklamada pek çok hipotez öne sürülmüştür, ancak infantil hemanjiyomların bütün özelliklerini açıklayabilecek tek bir teori bulunmamaktadır. IH'ların patogenezinde hipoksinin önemli bir rol oynadığı düşünülmektedir (4).

İnfantil hemanjiyomların seyri proliferasyon (büyüme) ve involusyon (küçülme) olmak üzere iki safhadan oluşur (Şekil 1) (3).



Şekil 1: İnfantil Hemanjiyom Gelişimi

Proliferasyon fazında infantil hemanjiyomun salgıladığı anjiojenik faktörler etkilidir, histolojik incelemede kılcak lümenlerde yüzeysel proliferatif anjiyoplastik endotel hücreleri görülmüştür. Güncel kanıtlar, infantil hemanjiyomların geleneksel düşünce olarak anjiyogenezden ziyade vaskülojenizden kaynaklanan endotelial hücrelerin proliferasyonları olduğunu göstermektedir (8).

İnfanfil hemanjiyomların büyümesinde miyeloid kaynaklı hematopoetik lökositler önemli bir yer tutmaktadır. Miyeloid belirteçlerden CD83, CD32, CD14 ve CD15 varlığı infantil hemanjiyom tanısında kullanılabilir önemli belirteçlerdir. Bu belirteçlerin bulunması hemanjiyom endotelinin normal vasküler endotelden farklı olduğu kavramını desteklemektedir (9).

İnfanfil hemanjiyom proliferasyonunun, hemanjiyom ile komşu normal doku tarafından eksprese edilen pozitif ve negatif vaskülojenik faktörler arasındaki dengesizlikten kaynaklandığı görülmektedir. Bu vaskülojenik faktörler arasında temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF, FGF2), VEGF, çoğalan hücre nükleer antijeni ve tip IV kollajenazın aşırı ekspresyonu sayılabilir. İki VEGF reseptörü tirozin kinazın (VEGFR1 ve VEGFR2) dengesizliği, infantil hemanjiyomdan üretilen endotelial hücrelerde VEGF'nin mevcudiyetini ve endotel hücre proliferasyonuna sebep olarak hemanjiyom oluşumunu artırır (10).

Proliferasyon fazındaki hemanjiyomlu hastaların idrarında artmış basic fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve matris metalloproteinaz miktarları saptanmıştır (11, 12).

İnvolüsyon fazında histolojik gelişme olarak kılcak damar lümeninde fibrozis gelişir. Spontan küçülme genellikle yaşamın birinci yılının sonlarında başlar ve uzun yıllar boyunca devam edebilir (13).

İnfanfil hemanjiyomlarda involüsyon fazı mast hücrelerinde artış ve doku metalloproteinaz (yeni kan damarı oluşumunun bir inhibitörü) aktivitesindeki artma sonrasında infantil hemanjiyom boyutlarında küçülme ile başlar. Apoptozis ile birlikte involüsyon fazının başlanması tetiklenir. Apoptozise bFGF'nin sebep olduğu düşünülmektedir. İnfanfil hemanjiyomlu hastalarda involüsyon fazında bakılan idrar tetkiklerinde azalmış bFGF miktarının görülmesi bu durumu destekler (11).

İnfantil hemanjiyomların oluşmasında bazı teoriler ortaya atılmıştır. Bunlardan hipoksi teorisinde infantların karşılaştıkları hipoksik durumlar ile infantil hemanjiyom gelişmesi arasındaki ilişki araştırılmıştır. İnfantil hemanjiyomlarda saptanan vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF)-A, glikoz taşıyıcı 1 (GLUT1) ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 (IGF-2) gibi faktörlerin hipokside veya lokal hipoksinin hemanjiyom gelişimi için başlangıç faktörü olabileceği öne sürülmüştür (14).

Koryon villus örnekleme, plasenta previa ve preeklampsi gibi prenatal olarak stres yaratan durumlarda bebeklerde infantil hemanjiyom gelişme riskindeki artış sebebi olabilmektedir. Plasental orjin teorisinde prenatal olarak hasarlanan plasentadan koparak fetal dolaşıma geçen hücrelerin infantil hemanjiyom oluşumuna yol açabileceği gösterilmiştir. Plasentada bulunan moleküler belirteçlerden; GLUT-1, merosin, Lewis Y antijeni, Fc-y reseptör-IIb, indolamin 2,3 deoksijenaz ve tip 3 iyodotironin deiyodinazın infantil hemanjiyom hücre yapısında da bulunması bu teoriyi desteklemektedir (15).

Endotelial öncü hücre teorisinde infantil hemanjiyom kök hücrelerinin hücresel kökenini araştıran bir çalışmada endotelial progenitör hücreler (EPC) dikkat çekmiştir. İnfantil hemanjiyom olgularının periferik kanlarında yüksek düzeyde EPC düzeyi bulunması bu teoriyi desteklemektedir (16).

2.4 Klinik Özellikler

İnfantil hemanjiyomların çoğu doğumda klinik olarak belirgin değildir, ancak yaşamın ilk günlerinden aylara kadar belirginleşir (17). Bazı yenidoğanlarda hemanjiyom bölgesinde çevresinde solgunluk (vazokonstrüksiyona ikincil) olan bir telenjektaziler, yama tarzı görünüm gibi lezyonlar öncü lezyonlardır. Öncü lezyonlar tanınmayacak kadar ince olabilir veya bir çizik ya da çürük ile karıştırılabilir. Daha az yaygın olarak, hemanjiyom başlangıçta bir üzüm şarabı lekesine benzeyen parlak kırmızı bir yama şeklinde görünebilir (18).

İnfantil hemanjiyomlar karakteristik bir zamanlama modelini takip eder; çoğu doğumda yoktur ve yaşamın ilk birkaç haftası ile ayları arasında ortaya çıkar (19). Proliferasyon fazı yaklaşık bir yaşına kadar devam eder ve büyüme ortalama üç aylıktan sonra başlar. İlk yıldan sonra büyüme nadir görülür. Dikkat çekici bir şekilde, derin hemanjiyomların yüzeysel hemanjiyomlardan daha geç bir aşamada büyümeye başladığı bulunmuştur ve büyümelerinin daha uzun bir süre, bazen 12 veya 14 ay, hatta iki yıla kadar sürdüğü görülmüştür (20).

İnfantil hemanjiyomlar daha sonra involüsyon fazına girer ve kendiliğinden gerileyen ve çocuğun büyümesiyle orantılı olarak büyümeye devam eden diğer konjenital vasküler malformasyonların aksine zamanla tamamen küçülür (21).

İnfantil hemanjiyomların çoğu baş ve boyun bölgesini tutar ancak cildin, mukoza zarlarının veya iç organların herhangi bir yerinde de oluşabilirler. İnfantil hemanjiyomların invazyon derinliği birkaç milimetre ile birçok santimetre arasında değişir. İnfantil hemanjiyomlar invazyon derinliklerine ve şekillerine göre iki farklı biçimde sınıflandırılabilirler (Tablo 1) (22).

Tablo 1 : İnfantil Hemanjiyomların İnvazyon Derinliğine Göre Sınıflandırılması (22)

Tip	Klinik Görünüm	Lokalizasyon
Yüzeysel	Lobüle veya pürüzsüz yüzeysel papül, plak veya koyu kırmızı kitle	Yüzeysel dermis
Derin	Mavimsi veya deri renginde, bazen üzerinde yüzeysel telenjektaziler görülebilen kitle	Derin dermis subkutan doku
Kombine	Yüzeysel komponent kitleye kırmızı rengini, derin komponent hacmini verir	Derin dermis subkutan doku

Yüzeysel, derin veya kombine olabilirler (Resim 1). Yüzeysel görünüm en yaygın olanıdır ve parlak kırmızı papül, nodül veya klinik olarak normal cildin üzerine kaldırılmış plaktan oluşur. Yüzeysel hemanjiyomlara geçmişte çilek hemanjiyomlar denmekteydi. Derin hemanjiyom tipik olarak santral telenjektatik yamalı veya mavimsi bir renk tonu olan kabarık, cilt rengi bir nodüldür. Derin hemanjiyomlar daha az görülmektedir ve venöz malformasyonları tanımlamak için kullanılan "kavernöz" hemanjiyomlar olarak isimlendirilmiştirler. Kombine hemanjiyomlar oldukça yaygındır ve hem yüzeysel hem de derin bileşenler içerirler (23).



Resim 1: İnfantil Hemanjiyom Tipleri

A: Yüzeysel Hemanjiyom, **B:** Derin Hemanjiyom, **C:** Kombine Hemanjiyom

İnfantil hemanjiyomlar ayrıca fokal, segmental ve ara form olarak sınıflandırılabilir ve nadiren iç organ tutulumu yapabilirler. Fokal lezyonlar, gelişimsel büyüme alanı ile ilişkili doğrusal veya geometrik bir desen sergileme eğilimi gösteren segmental lezyonların aksine, tamamen fokal anatomik bir alanda bulunan nodüller veya plaklar olarak tanımlanabilirler.

Segmental lezyonlar fokal lezyonlardan daha büyük ve daha sık gelişimsel anormalliklerle ilişkilidir. Lezyonlar her iki sınıflandırmaya da uymuyorsa, ara form olarak sınıflandırılabilir. İnfantil hemanjiyomların anatomik konumlarının prognostik etkileri olabilir; örneğin, lumbosakral omurganın üzerinde segmental veya büyük fokal infantil hemanjiyomları olan bebekler, omuriliğin veya genitoüriner anormalliklerin meydana gelmesi açısından yüksek risk altında olabilir (24).

Baş ve boynu tutan infantil hemanjiyom; bebekleri oküler eksen tıkanıklığı, astigmatizma, ambliyopi, gözyaşı kanalı tıkanıklığı, hava yolu hemanjiyomları ve ülserasyon ve şekil bozukluğu için genel risk altına sokabilir (20).

Organlardaki lezyonlar sıklıkla asemptomatiktir, iyi huyludur ve nadiren şant mekanizması ile yüksek çıkışlı bir kalp yetmezliğine neden olabilmesine rağmen, sadece gözlemlenir (25).

Tablo 2: Çocukluk Çağı Hemanjiyomlarında Lokalizasyonlarına Göre Riskler (26)

Anatomik Lokalizasyon, Morfoloji	Eşlik Eden Risk
Büyük segmental fasial	PHACE sendromu
Nazal, kulak, büyük fasial (özellikle belirgin dermal komponenti varsa)	Kalıcı skar ve şekil bozukluğu, oküler aks oklüzyonu
Periorbital ve retrobulber	Astigmatizm, ambliyopi, göz yaşı kanalında tıkanıklık
Sakal bölgesinde segmental ve çenenin merkezinde	Hava yolu tıkanıklığı
Perioral, dudak	Ülserasyon, şekil bozukluğu
Lumbosakral bölge	Tedheret kord, genitoüriner anomali
Perianal, aksilla, boyun, perioral	Ülserasyon
Multipl hemanjiyomlar	Organ tutulumu (yüksek oranda kalp yetmezliği, gastrointestinal kanal tutulumu)

PHACE Sendromu: Posterior fossa malformasyonları, arteryel anomaliler, aort koarktasyonu, kardiak defekt ve göz anomalileri.

2.4.1. İnfantil hemanjiyomlar ile ilişkili sendromlar

İnfantil hemanjiyomlar özellikle segmental hemanjiyomlar bazı sendromlar ile bir arada görülebilmektedir. Baş bölgesinde segmental hemanjiyomlar ile birliktelik gösteren posterior fossa malformasyonları, arteryel anomaliler, aort koarktasyonu, kardiyak defekt ve göz anomalileri (PHACE) sendromu görülürken. Lumbosakral bölgede büyük segmental hemanjiyomlarının eşlik ettiği LUMBAL, PELVİK VE SAKRAL sendromlar görülebilir (24).

2.4.1.1. Posterior fossa malformasyonları, arteryel anomaliler, aort koarktasyonu, kardiyak defekt ve göz anomalileri (PHACE) sendromu

PHACE sendromu genellikle yüz, kafa derisi veya servikal bölgede geniş ve segmental infantil hemanjiyomların posterior fossa malformasyonları, arteriyel anormallikler (öncelikle merkezi sinir sisteminde), aort koarktasyonu, göz anormallikleri ile ilişkili olabilen nörokutanöz bir durumdur (Resim 2) (27).

PHACE sendromu vakaları infantil hemanjiyom vakalarının %2 ila %3'ünde görülür. Literatürde 300'den fazla vaka vardır ve çocukluk çağında en sık görülen nörokutanöz vasküler bozukluklardan biri olarak kabul edilmektedir. Birçok çalışmaya göre, infantil hemanjiyom yüzde geliştiğinde ve segmental veya büyük olduğunda, PHACE sendromu ile ilişkili olma olasılığı %20 ila %31'dir. PHACE sendromu kadınları daha sık etkiler (9:1). İnfantil hemanjiyom (çoğu vaka), serebrovasküler (%83-%91) ve kardiyak (%41-67) değişiklikler en yaygın belirtileri arasındadır (24, 28, 29).

PHACE sendromunun patogenezi tam olarak bilinmemektedir. Ancak infantil hemanjiyomun vücudun aynı tarafını etkileyebileceğinden, vaskülojenz öncesi veya sırasında gebelik 3. ve 12. haftalar arasındaki kusurlu embriyogenezden kaynaklandığı varsayılmıştır (30). PHACE sendromunun gelişimine katkıda bulunan genetik anormalliklere dair bir kanıt yoktur (31). PHACE sendromu için tanısal kriterler tablo 3'te belirtilmiştir.



Resim 2: PHACE sendromlu olgu. Hastada PHACE (posterior fossa malformasyonları, arteryel anomaliler, aort koarktasyonu, kardiyak defekt ve göz anomalileri) sendromuna ait tüm bulgular mevcut (32 referans nolu makaleden alınmıştır) (32).

Tablo 3: PHACE sendromu için tanısal kriterler (33)

Sistem	Major Kriterler	Minor Kriterler
Serebrovasküler	Büyük serebral arter Anomalileri: <ul style="list-style-type: none">• Geniş serebral arter displazisi ve arteriyel stenoz veya oklüzyon• Geniş serebral arterlerin yokluğu veya önemli derecede hipoplazisi• Persistan trigeminal arter• Sakküler anevrizma• Anormal başlangıçlı veya seyirli geniş serebral arter	Persistan embriyolojik arter (trigeminal arter dışında): <ul style="list-style-type: none">• Proatlantal intersegmental arter• Primitif hipoglossal arter• Primitif otik arter
İntrakraniyal	Posterior fossa anomalisi: <ul style="list-style-type: none">• Dandy Walker kompleksi• Unilateral/ bilateral serebellar hipoplazi ve displazi	<ul style="list-style-type: none">• İntrakraniyal hemanjiyom• Orta hat anomalileri (Korpus kallosum agenezi/displazi, septum pellucidum agenezi, pituiter anomali)• Nöronal migrasyon defektleri (kortikal displazi, polimikrogri, gri madde heterotopisi)
Kardiyovasküler	Aortik ark anomalileri: <ul style="list-style-type: none">• Aort koarktasyonu• Displazi• Anevrizma• Subklaviyen arter çıkış yeri anomalisi	<ul style="list-style-type: none">• VSD• Sağ aortik ark
Oküler	Posterior segment anomalileri: <ul style="list-style-type: none">• Persistan hiperplastik primer vitreus ve retinal vasküler anomaliler• Optik sinir hipoplazisi, Kolobom ve persistan fetal damarlar• Optik disk anomalisi• Peripapiller stafilmom	Anterior segment anomalileri: <ul style="list-style-type: none">• Mikroftalmi• Kolobom• Sklerokornea• Katarakt
Ventral veya Ortahat	Sternal defekt: <ul style="list-style-type: none">• Sternal kleft• Supraumbilikal kalıntı	<ul style="list-style-type: none">• Hipopituitarizm• Ektopik tiroit

2.4.1.2. PELVİK sendrom

Pelvik sendromda, pelvis veya perineal hemanjiyomun yanında dış genital malformasyonlar, lipomyelomeningosel, vezikorenal anormallikler, imperfore anüs ve skin tag bulunabilir (34).

2.4.1.3. LUMBAR sendrom

Lumbar sendromda lumbosakral bölgenin hemanjiyomları ve altta yatan konjenital anormallikler arasında ilişkilendirmeler yapılmıştır. Vücut alt bölgesi hemanjiyomu ve diğer kutanöz bozukluklar; ürogenital anomaliler, ülserasyon, myelopati (en sık eşlik eden), kemik deformiteleri, anorektal malformasyonlar, arter anomalileri ve renal anomaliler eşlik eder (35).

2.4.1.3. SAKRAL sendrom

Sakral sendroma sakral hemanjiyom ile birlikte spinal disrafizm, anogenital anomaliler, kutanöz anomaliler, renal ve ürolojik anomaliler eşlik eder (36).

2.5. Komplikasyonlar

İnfantil hemanjiyomlar da komplikasyonların görülme ihtimali yaklaşık olarak %20-25 arasındadır (37). En sık görülen komplikasyon ülserasyondur. Komplikasyon oluşumunda hemanjiyomun büyüklüğü, morfolojik özellikleri ve bulunduğu yer önemlidir. Segmental ve büyük olanlar ile baş-boyun bölgesindeki infantil hemanjiyomların komplike olma olasılığı daha fazladır (38).

2.5.1. Ülserasyon

Ülserasyon infantil hemanjiyomların en sık görülen komplikasyonudur (Resim 3). İnfantil hemanjiyomlu hastaların %10 ile %30 unda görülür (2). Hemanjiyomların hızla çoğaldığı ve travmaya veya basınca eğilimli konumlara yerleştiği durumlarda özellikle daha sık görülür (37). Üç aydan küçük bebeklerde hemanjiyom yüzeyinde beyaz renk değişikliği olması ülserasyonun oluşabileceğinin göstergesi olabilir (39). Ülser oluşumunun nedeni bilinmemektedir, ancak tipik yerler göz önüne alındığında ülserasyon ve sürtünme stresi olası katkıda bulunan faktörlerdir. Ülserasyon genellikle ağrılıdır ve kanamaya, enfeksiyona ve çoğu zaman skarlaşmaya neden olabilir (40).



Resim 3: Saçlı deride ülserasyon ve enfeksiyon gelişen infantil hemanjiyom

2.5.2. Kanama

Kanamalar daha çok ülsere lezyonlar üzerinde meydana gelir. Meydana gelen kanamalar çoğu zaman minör travmalara sekonder oluşur. Genellikle doğrudan üzerine baskı uygulanması ile kontrol altına alınabilir (38).

2.5.3. Solunum Zorluğu

Solunum sisteminde oluşan infantil hemanjiyomlar lezyonun büyüklüğüne göre ciddi solunum zorluğuna sebep olabilirler. Servikofasiyal, mandibular veya sakal dağılım alanı olarak bilinen sağ ve sol preaurikuler alan, çene, alt dudak bölgesinde görülen hemanjiyomların hava yoluna yerleşme olasılığı yüksek olması sebebiyle solunum zorluğu gelişme ihtimali yüksektir (38).

Servikofasiyal mandibular dağılımda kutanöz hemanjiyomu olan ve progresif ses kısıklığı veya stridor gelişen herhangi bir çocukta hava yolu hemanjiyomu olasılığı düşünülmelidir. İnfantil hemanjiyom olan bebeklerde, hemanjiyom proliferasyonunun en hızlı olduğu 6 ila 12. haftalar arasında semptomun ortaya çıkma olasılığı yüksektir. Semptomlar başlangıçta ses kısıklığından, stridora hatta solunum yetmezliğine kadar ilerleyebilir. Öksürük ve siyanoz diğer yaygın belirtilerdir. Hava yolu tutulumu endoskopik görüntüleme kullanılarak doğrulanabilir (41).

2.5.4. Meme Başı Hemanjiyomu

Kız çocuklarında sorun oluşturmaktadır. Bu lezyonlar meme tomurcuğunu etkileyebilir, rezidüel kitleler meme asimetrisine yol açabilir. Erken cerrahi yaklaşım normal meme gelişimini etkileyebileceğinden önerilmez (4).

2.5.5. Görme ile İlgili Komplikasyonlar

Görme ile ilgili komplikasyonlara yol açan hemanjiyomların çoğu üst medial göz kapağına yerleşir (Resim 4). Periorbital bölgede herhangi bir boyut veya morfolojiye sahip bir hemanjiyom görme için bir tehdit oluşturabilir (42). Perioküler hemanjiyomlu hastalarda yapılan bir çalışmada, hastaların %60'ında gözde fonksiyonel bozukluk olarak en sık astigmatizm ve görsel eksen tıkanıklığının olduğu görülmüştür (43).

Subkutan perioküler hemanjiyomlara, göz küresinin derinliklerine uzanabildikleri ve sadece ince deri bulguları ile ekzoftalmaya neden olabildikleri için özellikle dikkat edilmelidir. Görme ile ilgili en yaygın komplikasyon astigmatizmdir, büyüyen hemanjiyomun kornea üzerindeki doğrudan baskısından kaynaklanır. Diğer komplikasyonlar arasında pitozis, strabismus, anizometri ve ambliyopi bulunur. Bir hemanjiyom tarafından görsel eksenin fiziksel olarak tıkanmasının bir sonucu olan uyarılma yoksunluğu ambliyopisi, çocuklarda önlenebilir körlüğün önde gelen nedenlerinden biridir (42).



Resim 4: Sol göz kapağında yer alan ve görme bozukluğuna neden olmuş bir infantil hemanjiyom

2.5.6. Hipotiroidizm ve Kalp Yetmezliği

Hipotiroidi, karaciğer yerleşimli veya çok büyük infantil hemanjiyomlarda görülen bir komplikasyondur. İnfantil hemanjiyom tarafından tip 3 iyodotyronin deiodinaz üretilir ve bu da tiroid hormonunu inaktive eder. Aktif olan tiroid hormonu azalır. Yüksek debili kalp yetmezliği de karaciğerde yerleşen hemanjiyomlara bağlı görülebilen bir komplikasyondur (44, 45).

2.5.7. Diğer Komplikasyonlar

Dil, ağız boşluğu veya yutak hemanjiyomları nadiren de olsa yeme, yutma veya konuşma bozukluklarına neden olabilirler (17, 24, 46).

Kulağın hemanjiyomları dış kulak kanalını tıkayabilir ve otitis eksternaya yol açabilir. Çok nadir olarak görülen bilateral tıkanıklık ile sensörinöral işitme kaybı meydana gelebilir (46).

2.6. Kasabach- Merritt Sendromu

Kasabach-Merritt sendromu (KMS) ilk olarak 1940 yılında kılcal hemanjiyomlarla birlikte tüketim koagülopatisi sendromu olarak tanımlanmıştır. Bununla birlikte, daha modern araştırmalar bu fenomenin, dev hemanjiyomun agresif bir formu olan ve bebeklikteki gerçek yaygın hemanjiyomlarla değil kaposiform hemanjiyoendotelyomalar ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Tüm hastalarda ciddi trombositopeni, hipofibrinojenemi, yüksek fibrin yıkım ürünleri ve tüketim koagülopatisi vardır (47-49).

Bu tümörler tutulum alanına bağlı olarak ağrıya veya fonksiyonel bozulmaya neden olabilir (50). Kasabach-Merritt sendromunun da trombosit agregasyonu ve aktivasyonu trombositopeni, fibrinojen tüketimi ve devam eden fibrinoliz ile sonuçlanır, bu da intralezyonel kanamaya ve tümör büyümesine yol açar (51).

Kasabach-Merritt sendromunun mevcut belirtisi, gergin, purpurik veya ekimotik ve ağrılı hale gelen tümörün hızlı bir genişlemesidir. Bu değişikliklere trombosit sayısında hızlı bir düşüş eşlik eder. Trombositopeni 3000 ila 60,000/microL arasında değişir. Fibrinojen seviyeleri genellikle <100 mg/dL'dir; D-dimer ve fibrin yıkım ürünleri yükselir. Protrombin zamanı ve aktive parsiyel tromboplastin zamanı genellikle normal veya minimal düzeydedir. Tüketim koagülopatisine bağlı olarak ciddi anemi de görülebilir. Derin trombositopeniye rağmen şiddetli kanama nadirdir. Bununla birlikte, travma (örn. biyopsi, cerrahi prosedür), ülserasyon, enfeksiyon veya tedavinin başlatılmasında gecikme, yaygın damar içi pıhtılaşmaya benzer daha sistemik bir koagülopatiye neden olabilir (50).

2.7. Tanı ve Görüntüleme Yöntemleri

İnfanıl hemanjiyom tanısı öykü ve fizik muayeneye bağlı olarak klinik olarak konur (52). Bununla birlikte, karakteristik üstte cilt değişiklikleri ve hepatik lezyonları olmayan (özellikle kutanöz hemanjiyom yokluğunda) daha derin subkutan lezyonların vasküler malformasyonlardan veya diğer tümörlerden ayırt edilmesi çok zor olabilir (53-55).

Fizik muayenede; cilt ve mukoza zarının dikkatli muayenesi, lezyon morfolojisi, yeri ve yaklaşık büyüklüğü, ülserasyon varlığı ve şiddetinin yanında ikincil enfeksiyon kliniğinin olup olmadığı, karaciğer hepatomegalisi için palpasyonu ve yüksek çıkışlı kalp yetmezliği belirtilerinin (örn. taşikardi, geniş nabız basıncı, sınırlayıcı nabız, midsistolik üfürüm ve/veya neden olduğu üçüncü bir kalp sesi) olması tanı için önemlidir (23).

Tanıda havayolunda saptanan lezyonlarda boyun manyetik rezonans görüntüleme (MRG) ve bronkoskopi ile değerlendirme yapılabilir. Perioküler infanıl hemanjiyomlarda ise orbital ultrasonografi (USG) veya kraniyal/orbital MRG ile komplikasyonlar araştırılabilir. Segmental, servikofasiyal veya mandibular hemanjiyomlu bebekler hava yolu tutulumu belirtileri açısından klinik olarak izlenmelidir. Bu hastalarda PHACE sendromu olasılığı da dikkate alınmalıdır ve dikkatli kutanöz, tiroid fonksiyonları, oftalmolojik, kardiyak ve nörolojik değerlendirmelere tabi tutulmalıdır (56). Lokalizasyonuna göre İH komplikasyonları ve yapılması gerekli tetkikler tablo 4'te özetlenmiştir.

Segmental ve lumbosakral lezyonu olan hastalarda MRG görüntüleme, altta yatan spinal bozukluklar için lumbosakral hemanjiyomlu hastaların değerlendirilmesi için altın standart olmaya devam etmektedir. Küçük bebeklerde, ultrasonografi ilk test olarak kullanılabilir ve daha erken değerlendirmeye (patent sinüs yolları, ülserasyon veya nörolojik işaretler) işaret eden klinik bulgular yoksa MR görüntüleme dört ila altı aylık olana kadar ertelenebilir. Görüntüleme çalışmalarını yararlı olsa da, görünüm veya davranışta atipik olan olgularda kesin tanı için genellikle doku biyopsisi gereklidir (57).

Tablo 4: Lokalizasyonuna Göre İH Komplikasyonları ve Yapılması Gerekli Tetkikler (44)

Lokalizasyon	Komplikasyon	Tetkik
Periorbital	Ambilopi, astigmat, şaşılık	Göz muayenesi, orbital BT/MRG
Dudak, Perine, Boyun	Ülserasyon	Yok
Sakal Bölgesi	Havayolu obstrüksiyonu	Kulak burun ve boğaz (KBB) muayenesi, endoskopi, boyun BT/MRG
Yüz, Segmental	PHACE sendromu	Kraniyal BT/MRG/MR anjiyografi, Ekokardiyografi (EKO), tiroid fonksiyon testleri
Kulak	İşitme kaybı, kıkırdak deformasyonu	BT, KBB muayenesi
Burun	Kıkırdak deformasyonu	Yok
Karaciğer	Kalp yetmezliği, hipotiroidi	EKO, Tiroid fonksiyon testleri
Lumbosakral	Spinal ve genitoüriner anomaliler	Lumbosakral MRG, abdominal USG

2.8. Tedavi

İnfantil hemanjiyomların çoğu tedavisiz kendiliğinden geriliyerek iyileşme eğilimindedir. Spontan rezolusyona uğrayacağı düşünülen küçük hemanjiyomlar aktif müdahale etmeme ile yakın takip altında izlenebilir. Bu lezyonların skarsız iyileşeceği düşünülse de birçok aileye sorun yaratabileceği göz ardı edilmemelidir. Aktif müdahale etmeme yönteminden aileler memnun olmayabilirler. Periyodik olarak hastanın fotoğrafını çekme, hemanjiyom monitorizasyonu açısından gereklidir. Fotoğraf arşivinin gözden geçirilmesi ile aktif müdahale etmemenin doğru karar olduğu ailelere gösterilebilecektir. İnfantil hemanjiyom tedavisinde hastalar; lezyonun boyutu, morfolojisi, lokasyonu, olası komplikasyonların varlığı, skar veya yapısal bozukluk bırakma potansiyeli, hastanın yaşı, büyüme veya involusyon hızı

göz önünde bulundurularak kişisel olarak değerlendirilmelidir. Hastalığın doğal seyri, potansiyel komplikasyonlar, tedavi endikasyonları, tedavi risk ve yararları ile uygun tedavi seçenekleri hakkında hastanın ailesi bilgilendirilmelidir. Bazı çalışmalarda hemanjiyom ağırlık indeksi belirlenip, hemanjiyomun özelliklerine göre tedavi planlanması gerektiği bildirilmektedir (4).

Kesin tedavi endikasyonları arasında; büyük, plak benzeri (segmental) veya kombine yüzeysel ve derin yerleşimli olmak, özellikle travmaya yatkın yerlerde yer almak, her zaman yara izi oluşumuna yol açan ülserasyon eğilimi olmak, yüzün herhangi bir lezyonu, özellikle daha büyük veya segmental olduğunda; dudak hemanjiyomları, burun ve kulak kepçesinde şekil bozukluğuna eğilimli olmak, büyük, nodüler, yüzeysel hemanjiyomlar, özellikle keskin, "uçurum benzeri" bir kenarlık sergileyenler, "çakıllı" bir yüzeye veya pedinküle lezyonlara sahip olmak sayılabilir (38, 58, 59).

İnfantil hemanjiyomda hasta yönetiminin temel amaçları; hayatı veya fonksiyonu tehdit eden komplikasyonlardan korunmak, ülserasyonu tedavi etmek, kalıcı yapısal bozukluklardan korunmak, hastanın ve ailenin psikolojik sıkıntısını minimize etmek, büyük olasılıkla involusyona uğradığında anlamlı rezidü lezyon kalmayacak lezyonlarda agresif ve potansiyel olarak skar bırakacak olan prosedürlerden uzak durmaktır (60). İnanfil hemanjiyom tedavisinde farklı tedavi şekilleri kullanılır, bunlardan en çok ilaç tedavileri (lokal ve sistemik), cerrahi, lazer ve embolizasyon tedavileri tercih edilir (61).

2.8.1. İlaç Tedavisi

İnfanfil hemanjiyomda sistemik ve topikal olmak üzere iki farklı ilaç tedavi yöntemi uygulanır. Sistemik tedavi daha çok büyük ve komplikasyon gelişme ihtimali yüksek olan lezyonlarda kullanılırken, topikal tedavi sistemik tedavinin kontrendike olduğu, küçük ve yüzeysel İH'larda tercih edilmektedir.

2.8.1.1. Non-Selektif Beta Blokerler

Non-selektif β -bloker olan propranololün 2008 yılında, IH'lu iki küçük çocukta kalp yetmezliğini tedavi etmek için kullanımının renk değişikliği, yumuşama ve hemanjiyomların boyutundaki azalma ile ilişkili olduğu tesadüfi gözlemi bu sık görülen tümörün yönetiminde devrim niteliğinde olmuştur (62-68).

Sonrasında birçok geniş vaka raporları ve randomize kontrollü çalışmalar yayımlanmış; 2014 yılında U.S.Food and Drug Administration (FDA) tarafından kullanımı onaylanmış, şu anda IH tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir (4).

Propranolol büyümeyi inhibe eder ve IH'ların gerilemesini indükler. Propranolol için potansiyel etki mekanizmaları vazokonstriksiyon, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) ekspresyonunun azalması ve/veya apoptozun uyarılması olarak gösterilmiştir (69, 70).

Propranolol proliferasyon fazı haricinde de IH'ların tedavisinde kullanılmaktadır. Bu kullanımının değerlendirildiği 7 aylık-10 yaş arasındaki 42 çocuğun olduğu bir çalışmada 1-8 ay boyunca 1,5-3 mg/kg/gün propranolol kullanılmasıyla hemanjiyom büyümesinin durduğu; propranolol kullanan grupta involüsyon hızında daha fazla artış olduğu gösterilmiştir (71).

Propranolol kullanımı öncesi hastanın oluşabilecek kardiyovasküler ve respiratuar sorunları üzerine odaklanılmalıdır. Aritmi veya kalp bloğu açısından aile hikayesi değerlendirilmelidir. Hastanın EKG ve kan basıncı değerlendirilmesi de propranolol başlanılmadan önce yapılması gerekenler arasındadır. Bebeklerde doğru kan basıncı ölçümleri elde etmek zor olduğundan, kan basıncı ölçümü ancak altta yatan kardiyovasküler hastalık şüphesi varsa denenmelidir. Eğer ek bir hastalığı veya deformitesi yoksa MRG, EKO gibi ek görüntülemelere gerek yoktur. Kardiyojenik şok, kronik veya anlamlı sinüs bradikardisi, kronik veya anlamlı hipotansiyon, birinci dereceden büyük kalp bloğu, kalp yetmezliği, bronkospazm veya wheezing hikâyesi, propranolol hipersensitivitesi varlığı ve hastanın düzeltilmiş yaşı beş haftadan küçük olan preterm infant olması propranolol tedavisinin kontrendike olduğu durumlardır. Beş haftalıktan küçük infantlar, düzeltilmiş yaşı beş haftalıktan büyük olan preterm

infantlar, yetersiz sosyal desteği olan herhangi bir yaştaki infant, kardiyovasküler veya respiratuar ek bir sorunu olan tüm infantlar, kan şekeri düzenlenmesinde sorun oluşabilecek durumu olan tüm infantlar oral propranolol başlanacak ise yatırılarak takip edilmelidir (72).

Aileler propranololün ciddi yan etkileri olan hipotansiyon, bradikardi, wheezing ve hipoglisemi açısından bilgilendirilmelidir. Hipogliseminin erken klinik belirtileri; terleme, titreme, irritabilite, siyanoz, yetersiz beslenme, hipotermi ve letarjidir. Terleme hariç bu semptomların hepsi β blokerler tarafından maskelenebilir. Bu yüzden terleme propranolol kullanan hastalarda izlemde en değerli semptomdur (73).

Propranolol tedavisinde tavsiye edilen uygun başlangıç dozu 1 mg/kg/gün 2'ye (veya 3'e) bölünmüş dozdur. Hedef doz 2-3 mg/kg/gün 2'ye (veya 3'e) bölünmüş doza ulaşmaktır. FDA tarafından onaylanan hedef dozu 3 mg/kg/gün'dür. İnfantil hemanjiyomun proliferasyon evresinde tedavi lezyonun kliniğine göre 6-12 ay devam etmelidir. Doz bu sürede kilo durumuna ve hedeflenen doz durumuna göre güncellenmelidir. Rebound büyüme olmaması için doz 2-4 haftada bir azaltılarak kesilmelidir (4). Propranolol tedavisine, gözlem amaçlı olarak hastaların 48 saat hastaneye yatırılarak başlanması önerilmektedir. Tedaviye başladıktan üç ila dört ay sonra genellikle önemli bir yanıt (boyutta azalma veya neredeyse tam çözünürlük) görülmekle birlikte spontan involusyon fazının başladığı döneme kadar tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir.

Propranolol ile tedavi edilen IH'lu çocuklar, yanıt değerlendirmesi ve kilo alımı için doz ayarlaması için bir ila üç aylık aralıklarla takip edilmelidir. Tedavi süresi tipik olarak 6 ila 12 ay arasında değişir, ancak hemanjiyomun büyüklüğüne ve yerine ve tedaviye yanıtı bağlı olarak daha uzun olabilir.

Propranolol tedavisine yanıt alınamaması nadirdir. Bin yüz otuz çocuğun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada sadece 10 (yaklaşık %1) hastanın propranolol dirençli hemanjiyomu olduğu belirtilmiştir. Propranolol rezistansı; oral propranololün 4 hafta 2 mg/kg dozundan yüksek dozlarda, 4 haftadan fazla kullanımından sonra proliferasyon fazında büyümenin durmaması veya postproliferatif fazdan sonra involusyonun olmaması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada propranolole cevap alınamayan 10 çocuktan beşi tedavinin başlangıcında

sekiz aylıktan büyükmüş ve postproliferatif evrede olduğu belirtilmiş. Proliferatif evredeki çocukların üçü tedaviye sistemik kortikosteroid eklenmesi ile hızlı cevap alınmış (74).

Çocukların yaklaşık yüzde 14-25'inde propranolol kesildikten sonra ribaund büyümesi kaydedilmiştir (75-77). Nüks riski ile ilişkili faktörler tam olarak anlaşılammıştır. Dikkat çekici bir şekilde, propranolol tedavisini durdurduktan on ay sonra beta-adrenerjik reseptör agonisti salbutamol uygulamasından sonra bir hastada infantil hemanjiyomda büyüme kaydedilmiştir (78). Ribaund büyümesi olan bazı çocuklar ikinci bir propranolol tedavisine ihtiyaç duyabilir. Topikal beta blokerler, hafif ila orta nüksleri tedavi etmek için kullanılabilir. Bununla birlikte, çoğu durumda hafif nüksler tedavi gerektirmez. Çoğunlukla baş ve boyun bölgesinde bulunan ve 3-12 ay boyunca propranolol ile tedavi edilen 158 hemanjiyomlu çocuğu içeren tek kurumlu bir çalışmada, tedavinin kesilmesinden 15 gün ile 5 ay sonra %25 oranında nüks meydana gelmiştir. Bu çalışmada artmış nüks riski ile ilişkili faktörler arasında segmental dağılım ve hemanjiyom derinliği vardı (77).

2.8.1.2. Diğer Beta Blokerler

Selektif beta bloker olan atenolol; non-selektif beta blokör olan propranolol yerine daha az yan etki görülebilir düşüncesi ile hemanjiyomlarda denenmiştir. Ancak yapılan çalışmalar dar kapsamlıdır. Yapılan küçük bir randomize kontrollü çalışmada atenolol ile propranolol arasında etki ve yan etki açısından anlamlı bir farka rastlanılmamıştır (79). Non-selektif bir beta bloker olan nadolol ile propranolol küçük örneklemlerle bir çalışmada karşılaştırılmış, nadololün daha az yan etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir. Her iki ilacında potansiyel olarak bronkospazm, uyku bozuklukları ve hipoglisemi gibi olumsuz etkilerinin daha düşük olabileceğini düşünülmektedir. Ancak bu bulgular başlangıç niteliğindedir ve daha büyük çalışmalarla doğrulanması gerekir (80).

2.8.1.3. Topikal Beta Blokerler

Hemanjiyomların sistemik propranolol ile başarılı tedavisinin raporları, IH'ların tedavisi için topikal beta bloker tedavisinin araştırılmasına yol açmıştır (81, 82). Topikal beta blokerler, özellikle ebeveynler tedaviyi istiyorsa, gözlem için bir alternatif olarak komplikasyonsuz ve yüzeysel hemanjiyomların tedavisi için kullanılabilir. Topikal beta blokerler ayrıca küçük, ülser hemanjiyomların tedavisinde ve oral propranolol kullanan çocuklarda rebound büyümenin önlenmesinde kullanılabilir. Tedavi dozu olarak %0,5 topikal (oftalmik) timolölü, 6 ila 12 ay boyunca veya stabil iyileşme sağlanana kadar günde iki ila üç kez bir damla şeklinde uygulayabiliriz (83-85).

2.8.1.4. Sistemik Kortikosteroidler

Oral beta blokerler IH tedavisinde kullanılmadan önce; sistemik kortikosteroidler hayatı veya fonksiyonları tehdit eden hemanjiyomların tedavisinde ilk basamak tedavi ajanlarıydı. Kortikosteroidler VEGF sentezini baskırlar ve vaskülojenезisi inhibe ederek etki gösterirler (86).

Sistemik kortikosteroidler halen havayolu obstrüksiyonu, difüz karaciğer hemanjiyomu olduğu durumlarda beta blokerlerle kombine veya beta bloker tedavisi kontrendike olduğu durumlarda kullanılmaktadırlar. Propranolol ile prednizolonun karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada; iki ilacında etkilerinin benzer olduğu, kortikosteroidlerin daha hızlı etki ettiği, ancak propranolölün daha az yan etki profili ile daha iyi tolere edildiği belirtilmiştir (87).

En sık görülen yan etki cushingoid yüz görünümüdür, tedaviden 1-2 ay sonra görülmeye başlar. Tedavinin ilk iki ayında infantların üçte birinde kişilik değişiklikleri (depresif duygu durumu, ajitasyon, uykusuzluk, huzursuzluk) ortaya çıkabilir. Kollajen sentezinin geçici inhibisyonuna bağlı büyüme gecikmesi görülebilir. Ancak bu yan etki ilaç kesimi sonrasında azalır ve çocuklar neredeyse normal büyüme eğrilerini yakalarlar. İnfantların yaklaşık %20'sinde gastrik rahatsızlık meydana gelir. Çocuklarda kortikosteroidlerin ciddi yan etkileri olan femur başının aseptik nekrozu, hipertansiyon, osteoporoz ve katarakt çok nadir görülür (88).

Prednizolonun başlangıç dozu genellikle 2-3 mg/kg/gün iken, bazı klinisyenler 5-6 mg/kg/gün gibi yüksek dozlar tavsiye etmektedir. Adrenal supresyonu en aza indirmek için sabah tek bir doz tercih edilir. Genellikle ilk birkaç hafta içinde tedaviye yanıt (regresyon ile veya regresyon olmadan stabilizasyon) görülür (46, 89). Tedaviye; endikasyonlara, yanıtı ve çocuğun başlama yaşına bağlı olarak genellikle birkaç ay veya daha fazla devam edilir. Rebound proliferasyondan kaçınmak için doz azaltılarak kesilir (18).

Sistemik kortikosteroid alan infantlarda ciddi infeksiyonlar nadir olarak görülsede pneumocystis jirovecci pnömonisi sıklığı arttığı için bazı klinisyenler trimetoprim sulfametaksazol profilaksisi önermektedir. İki haftadan fazla >20 mg/gün veya 10 kg'dan küçük infantlarda 2 mg/kg/günden fazla prednizolon kullanımında canlı virüs aşılarının uygulanmaması önerilmektedir. Bu aşuların uygulanması tedavi bitimini takiben dört hafta sonrasına ertelenmelidir. Ayrıca preterm infantlarda kortikosteroid kullanımı ile nörotoksisite arttığı bildirilse de term infantlarda benzer etkinin görüldüğüne dair veri yoktur. Difteri ve tetanoz için aşılama bazı hastalarda sistemik kortikosteroid tedavisi sırasında uygulandığında etkili olmayabilir (90, 91).

Suprafizyolojik dozlarda kortikosteroid kullanımı hipotalomik-pituitier-adrenal aksı etkileyebilir. İnfantil hemanjiyomu için steroid tedavisi alan hastalarda; medikal veya cerrahi operasyon gerektiğinde 'stres dozu' steroid uygulanması gerekebilir (92).

2.8.1.5. Topikal ve İntralezyonel Kortikosteroidler

Beta blokerlerin kullanımından önce lokalize infantil hemanjiyomların tedavisinde intralezyonel ve topikal kortikosteroidler sıkça kullanılırdı (93). Rekürren ülser olan minör infantil hemanjiyomlarda topikal kortikosteroidler yardımcı olabilir. Küçük, lokalize, derin hemanjiyomlarda triamsinolon asetonitin 10-40 mg/ml kullanımı sınırlıdır (94). Bireysel kullanım dozu 3 mg/kg'ı geçmemelidir. Genellikle cevap iki hafta içinde ortaya çıkmaya başlar (42). Bazen dört haftalık aralıklarla uygulanan seri enjeksiyonlara ihtiyaç duyulur. Yan etki olarak ciltte atrofi oluşabilir, lokalize kullanım olsa da sistemik olarak absorbe olup adrenal supresyon yapma olasılığı da bulunmaktadır (95-97).

2.8.1.6. İmiquimod

Antianjiojenik ve proapoptotik özellikleri olan topikal immün cevap düzenleyicisidir (98). İnfantil hemanjiyomlarda kullanımına dair yapılmış randomize kontrollü bir çalışma yoktur. Yapılan Faz II bir çalışmada; İH'u olan çocukların tedavisinde, 16 hafta boyunca haftada yedi defaya kadar uygulanan imiquimodun genellikle iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Tedavi ile lezyonda iyileşmenin özellikle lezyonun renginde olup, boyutunda olmadığı belirtilmiştir (62).

2.8.1.7. Vinkristin

Vinkristin çocukluk çağı neoplazmlarında kullanılan kemoterapötik bir ajandır. Mitoz sırasında mikrotübül formasyonunu inhibe eder, tümör ve endotel hücrelerinin apoptozisini indükler (99). Genellikle merkezi bir venöz kateter ile uygulanır. Uygulaması genellikle bir pediatrik hematolog/onkolog tarafından denetlenir. Vinkristin bebekler için 0,05 mg/kg ile 0,025 mg/kg haftalık dozda <10 kg ve >10 kg olanlar için 1,0-1,5 mg/kg dan haftalık dozda iki ay boyunca verilir (100). Kaposiform hemanjioendotelyoma ve tufted hemanjiyoma ile ilişkili Kasabach-Meritt sendromunun tedavisinde kullanılır. Propranolol ve kortikosteroidlere dirençli hayatı tehdit eden infantil hemanjiyomlarda tedavide kullanılabilir. Vinkristin toksisitesi periferik nöropati, konstipasyon, çene ağrısı, derin tendon reflekslerinde kayıp ve anemiyi içerir (99, 101).

2.8.1.8. İnterferon alfa

Güçlü bir anjiyogenez inhibitörü olan interferon alfa, kortikosteroidlere cevap vermeyen agresif infantil hemanjiyomlar için alternatif bir tedavi olarak kullanılmaktadır (102, 103). İnterferon alfa 3 milyon U/m²/gün dozunda kullanılır. Uygulama ve tedaviye yanıt arasındaki süre birkaç hafta ile birkaç ay arasında değişmektedir (17, 23). Genellikle geçici yan etkileri ateş, sinirlilik, nötropeni ve karaciğer enzim anormalliklerini içerir. İnterferon alfanın en endişe verici yan etkisi,

spastik dipleji dahil olmak üzere ciddi nörotoksitedir. Bu olumsuz etki nedeniyle, interferon alfa IH'ların tedavisinde nadiren kullanılır (46).

2.8.1.9. Rapamisin (Sirolimus)

Hücre büyümesi ve proliferasyonunda önemli rol oynayan mammalian target of rapamisin (mTOR) sinyal yolağını inhibe eder (104). Kasabach-Meritt fenomeni ile alakalı kaposiform hemanjioendotelyoma gibi kompleks vasküler anomalilerde kullanılabilir. Rapamisin tedavisinin PHACE sendromu olan konvansiyonel tedavilere dirençli bir çocukta başarılı olduğuna dair bir vaka raporu bulunmaktadır. Rapamisinin tedavi ile oluşabilecek yan etkileri; mukozit, hiperlipidemi, başağrısı, hepatotoksisite ve nötropenidir (105).

2.9.2. Cerrahi Tedavi

Cerrahi tedavi genellikle involusyona uğramış lezyonlarda, fibröz yağ dokusu ve kalan deri parçasını ortadan kaldırmak için uygulanır (46, 106). Proliferatif fazda cerrahi eksizyon; fonksiyonu tehdit eden hemanjiyomlarda (ilaç tedavisine cevapsız görüşü engelleyen perioküler lezyon, yemeyi ve konuşmayı engelleyen dudak lezyonu) veya ilaç tedavisinin hastaya büyük risk getirebileceği durumlarda uygulanabilir. Rezeksiyonu kaçınılmaz olabilecek pedinküle lezyonlar ve konservatif tedaviye yanıtız, küçük kalıcı ülser lezyonlar erken cerrahi müdahaleden yarar görebilir (107).

2.9.3. Lazer Tedavisi

Lazer tedavisinin penetrasyonunun derinliği sadece 1,2 mm olması sebebiyle derin tutulumu olan yüzeysel hemanjiyomları etkilemesi beklenmez. İnfantil hemanjiyomların tedavisinde lazerin en çok kabul gören kullanımı ülserasyon, girişim sonrası eritem ve/veya telenjektazi tedavidir (108). Proliferatif fazın başlangıcında küçük, ince, yüzeysel hemanjiyomlar lazer için uygun adaylar olduğu

konusu tartişmalıdır (109). Klinik kullanımda lazerin parametrelerinde; dalga boyu: 585 ila 595 nm arasında, doz: 5 - 7,5 j/cm², Spot büyüklüğü: 5 ila 12 mm olarak kullanılır. En sık görülen komplikasyonlar atrofik skar oluşumu, geçici lokal şişme, hiperpigmentasyon ve hipopigmentasyondur (110).

2.9.4. Embolizasyon Tedavisi

İnfantil hemanjiyomda embolizasyon tedavisinin başarılı olması için özellikle beslenmesi tek damardan olan hemanjiomlar tercih edilir (111). Tedavi endikasyonu olarak Kasabach-Meritt sendromu, intraoral ve intranazal yer tutan vakalar, propranolol tedavisine cevapsız hemanjiyomlar, yüksek debili kalp yetmezliğı ile giden hemanjiyomlar, büyük ve semptomatik karaciğer hemanjiyomu ve ciddi kanama ile seyreden hayati tehlike yaratan ülsere vakalar sayılabilir (112). Embolizasyonda kullanılan maddeler doku yapıştırıcısı, polivinil alkol, otolog kan pıhtısı ve jelatin olarak sayılabilir (113).

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışma Grubu Yer ve Zamanı

Bu çalışma Ekim 2017- Eylül 2019 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalı'nda gerçekleştirilmiştir. Çalışma daha önceden tedavi uygulanmamış, klinik olarak hemanjiom tanısı alan ve takibe alınan bir ay ile 18 yaş arasındaki 100 hastanın dosyalarının retrospektif olarak taranması yoluyla yapılmıştır. Hastaların tıbbi bilgilerine; pediatrik onkoloji takip ve arşiv dosyalarının yanı sıra bilgisayar sisteminden ulaşılmıştır.

3.2. Çalışma Kabul Kriterleri

- Lezyonları infantil hemanjiyom tanımına uymak.
- Başvuru sırasında yaşı bir ay ile 18 yaş arasında olmak.
- İnfantil hemanjiyom nedeni ile tedavi başlanmış hastalar arasında olmak.
- Tanı, izlem ve tedavisi Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında yapılan ve tedavi kesiminden sonra en az üç ay süreyle izlenen hastalardan olmak.

Kriterlerin tamamını karşılayan hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.3. Çalışma Dışı Bırakılma Kriterleri

- İnfantil hemanjiyom dışı tanı almış olmak.
- Dosyasında tanı ve tedavi ile ilgili bilgileri eksik olmak.
- Tedavi başlanan hastalarda tedavi kesiminden sonraki üç aylık periyodu tamamlamamış olmak.

Kriterlerin bir tanesini karşılayan hastalar çalışmaya alınmamıştır.

3.4. Çalışma Yöntemi ve Etik Kurul

Bu çalışma retrospektif bir çalışmadır ve Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Yerel Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve onaylanmıştır (Karar no: 70632468-050.01.04).

3.5. Veri Toplama

Bu çalışmada hastalar cinsiyet, lezyonların tanı alma yaşı, lezyonun yerleşim yeri, boyutları, lezyon sayısı, lezyon tipi açısından değerlendirildi. Öyküde hastanın doğum haftası, doğum ağırlığı ve gelişen komplikasyon sorgulandı.

Lezyonların tanı alma yaşı 0-3 ay, 3-6 ay, 6-12 ay, 12 ay-2 yaş ve 2 yaş ve üzeri olarak beş grupta incelendi. Bir ay ve 18 yaş arasındaki hastaların lezyonları infantil hemanjiyom açısından değerlendirildi. Doğum sırasında veya sonrasında ilk olarak farkedilen ve izlemde giderek boyutları artan lezyonlar için infantil hemanjiyom tanımlaması yapıldı.

Lezyonun yerleşim yeri baş-boyun ve baş-boyun dışı bölgeler olmak üzere iki grupta incelendi. Multipl lezyonu olan hastalarda en büyük lezyonun yeri primer alan olarak kabul edildi. Lezyon boyutları 2 cm den küçük lezyonlar, 2-5 cm arasında olanlar ve 5 cm den büyük olanlar şeklinde üç grupta incelendi.

Lezyon sayısı olarak tek lezyonu olanlar, 2-5 adet lezyonu olanlar ve 5 ten fazla lezyonu olanlar olarak gruplandırılarak incelendi.

Lezyonun tipi yüzeysel, derin ve kombine olmak üzere üç grupta incelendi. Hem yüzeysel hem de derin komponenti olan lezyonlar kombine lezyon olarak kabul edildi.

Öyküde doğum haftası, doğum ağırlığı ve gelişen komplikasyon sorgulandı. Doğum haftası değerlendirilirken; 38 gestasyon haftasının altında doğanlar preterm, 38 gestasyon haftası ve üzerinde doğanlar ise term olarak kabul edildi. Doğum haftasından bağımsız olarak doğum ağırlığı; 2500 gram altında doğanlar düşük doğum ağırlıklı, 2500 gram ve üzerinde doğanlar ise normal doğum ağırlıklı olarak kabul edildi.

Hastalara fizik muayene bulguları ve lezyonun gelişim ve klinik özellikleri dikkate alınarak infantil hemanjiyom tanısı konuldu.

İnfantil hemanjiyomun kendini sınırlayıcı ve spontan gerileme özelliği olduğundan dolayı başlangıçta beklenip takip etmek daha doğru olacağından hastalarımızın bir kısmına tedavi verilmemiştir, sadece izlem yapılmıştır. Hastalarımızdan hayatı tehdit edici bulgusu olan, 2 cm'den büyük lezyonu olan, komplikasyona neden olan lezyonlarda (Kanama riski olan ağız içinde, dudakta veya anal bölgede yer alan lezyonlar, görme kusuru yaratacak perioküler lezyonlar, beslenme sorunu yaratacak ağız içi ve dudakta lokalize lezyonlar, iç organlarda bası yapabilme ihtimali olan lezyonlar), komplikasyona neden olmayıp kozmetik soruna yol açan lezyonlarda (Bulunduğu yer nedeniyle ileride hastanın sosyal yaşamını etkileyecek kalıcı skar dokusu oluşturma ihtimali olan lezyonlar ve hasta veya ebeveynlerinin endişesine sebep olabilecek lezyonlar) tedaviye başlama endikasyonlarımız olarak belirlendi.

Pediyatrik onkoloji bölümümüzde IH tedavisinde topikal bir beta blokör olan timosol damla, non-selektif bir beta blokör olan propranolol ve sistemik kortikosteroid olan prednol kullanıldı. İnfantil hemanjiyom tedavisinde hangi ilacın kullanılacağına lezyonun boyutuna, yerleşim yerine, tipine, gelişen yâda gelişme ihtimali olan komplikasyona göre karar verildi. Bu tedavi şekillerinden pediyatrik onkoloji bölümünde en sık kullandığımız ilaç non-selektif bir beta blokör olan propranololdür.

Propranolol tedavisi başlanmadan önce her hastaya sistemik muayene yapıldı, vitallerine bakıldı özellikle kan basınçları değerlendirildi. Hastalara kardiyak değerlendirmede ilk olarak kardiyak ritim bakılması amacıyla EKG çekildi, sonrasında tedavi başlanacak tüm hastalar çocuk kardiyoloji tarafından EKO ile değerlendirilme yapıldı. Tedaviye başlamadan önce tüm hastalardan tam kan sayımı, üre, kreatinin, elektrolitler, karaciğer fonksiyon testleri gönderilerek sonuçları değerlendirildi. Hastalar tedavi başlanması için pediyatrik onkoloji servisinde 2-3 gün yatırılarak izlendi. Tedavi başlanan hastalara hipoglisemi ve bradikardi riski açısından pediyatrik onkoloji servisinde kardiyak monitorizasyon ve düzenli kan şekeri, vital takibi yapıldı.

Propranolol dozu ilk gün 1 mg/kg/gün (günde iki dozda) olacak şekilde başlandı, ikinci gün 2 mg/kg/gün e çıkıldı. Prematüre doğum öyküsü veya komorbiditesi olan hastalara propranolol dozu ilk gün 0,5 mg/kg/gün (günde iki dozda) olacak şekilde başlandı, ikinci gün 1 mg/kg/gün e çıkıldı.

Hastaların ailelerine propranolol ilaç dozunun hazırlaması ile ilgili eğitim verildi. Hastaların aileleri olası semptomatik hipoglisemi, hipotansiyon ve bradikardi konusunda bilgilendirildi ve dolaşım bozukluğu, letarji, bilinç bozukluğu, beslenme bozukluğu, solunumsal anormallikler konusunda eğitildiler. Hastalar tedavinin 15. gününde, 1. ayında, 3. ayında, 6. ayında, 9. ayında ve 12. ayında pediatrik onkoloji polikliniğine kontrole çağırıldı. Her poliklinik kontrolünde hastanın kilosuna göre doz ayarlaması yapıldı.

Pediatrik onkoloji bölümümüzde IH tedavisinde kullanılan diğer iki ilaçtan topikal bir beta blokör olan timosol damla günde iki kez, iki damla olarak lezyonun üzerine damlatılması şeklinde tedavide kullanıldı. Kullandığımız 2. ilaç ise sistemik kortikosteroid olan prednoldü. Prednol dozu 2 mg/kg/gün (günde tek dozda, sabahları ve maksimum günlük 60 mg) olarak başlandı, hastanın kilosuna göre dozu ayarlandı. Depresif duyu durumu, ajitasyon, uykusuzluk, huzursuzluk, cushingoid yüz görünümü, femur başının aseptik nekrozu, hipertansiyon, osteoporoz ve katarakt gibi yan etkilerin gelişimi açısından hastalar yakından takip edildi. Prednol kullanımına bağlı yan etki gelişiminde ilaç azaltılarak kesildi.

İnfanıl hemanjiyom tedavisinde lezyonlardaki iyileşme belirtileri hastaların pediatrik onkoloji poliklinik kontrolü sırasında yapılan ölçümler ve fotoğraf çekimleri ile değerlendirildi. Tedavi yanıtlarında %50-100 iyileşme varlığı iyileşen lezyon, %50 ve altında küçülme varlığı ve tedavi ile boyut ve renk değişikliği olmayan hastalar stabil lezyon ve tedavi kesildikten sonra tekrar büyüme görülen vakalar rekürren lezyon olarak kabul edildi. Tedaviye yanıtlar değerlendirilirken tedaviye başlama yaşı, tedavide kullanılan ilaç ve tedavi süreleri incelendi. Tedaviye başlama yaşı için 6 ay ve altı, 6 ay-2 yaş arası ve 2 yaş üstü grupları belirlenirken verilen tedavinin süresi ise 6 ay altı süre tedavi alanlar ve 6-12 ay arası tedavi alanlar olarak gruplandı.

Hastalar ilk kontrole tedavi başladıktan iki hafta sonra çağırıldı. Takip sıklığı tedavinin 15. gününde, 1. ayında, 3. ayında, 6. ayında, 9. ayında ve 12. ayında olarak öngörülse de komplikasyon ve tedavi uyumuna göre farklılıklar gösterdi. Pediatrik onkoloji poliklinik kontrollerinde hastaların fizik muayenesi, EKG si ve ilaca bağlı komplikasyonlar değerlendirilirken hastanın tartısına göre doz ayarlaması yapıldı. Yüzeysel hemanjiyomların boyutları her kontrolde ölçüldü, renk değişimi not edildi. Derin hemanjiyomların boyutları fizik muayene ve/veya USG ile değerlendirildi, kıvamındaki değişiklikler not edildi. Visseral organlardaki lezyonlar için kontrol ile görüntüleme sıklığı; lezyonun özellikleri, tedavi yanıtı ve komplikasyonların durumuna göre belirlendi.

Tedavide kullanılan ilaçlar; timosol damla, propranolol ve prednol hastanın kişisel klinik yanıtına göre sonlandırıldı. İlacın Sonlandırma aşamasında iki hafta içinde ilaç dozu önce yarıya indirildi sonrasındaki iki haftada tekrar doz yarıya indirilerek ilaç kesildi. Böylelikle infantil hemanjiyom tedavisi yavaş yavaş azaltılarak bir ayda kesildi.

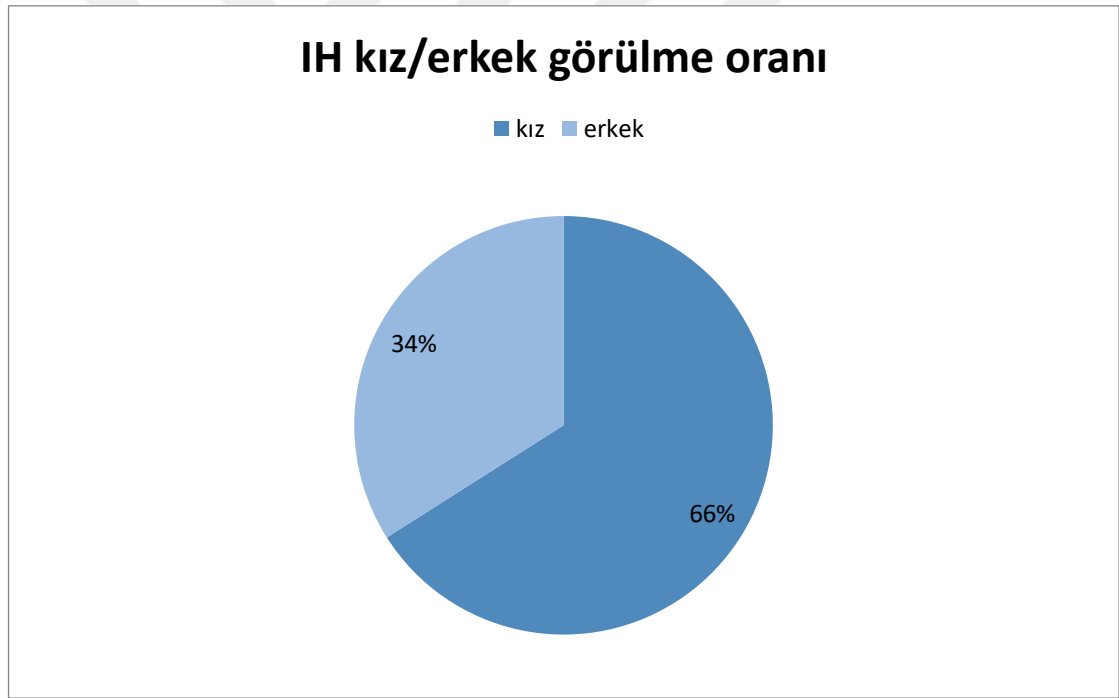
3.6. İstatistiksel Değerlendirme

Veriler SPSS statistics 21 paket programı ile analiz edildi. Kategorik veriler için frekans ve yüzdeleri kullanıldı. Sayısal değerler için dağılım normal ise ortalama ve standart sapma, dağılım normal değilse ortanca değeri ile minimum ve maksimum değerler verildi. Kolmogorov Smirnov testi ile verilerin normal dağılıma uygunluğu değerlendirildi. Parametreler arasındaki ilişkiler Ki kare analizi ile değerlendirildi. $P < 0.05$ istatistik olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda Ekim 2017- Eylül 2019 tarihleri arasında infantil hemanjiyom tanısı alan ve çalışma grubuna dahil edilme kriterlerine uyan 100 hasta kabul edildi. Hastaların kayıtlarına Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Poliklinik dosyalarından ulaşıldı.

İnfantil hemanjiyom tanısı ile takip ve tedavi edilen 100 olgunun 66'sı (%66) kız, 34'ü (%34) erkekti (Şekil 2). Çalışmamızda kız/erkek oranı 1,9/1 olarak bulundu.



Şekil 2: IH hastalarımızda kız/erkek görülme oranı

Hastaların klinik özellikleri tablo 5'te görülmektedir. Olguların 35'inde (%35) tanı alma yaşı 0-3 ay, 28'inde (%28) tanı alma yaşı 3-6 ay, 23'ünde (%23) tanı alma yaşı 6-12 ay, 8'inde (%8) tanı alma yaşı 12 ay-2 yaş ve 6'sında (%6) tanı alma yaşı 2 yaş ve üzeri olarak bulundu. Çalışmaya aldığımız hasta grubumuzun 61 tanesinde (%61) baş-boyunda lokalize IH saptanırken, geriye kalan 39 tanesinde (%39) baş-boyun dışı yerleşim yerinde lokalizasyon tespit edildi.

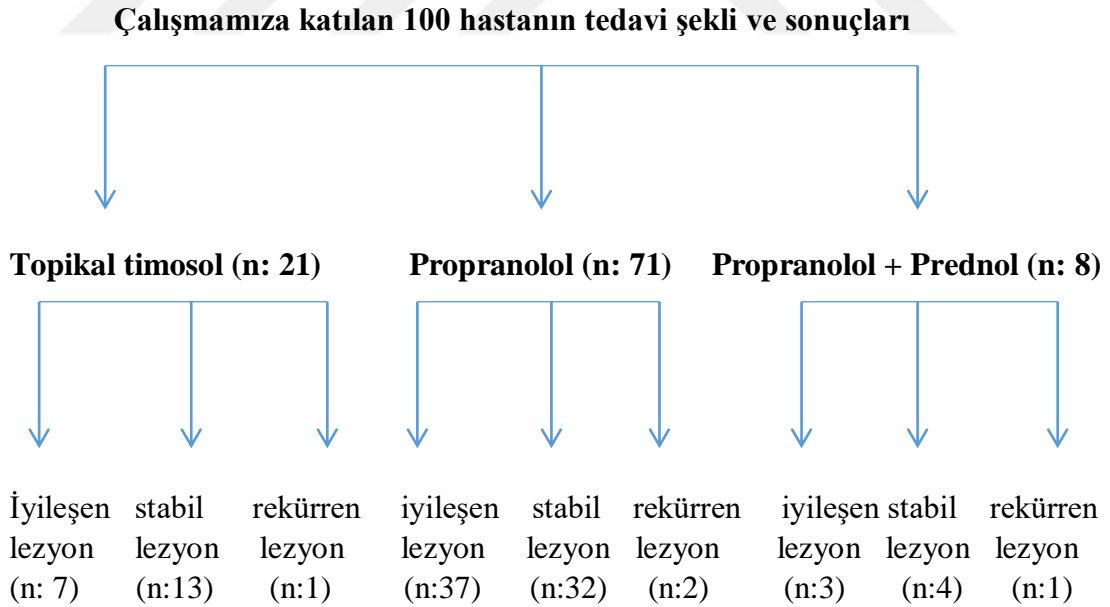
İnfanıl hemanjiyomları boyutlarına göre sınıflandırdığımızda 45'i (%45) 2 cm altında, 42'si (%42) 2-5 cm arasında ve diğer 13'ü (%13) ise 5 cm üzerinde saptandı. Lezyon tipine göre değerlendirildiğinde 78 hastada (%78) yüzeysel lezyon, 4 hastada (%4) derin lezyon ve 18 hastada (%18) kombine lezyon (yüzeysel ve derin lezyon birlikte) olarak tespit edildi. Hastalarımız lezyon sayısına göre sınıflandırıldığında 68 hastada (%68) lezyon tek iken, 32 hastada (%32) 2-5 adet lezyon vardı. Çalışmamızda beşten fazla sayıda IH'u bulunan hasta saptanmadı.

Hastalar doğum haftalarına göre değerlendirildiğinde 31 hastanın (%31) 38 gestasyon haftasından daha küçük doğduğu ve preterm kabul edildiği; 69 hastanın da (%69) 38 gestasyon haftası ve üzerinde doğmuş olup term kabul edildiği saptandı. Doğum kilosu 2500 gr'ın altında ölçülüp düşük doğum ağırlıklı olarak kabul edilen 20 hasta olup (%20) geriye kalan 80 hastada (%80) 2500 gram ve üzeri doğmuş ve normal doğum ağırlıklı olarak kabul edilmiştir.

Tablo 5: IH Hastalarımızın Demografik Verileri ve Lezyon Özellikleri (n:100)

	n (%)
Tanı alma yaşı	
0-3 ay	35 (%35)
3-6 ay	28 (%28)
6-12 ay	23 (%23)
12 ay-2 yaş	8 (%8)
2 yaş ve üzeri	6 (%6)
Lokalizasyon	
Baş- boyun	61 (%61)
Baş- boyun dışı	39 (%39)
Boyut	
< 2 cm	45 (%45)
2-5 cm	42 (%42)
> 5 cm	13 (%13)
Lezyon tipi	
Yüzeyel	78 (%78)
Derin	4 (%4)
Kombine	18 (%18)
Lezyon sayısı	
Tek	68 (%68)
2-5 adet	32 (%32)
5'ten fazla	0 (%0)
Doğum haftalarına göre	
< 38 gestasyon haftasından	31 (%31)
≥ 38 gestasyon haftasından	69 (%69)
Doğum kilosu	
< 2500 gr	20 (%20)
≥ 2500 gr	80 (%80)

Çalışmamızda tedavide 21 hastada (%21) topikal ilaç tedavisi timosol damla (2x2 damla), 71 hastada (%71) oral ilaç tedavisi propranolol (2 mg/kg/gün) ve 8 hastada (%8) oral ilaç tedavisi olarak propranolol (2 mg/kg/gün) ile birlikte prednol (2 mg/kg/gün) kullanıldı. Tedavide topikal ilaç olarak timosol damla kullanılan 21 hastanın 7'sinde (%33) iyileşen lezyon (>%50-100 yanıt), 13'ünde (%62) stabil lezyon (%50 ve altında yanıt), 1'inde de (%5) rekürren lezyon (tedavi kesildikten sonra tekrar büyüme görülen vakalar) olduğu; propranolol kullanılan 71 hastanın 37'sinde (%52) iyileşen lezyon (>%50-100 yanıt), 32'sinde (%45) stabil lezyon (%50 ve altında yanıt), 2'sinde de (%3) rekürren lezyon (tedavi kesildikten sonra tekrar büyüme görülen vakalar) olduğu bulundu ve tedavide propranolol ile birlikte prednol kullanılan 8 hastanın 3'ünde (%38) iyileşen lezyon (>%50-100 yanıt), 4'ünde (%50) stabil lezyon (%50 ve altında yanıt), 1'inde de (%12) rekürren lezyon (tedavi kesildikten sonra tekrar büyüme görülen vakalar) olduğu saptandı. Şekil 3'te İH hastalarımızın tedavi şekli ve sonuçları özetlenmiştir.



Şekil 3: İH hastalarımızın tedavi şekli ve sonuçları

Tedavi uygulanan hastalarda tedavi süreleri 3 kategoride; 0-6 ay tedavi alan hasta (%22, n=22), 6 ay-1 yıl tedavi alan hasta (%69, n=69), 1 yıldan uzun tedavi alan hasta (%9, n=9) olarak sınıflandırıldı. Tedaviye başlama yaşı olarak 6 ayın altında tedavi başlanan 61 hasta (%61), 6 ay-2 yaş arası 32 hasta (%32) ve 2 yaş ve üzerinde ise 7 hasta (%7) tespit edildi. Hastaların çocuk onkoloji polikliniğimize başvuru sebepleri incelendiğinde infantil hemanjiyoma bağlı gelişen beş komplikasyonun bu sebepleri oluşturduğu tespit edildi. Bu komplikasyonlar ülserasyon, kanama, hızlı büyüme, kozmetik sebepler ve iç organ yerleşiminden oluşuyordu. Tedavi başlanan 60 hastada (%60) başvuru sebebi kozmetik sebepler, 31 hastada (%31) başvuru sebebi hızlı büyüme, 5 hastada (%5) başvuru sebebi kanama, 3 hastada (%3) başvuru sebebi iç organ yerleşimi ve 1 hastada (%1) başvuru sebebi ülserasyon olarak saptandı.

Tablo 6'da İH hastalarımızın özellikleri ve tedaviye yanıt verileri özetlenmiştir. Çalışmamızda erkek hastaların 19'unda (%56) iyileşen lezyon, 15'inde (%44) stabil lezyon saptanırken rekürren lezyon hiç saptanmadı. Kız hastaların 28'inde (%42) iyileşen lezyon, 34'ünde (%52) stabil lezyon, 4'ünde (%6) rekürren lezyon saptandı. Kız ve erkek hastaların tedaviye yanıtları karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark tespit edilmedi. (p:0,107). Doğum kilosu 2500 gram altında doğan 11 (%55) hastada iyileşen lezyon, 9 (%45) hastada stabil lezyon saptanırken rekürren lezyon hiç saptanmadı. Doğum kilosu 2500 gram ve üzerinde doğan 36 (%45) hastada iyileşen lezyon, 40 (%50) hastada stabil lezyon, 4 (%5) hastada rekürren lezyon saptandı. Çalışmamızda doğum kilosuna göre hastaların tedaviye verdikleri yanıtlar değerlendirildiğinde doğum kilosu 2500 gram altında doğanlar ile 2500 gram ve üzerinde doğanlar arasında tedavi cevabı olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,295). Gestasyonel özellikler ve doğum haftası ile tedavi yanıtı karşılaştırıldığında preterm doğan 16 (%52) hastada iyileşen lezyon, 14 (%45) hastada stabil lezyon, 1 (%3) hastada rekürren lezyon tespit edildi. Term olarak doğan 31 (%45) hastada iyileşen lezyon, 35 (%51) hastada stabil lezyon, 3 (%4) hastada rekürren lezyon tespit edildi. Preterm ile term doğan hastalar arasında tedavi yanıtı bakımından anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,529). Hastaların tanı alma yaşı ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki karşılaştırıldığında 0-3 ay arası tanı alan 16 (%46) hastada iyileşen lezyon, 18 (%51) hastada stabil lezyon, 1 (%3) hastada rekürren lezyon; 3-6 ay arası tanı alan 16 (%57) hastada iyileşen lezyon, 11 (%39) hastada

stabil lezyon, 1 (%4) hastada rekürren lezyon; 6-12 ay arası tanı alan 12 (%52) hastada iyileşen lezyon, 10 (%43) hastada stabil lezyon, 1 (%5) hastada rekürren lezyon; 12 ay-2 yaş arası tanı alan 2 (%25) hastada iyileşen lezyon, 5 (%63) hastada stabil lezyon, 1 (%12) hastada rekürren lezyon; 2 yaş ve üzeri tanı alan 1 (%17) hastada iyileşen lezyon, 5 (%83) hastada stabil lezyon saptanırken rekürren lezyon hiç saptanmadı. Hastanın lezyon tanı alma yaşı ile tedavi cevabı arasında anlamlı bir fark tespit edilmedi (p:0,211). Lezyon sayıları ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki karşılaştırıldığında tek lezyonu olan 34 (%50) hastada iyileşen lezyon, 31 (%46) hastada stabil lezyon, 3 (%4) hastada rekürren lezyon; 2-5 lezyonu olan 13 (%40) hastada iyileşen lezyon, 18 (%56) hastada stabil lezyon, 1 (%4) hastada rekürren lezyon tespit edildi. Hastadaki lezyon sayısı ile hastaların tedaviye yanıt durumları karşılaştırıldığında arada anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,510). Tedaviye başlama yaşı ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki karşılaştırıldığında 6 ay altında tedaviye başlanan 31 (%51) hastada iyileşen lezyon, 28 (%46) hastada stabil lezyon, 2 (%3) hastada rekürren lezyon; 6 ay-2 yaş arasında tedaviye başlanan 14 (%44) hastada iyileşen lezyon, 16 (%50) hastada stabil lezyon, 2 (%6) hastada rekürren lezyon; 2 yaş ve üzeri tedaviye başlanan 2 (%29) hastada iyileşen lezyon, 5 (%71) hastada stabil lezyon saptanırken rekürren lezyon saptanmadı. Hastalardan 6 ayın altında, 6 ay-2 yaş ve 2 yaş ve üzerinde tedaviye başlananlar arasında tedavi yanıtı bakımından aralarında anlamlı fark görülmedi (p:0,290). Lezyon yerleşim yeri ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki karşılaştırıldığında baş boyun bölgesinde yerleşim gösteren lezyonu olan 34 (%56) hastada iyileşen lezyon, 26 (%42) hastada stabil lezyon, 1 (%2) hastada rekürren lezyon saptandı; baş boyun dışı yerleşim gösteren lezyonu olan 13 (%33) hastada iyileşen lezyon, 23 (%59) hastada stabil lezyon, 3 (%4) hastada rekürren lezyon saptandı. Tedavi etkinliği ile lezyonun yerleşim yeri karşılaştırıldığında baş boyun bölgesinde olan ve baş boyun dışı bölgelerdeki lezyonların tedaviye yanıtları arasında anlamlı fark saptandı (p:0,015). Baş boyun bölgesinde yerleşimli olan lezyonların tedaviye yanıtının baş boyun bölgesi dışında yerleşimli olanlara göre daha iyi olduğu tespit edildi. Lezyon tipi ile tedavi yanıtı arasındaki ilişki karşılaştırıldığında yüzeysel lezyonu olan 41 (%53) hastada iyileşen lezyon, 33 (%42) hastada stabil lezyon, 4 (%5) hastada rekürren lezyon saptandı; derin lezyonu olan 1 (%25) hastada iyileşen lezyon, 3 (%75) hastada stabil lezyon saptanırken rekürren lezyon saptanmadı; kombine lezyonu olan 5 (%38) hastada iyileşen lezyon, 13 (%62) hastada stabil lezyon saptanırken rekürren lezyon

saptanmadı. Hastanın lezyon tipi ile tedavi cevabı arasındaki ilişki karşılaştırıldığında lezyonu yüzeysel, derin veya kombine olan hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmadı (p:0,162).

Tablo 6: IH Hastalarımızın Özellikleri ve Tedaviye Yanıt Verileri

Özellik	İyileşen lezyon	Stabil lezyon	Rekürren lezyon	P değeri
Cinsiyet				0,107
Erkek	19	15	0	
Kız	28	34	4	
Doğum ağırlığı				0,295
< 2500 gr	11	9	0	
≥ 2500 gr	36	40	4	
Gestasyon yaşı				0,529
Preterm	16	14	1	
Term	31	35	3	
Tanı alma yaşı				0,211
0-3 ay	16	18	1	
3-6 ay	16	11	1	
6-12 ay	12	10	1	
12 ay- 2 yaş	2	5	1	
2 yaş ve üzeri	1	5	0	
Lezyon sayısı				0,510
Tek lezyon	34	31	3	
2-5 lezyon	13	18	1	
Yerleşim yeri				0,015
Baş boyun	34	26	1	
Baş boyun dışı	13	23	3	
Lezyon tipi				0,162
Yüzeysel	41	33	4	
Derin	1	3	0	
Kombine	5	13	0	
Tedaviye başlama yaşı				0,290
6 ay altı	31	28	2	
6 ay- 2 yaş	14	16	2	
2 yaş ve üzeri	2	5	0	

5. TARTIŞMA

İnfantil hemanjiyomlar bebeklik ve çocukluk çağında en sık görülen vasküler tümörlerdir. Gerçek insidansı bilinmemekle birlikte görülme sıklığının %4-10 arasında olduğu tahmin edilmektedir. İnfantil hemanjiom hayatın ilk beş ayında hızlı bir proliferasyon (büyüme) fazından sonra involusyon (küçülme) dönemine girer. Vücudun her hangi bir bölgesinde gelişebilmesine rağmen çoğunlukla baş-boyun bölgesinde görülmektedir. Özellikle kulak çevresi, burun ucu, dudak çevresi, subglottik ve trakeal lezyonlar obstrüksiyonlara neden olurken, periorbital bölgede olanlar optik sinir basısına, görme sorunlarına ve göz kapağı hareketlerinde kısıtlılığa yol açabilmektedirler. Ayrıca bazı lezyon tiplerinde masif kanama ve enfeksiyon gibi ciddi komplikasyonlar gelişebilmekte ve küçülme sonrası kalıcı skar dokusu kalabilmektedir. Bu sebeplerden dolayı tanı konması ve tedavi başlanması gerekli olan bir hastalıktır (114).

Bizim çalışmamızda çocukluk çağında IH tanısı konan vakaların dosyaları geriye dönük olarak incelenmiş olup hastaların başvuru yaşı ve sebepleri, lezyonların sayısı ve boyutu, lezyon tipleri, yerleşim yerleri, tedavileri, takip süreleri ve tedavi sonuçları değerlendirildi.

Literatüre bakıldığında IH'un kızlarda erkeklere göre ortalama olarak 1,4-3 kat fazla görüldüğü bildirilmiştir (115). İnfantil hemanjiom hastalarında cinsiyet dağılımı, Shah ve ark. (75) çalışmasında %77 kız - %23 erkek, Ataş E ve ark. (116) çalışmasında %57 kız - %43 erkek, Chiller ve ark. (24) çalışmasında %79 kız - %21 erkek, Achauer ve ark. (117) çalışmasında %70,6 kız - %29,4 erkek, Şen ve ark. (118) çalışmasında %64 kız - %36 erkek, Yang ve ark. (119) çalışmasında %67 kız - %33 erkek olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda hastaların %66'sı kız - %34'ü erkekti, literatürdeki örneklerine benzer şekilde K/E oranı 1,9/1 olarak hesaplandı. Literatürde incelenen tüm çalışmalarda belirgin bir kız cinsiyet baskınlığı mevcuttu, çalışmamızdaki cinsiyet dağılımının literatür ile uyumlu olduğu saptandı.

İnfanıl hemanjiyomlar daha çok baş-boyun bölgesinde yerleşim gösterirler. Baş-boyun dışı yerleşim yerinde ise %39 oranında infanıl hemanjiyom yerleşimi tespit edildi. Ülkemizde Şen ve ark. (118) yapmış oldukları çalışmada lezyonların %70'inin baş ve boyun, %20'sinin gövde ve %10 ekstremitelerinde yerleşimli olduğunu belirtmişlerdir. Akcay ve ark. (120) yaptıkları bir çalışmada lezyon yerleşimlerinin %60'ının baş ve boyun, %15'inin gövde, %9 ekstremiteler ve %16'sının yaygın tüm vücutta olduğunu tespit etmişlerdir. Yabancı literatürlere bakıldığında Couto ve ark. (106) çalışmasında hemanjiyom yerleşiminin %79 baş ve boyun, %14 gövde ve %7 ekstremitelerinde yerleşimli olduğunu göstermişlerdir. Finn ve ark. (52) bir seride hemanjiyomların %60'ının baş ve boyunda, %25'inin gövdede ve %15'inin ekstremitelerde meydana geldiğini bulmuşlardır. Gomez-Acevedo ve ark. (121) yaptıkları bir çalışmada baş boyun lokalizasyonu %60 olarak görülmüştür. Avustralya'da Dickison ve ark. (122) tarafından yapılan prospektif bir çalışmada %80 oranında en sık baş boyunda yerleşim görülmüştür. Yapılan yurt içi ve yurt dışı çalışmalara bakıldığında infanıl hemanjiyom için en sık yerleşim yerinin baş ve boyun bölgesi olduğu görülmektedir. Çalışmamız sonucunda literatür ile uyumlu bir şekilde en sık yerleşim yeri baş boyun bölgesi olarak tespit edildi. Çalışmamızda infanıl hemanjiyomların yerleşim yerlerine bakıldığında %61 gibi yüksek bir oranla baş-boyun yerleşimi saptandı.

Literatürde yapılan çalışmalarda düşük doğum ağırlığı ve prematüritenin İH gelişiminde önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmalarda özellikle düşük doğum ağırlığı ortak sonuç olarak İH oluşumu için en önemli risk faktörü olarak gösterilmektedir. Doğum kilosu düştükçe İH görülme olasılığı daha da artmaktadır (2). Bizim çalışmamızda hastalarımızın %31 inde prematür doğum öyküsü olduğu saptanmıştır. Çalışma grubumuzda düşük doğum ağırlıklı (2500 gr altında) doğumlar %20 oranında görülmüştür. Haggstrom ve ark. (2) yayınladığı bir çalışmada 1058 hastayı kapsayan çok merkezli prospektif bir çalışmada preterm doğum oranı %20, 2500 gr altında doğum oranı %19 olarak saptanmıştır. Garzon ve ark. (123) yapmış oldukları bir çalışmada 1047 hasta incelenmiş ve bunların %20'sinin (n=214) erken doğum haftasına sahip oldukları ve bunların %7'sinin (n=73) 32 hafta ve altında doğduğu gösterilmiştir.

Chiller ve ark. (24) yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada 327 hasta incelenmiş ve hastaların %36'sının prematür doğum öyküsüne sahip oldukları görülmüş ve %9,4'ünün ise düşük doğum ağırlığına sahip olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızdaki 100 hastanın %68'inde tek lezyon, %32'sinde 2-5 adet lezyon saptanırken, 5'ten fazla lezyonu olan hasta saptanmadı. Literatüre bakıldığında Akcay ve ark. (120) 2010 yılında retrospektif yaptıkları bir çalışma da olguların %56'sı tek lezyon şeklinde iken %22 sini 2-3 lezyon, geriye kalan %22 sinde ise çoklu lezyon olduğunu saptamışlardır. Haggstrom ve ark. (2) 2007 yılında yaptıkları çok merkezli bir çalışmada tek lezyon oranı %68,8 olarak bulunmuştur. Chiller ve ark. (24) yaptıkları bir çalışmada, tek lezyon oranı %72 olarak saptanmıştır. Literatürde yapılan çalışmalar ile bizim çalışmamız bu bilgiler ışığında karşılaştırıldığında benzer sonuçlara ulaşılmıştır.

Çalışmamızdaki 100 hastadan 35'inde (%35) lezyonunun farkedilme yaşı 0-3 ay, 28'inde (%28) 3-6 ay arasında, 23'ünde (%23) 6-12 ay arasında, 8'inde (%8) 12 ay-2 yaş arasında ve 6'sında (%6) tanı alma yaşı 2 yaş ve üzeri olarak bulunmaktaydı. Akyüz ve ark. (124) yaptığı bir çalışmada incelenen 1127 olguda hemanjiyomların %84'ü birinci ayda, %11'i 2-6 ay arasında, geriye kalan %5'i 6 ay ve üzerinde fark edilmiştir. Çalışmamızda lezyonların fark edilme yaşının literatür ile benzerlik göstermemesinin sebebi başvuran hastalarımızın sosyoekonomik düzeyinin düşük olmasına, hasta yakınlarının bazılarının lezyonları önemsememiş olmasına ve çoğu hastada doğumda öncü lezyon bulunmamasına bağlanmıştır.

İnfantil hemanjiyomların invazyon derinliği birkaç milimetre ile birçok santimetre arasında değişir ve invazyon derinliklerine göre yüzeysel, derin ve kombine olarak 3 gruba ayrılırlar. Literatürde IH'un tipi ile ilgili çalışmalar mevcuttur. Mendiratta ve ark. (125) yaptığı bir çalışmada olguların %65'inin yüzeysel tip, %15'inin derin tip ve %20'sinin kombine tip IH olduğunu saptamışlardır. Chiller ve ark. (24) Amerikada yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada 327 hasta incelenmiş ve bunların %72'sinin lezyonunun yüzeysel, %18'inin lezyonunun derin ve %10'unun lezyonunun kombine infantil hemanjiyom olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda hastalarımızın %78'i yüzeysel lezyon şeklinde, %4'ü derin lezyon şeklinde iken kombine lezyonu olanlar %18 oranında saptandı. Yapılan diğer yayınlar ile bizim çalışmamız birlikte incelendiğinde benzer şekilde yüzeysel lezyon görülme sıklığının daha fazla olduğu saptanmıştır.

Bizim çalışmamızda lezyon büyüklükleri <2 cm, 2-5 cm, >5 cm olmak üzere 3 ana gruba ayrıldı. Vakalarımızın %45'i <2 cm, %42'si 2-5 cm ve diğer %13'ü >5 cm idi. Literatürde lezyon büyüklükleri ile ilgili Suh ve ark. (126) yapmış olduğu çalışmada lezyonların %45'i <5 cm², %13'ü 5-10 cm², %28'i 10-50 cm² ve %14'ü >50 cm² olarak bulunmuştur. Akcay ve ark. (120) yapmış olduğu bir çalışmada lezyonların %55'i <5 cm, %45'i ise ≥5 cm olarak bulunmuştur. Bu doğrultu da çalışmamızdaki bulgular ile literatürde ki bulgular karşılaştırıldığında sonuçlar benzerlik göstermektedir.

İnfantil hemanjiyomlar da görülebilen komplikasyonlar arasında ülserasyon, kanama, ağrı, solunum zorluğu, görme bozukluğu, hipotiroidizm, kalp yetmezliği ve enfeksiyonlar vardır. Bunların dışında yerleşim yerine göre fonksiyon kaybına neden olabilir veya involüsyon sonrası oluşan skar dokusu kozmetik sorunlara neden olabilir. Akcay ve ark. (120) yapmış olduğu 55 kişilik çalışmada gelişen komplikasyonlar incelendiğinde %11'inde enfeksiyon, %13'ünde ülserasyon ve ağrı, %9'unda kanama, %7'sinde görme bozukluğu, %5'inde solunum zorluğu, %4'ünde kalp yetmezliği ve %2'sinde ekstremitte disfonksiyonu görülmüştür. Bizim çalışmamızda ise hastalarımızın %5'inde kanama ve %1'inde ülserasyon komplikasyon olarak saptandı.

İnfantil hemanjiyomların çoğu tedavisiz kendiliğinden gerileyerek iyileşme eğilimindedir. Spontan rezolusyona uğrayacağı düşünülen küçük hemanjiyomlar aktif müdahale etmeme ile yakın takip altında izlenebilir. Kesin tedavi endikasyonları arasında; büyük, plak benzeri (segmental) veya kombine yüzeysel ve derin yerleşimli olmak, özellikle travmaya yatkın yerlerde yer almak, hayatı tehdit edici durumlara sebep olmak (tıkayıcı subglottik tümörler, nöral yapılara bası, kanamaya yol açan gastrointestinal tümörler, kalp yetmezliğine neden olan dev tümörler), fonksiyon kaybına yol açan lezyon olmak (ambliyopiye neden olan perioküler lezyonlar, burun ve dış kulak yolunun tıkayıcı lezyonları, ülsere lezyonlar) sayılabilir. Bu endikasyonlar varsa infantil hemanjiyomun tedavisi gerekmektedir (38).

Çalışmamızda IH tedavisinde timosol damla, propranolol ve prednol kullanıldı. Püttgen ve arkadaşları (127) tarafından yapılan çok merkezli 731 hastanın katıldığı retrospektif bir çalışmada tedavide topikal timosol damlanın, boyutuna bakılmaksızın ince ve yüzeysel hemanjiyomlar için oral propranolol'e iyi tolere edilebilen bir alternatif tedavi olduğu gösterilmiştir. Chan ve ark. (128) çalışmasında 32 infantil hemanjiyomlu vaka prospektif olarak incelenmiş ve 15 hastada topikal timosol damla kullanılırken, 17 hastada herhangi bir tedavi uygulanmamış. Çalışmada topikal timosol damlanın infantil hemanjiyomları tedavi etmek için güvenli ve etkili bir ilaç olduğu sonucuna varılmıştır. Danarti ve ark. (129) yapmış olduğu 278 hastanın katıldığı prospektif bir çalışmada topikal timosol damlanın tedavide topikal kortikosteroidlere önemli bir üstünlüğü olduğu gösterilmiştir. Abarzúa-Araya ve ark. (79) 23 infantil hemanjiyomlu hastanın katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada hastaların 13'üne (%56) atenolol tedavisi, 10 hastaya (%44) ise propranolol tedavisi uygulandığını belirtmiştir. Çalışma sonucunda atenolol tedavisinin propranolol tedavisi kadar etkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda tedavide topikal ilaç olarak timosol damla kullanılan hastaların %33'ünde iyileşen lezyon (>%50-100 yanıt), %62'sinde stabil lezyon (%50 ve altında yanıt) ve %5'inde rekürren lezyon (tedavi kesildikten sonra tekrar büyüme görülen vakalar) olduğu saptandı.

Oral propranololün 2008 yılında, IH'lu hastalarda kalp yetmezliğini tedavi etmek için kullanımında tesadüfi olarak IH'da gerileme yaptığının gözlenmesi bu ilacın IH'da tedavide kullanıma başlanmasına sebep olmuştur. Sonrasında birçok geniş vaka raporları ve randomize kontrollü çalışmalar yayınlanmış ve IH tedavisinde etkinliği sebebiyle birinci basamak tedavi olarak tercih edilmiştir. Oral propranolol için etki mekanizması tamamen netlik kazanmamış olsa da potansiyel etki mekanizmaları vazokonstriksiyon, vasküler endotelial büyüme faktörünün (VEGF) ve bazik fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) ekspresyonunun azalması ve apoptozun uyarılması olarak kabul edilmektedir. Léauté-Labrèze ve arkadaşları (68) tarafından yapılan 456 hastanın katıldığı randomize bir çalışmada hastaların 55'ine (%12) tedavi uygulanmadığı, 401 hastaya (%88) ise tedavi uygulandığı belirtilmiştir. Oral propranolol tedavisi 3 mg/kg/gün dozunda uygulanmış ve tedavi sırasında 1 hastada ilaca bağlı yan etki olarak bradikardi görülmüştür. Bu çalışmada olumlu sonuçlar elde edilmiş olup propranololün etkili bir tedavi olduğu gösterilmiştir.

Schupp ve ark. (130) yapmış olduğu prospektif çalışmada 55 IH'lu hasta değerlendirilmiş ve bu hastaların hepsine oral propranolol tedavisi 2 mg/kg/gün dozunda uygulanmıştır. Tedavi sırasında ilaca bağlı herhangi bir yan etki görülmemiştir. Bu çalışmada oral propranololun IH'un tedavisinde etkili bir tedavi olduğu saptanmıştır. Chiller ve ark. (24) çalışmasında 327 hemanjiyomlu hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve bu hastaların 187'sine (%57,1) herhangi bir tedavi uygulanmaz iken 140 hastanın (%42,9) çeşitli tedaviler gördüğü belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda tedavide oral propranolol kullanılan hastaların %52'sinde iyileşen lezyon (>%50-100 yanıt), %45'inde stabil lezyon (%50 ve altında yanıt) ve %3'ünde rekürren lezyon (tedavi kesildikten sonra tekrar büyüme görülen vakalar) olduğu tespit edildi.

Oral propranolol tedavisi kullanıma girmeden önce IH tedavisinde öncelikli olarak steroidler kullanılıyordu. Steroide yanıtız vakalarda veya bazı durumlarda vinkristin gibi kemoterapötikler, embolizasyon, lazer ve cerrahi tedaviler de uygulanmaktaydı. Yapılan çalışmalarda propranololün steroid tedavisine göre daha az yan etkiye sebep olduğu ve steroide göre daha efektif olduğu gösterildi. Bu nedenle çoğu merkezde birinci basamak tedavi olarak tercih edilmektedir. Tek başına steroidin başlangıç tedavisi olarak kullanımı nadir durumlarda görülürken, steroid ve propranololün birlikte kullanımı bazı merkezlerde tercih edilmektedir. Price ve ark. (131) yapmış olduğu çalışmada 110 IH'lu hasta retrospektif olarak değerlendirilmiş ve bu hastaların 68'ine (%62) oral propranolol tedavisi 2 mg/kg/gün dozunda, geriye kalan 42 hastaya (%38) ise oral kortikosteroid tedavisi 4 mg/kg/gün dozunda uygulanmıştır. Tedavi sırasında ilaçlara bağlı herhangi bir yan etki görülmemiştir. Bu çalışmada oral propranolol tedavisinin infantil hemanjiyom tedavisinde oral kortikosteroide olan üstünlüğü gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda tedavide oral propranolol ile birlikte oral steroid kullanılan hastaların %38'inde iyileşen lezyon (>%50-100 yanıt), %50'sinde stabil lezyon (%50 ve altında yanıt) ve %12'sinde rekürren lezyon (tedavi kesildikten sonra tekrar büyüme görülen vakalar) olduğu belirlendi.

Saint-Jean ve ark. (132) 33 IH'lu hastada yaptığı retrospektif bir çalışmada oral propranololün ülserli IH'da tedavide etkinliği değerlendirilmiş ve tedavi uygulanan 33 hastanın 30'unda anlamlı şekilde iyileşme görülmüştür. Propranolol tedavisinin ülserli IH için etkili ve iyi tolere edilen bir tedavi olduğu gösterilmiştir. Prey ve ark. (133) 906 hasta üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada hastaların 81'inde (%9) bir veya daha fazla yan etki görülmüştür. Bunlardan iki hastada kardiyak olaylar, dokuz hastada solunum olayları ve dört hastada hipoglisemi görülmüştür ve 24 hastada (%2,6) ciddi yan etkiler meydana gelmiştir. En sık görülen yan etkiler uyku bozuklukları, akrosiyanoz ve ishaldir. Bizim çalışmamızda IH sebebiyle tedavi uygulanan hastalarda olası yan etkiler görülmemiştir. Oral propranololün ciddi yan etkileri olarak hipotansiyon, bradikardi, wheezing ve hipoglisemi sayılabilir. Propranololün rölatif kontrendikasyonları arasında ise kalp bloğu, bradikardi, hipotansiyon gibi kardiyak durumlar ve astım yer almaktadır. Yapılan çoğu çalışmada propranolol dozu 2-3 mg/kg/gün arasında gösterilmiştir ve tedavi süresi tipik olarak 6 ila 12 ay arasında değişmektedir. Tedavi dozu ve süresi ile ilgili tam bir görüş birliği oluşmamıştır. Farklı çalışmalarda tedavi dozu ve süresi farklılık göstermekte ve bu da tedavi yanıt oranlarını etkilemektedir.

Literatür incelendiğin IH tedavisi sonrası rekürrens oranı %5-10 arasında değişmektedir. Derin ve kombine (yüzeysel ve derin) lezyonlar rekürrens için yüksek risk oluşturmakla birlikte en önemli risk faktörü tedavinin erken kesilmesidir. 100 kişilik hasta grubumuzda uygulanan tedaviler göz önüne alındığında ortalama rekürrens oranı %7 olup literatür ile uyumlu olarak saptandı.

6. SONUÇ

Çalışmamızda IH tanısı ile takip edilen hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri, tedavi şekilleri ve tedavi verilen hastaların tedaviye yanıtları ile ilgili değerlendirme yapılmıştır. İnfantil hemanjiyom tedavisinde kullanılan topikal β -bloker timosol, non-selektif β -bloker propranolol ve sistemik steroid prednol etkinlik açısından karşılaştırılmış, non-selektif β -bloker propranololün diğerlerine göre tedavide daha iyi sonuç verdiği görülmüştür. Tedavi verilen hastaların hiçbirinde yan etki görülmemiştir. İnfantil hemanjiyom tedavisinde özellikle propranolol tedavisinin etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu gözlemlenmiştir.



KAYNAKLAR

1. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008;25:168-73.
2. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007;150:291-4.
3. Colonna V, Resta L, Napoli A, Bonifazi E. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations. *Br J Dermatol* 2010;162:208-9.
4. Şahin UD, Aydın F. İnfantil Hemanjiyomlar. 2019;2:1-14.
5. Enjolras O, Mulliken JB. Vascular tumors and vascular malformations (new issues). *Adv Dermatol* 1997;13:375-423.
6. Blei F, Walter J, Orlow SJ, Marchuk DA. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol* 1998;134:718-22.
7. Munden A, Butschek R, Tom WL, et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol* 2014;170:907-13.
8. Boye E, Yu Y, Paranya G, Mulliken JB, Olsen BR, Bischoff J. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001;107:745-52.
9. Ritter MR, Reinisch J, Friedlander SF, Friedlander M. Myeloid cells in infantile hemangioma. *Am J Pathol* 2006;168:621-8.
10. Jinnin M, Medici D, Park L, et al. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat Med* 2008;14:1236-46.
11. Takahashi K, Mulliken JB, Kozakewich HP, Rogers RA, Folkman J, Ezekowitz RA. Cellular markers that distinguish the phases of hemangioma during infancy and childhood. *J Clin Invest* 1994;93:2357-64.
12. Chang E, Boyd A, Nelson CC, et al. Successful treatment of infantile hemangiomas with interferon-alpha-2b. *J Pediatr Hematol Oncol* 1997;19:237-44.
13. Razon MJ, Kraling BM, Mulliken JB, Bischoff J. Increased apoptosis coincides with onset of involution in infantile hemangioma. *Microcirculation* 1998;5:189-95.
14. Ritter MR, Dorrell MI, Edmonds J, Friedlander SF, Friedlander M. Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:7455-60.
15. Leon-Villapalos J, Wolfe K, Kangesu L. GLUT-1: an extra diagnostic tool to differentiate between haemangiomas and vascular malformations. *Br J Plast Surg* 2005;58:348-52.
16. Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood* 2004;103:1373-5.
17. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999;341:173-81.
18. Metry DW, Hebert AA. Benign cutaneous vascular tumors of infancy: when to worry, what to do. *Arch Dermatol* 2000;136:905-14.
19. Frieden IJ, Rogers M, Garzon MC. Conditions masquerading as infantile haemangioma: Part 1. *Australas J Dermatol* 2009;50:77-97; quiz 8.

20. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008;122:360-7.
21. Wojcicki P, Wojcicka K. Epidemiology, diagnostics and treatment of vascular tumours and malformations. *Adv Clin Exp Med* 2014;23:475-84.
22. Torres EB, Wittel JB, van Esso Arbolave DL, et al. Spanish consensus on infantile haemangioma. *Anales de Pediatría (English Edition)* 2016;85:256-65.
23. Frieden IJ, Eichenfield LF, Esterly NB, Geronemus R, Mallory SB. Guidelines of care for hemangiomas of infancy. American Academy of Dermatology Guidelines/Outcomes Committee. *J Am Acad Dermatol* 1997;37:631-7.
24. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002;138:1567-76.
25. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007;42:62-7; discussion 7-8.
26. Çıtak EÇ, Aynur O. Çocukluk çağı hemanjiomlarının klinik özellikleri ve tedavi yöntemleri. *Gaziantep Medical Journal*;15:71-9.
27. Metry DW, Dowd CF, Barkovich AJ, Frieden IJ. The many faces of PHACE syndrome. *J Pediatr* 2001;139:117-23.
28. Hess CP, Fullerton HJ, Metry DW, et al. Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol* 2010;31:1980-6.
29. Metry DW, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. A prospective study of PHACE syndrome in infantile hemangiomas: demographic features, clinical findings, and complications. *Am J Med Genet A* 2006;140:975-86.
30. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006;117:698-703.
31. Raas-Rothschild A, Nir A, Gillis R, Rein AJ. Giant congenital aortic aneurysm with cleft sternum, supraumbilical raphe, and hemangiomatosis: report and review. *Am J Med Genet* 2000;90:243-5.
32. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, Oliveira ZNP, Gontijo B. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *Anais brasileiros de dermatologia* 2018;93:405-11.
33. Metry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics* 2009;124:1447-56.
34. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol* 2006;142:884-8.
35. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, et al. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr* 2010;157:795-801.e1-7.
36. Stockman A, Boralevi F, Taieb A, Leaute-Labreze C. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology* 2007;214:40-5.
37. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007;151:684-9, 9.e1.
38. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics* 2015;136:e1060-104.

39. Maguiness SM, Hoffman WY, McCalmont TH, Frieden IJ. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. *Arch Dermatol* 2010;146:1235-9.
40. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol* 2001;44:962-72.
41. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr* 1997;131:643-6.
42. Ceisler EJ, Santos L, Blei F. Periocular hemangiomas: what every physician should know. *Pediatr Dermatol* 2004;21:1-9.
43. Zhao J, Huang AH, Rainer BM, et al. Periocular infantile hemangiomas: Characteristics, ocular sequelae, and outcomes. *Pediatr Dermatol* 2019;36:830-4.
44. Evans SE. Infantil Hemanjiyomlar/Infantile Hemangioma. *Turkderm* 2011;45:133.
45. Emir S, Ekici F, İkiz MA, Vidinlisan S. Süt çocukluğunda karaciğer hemanjiyomuna bağlı ikincil tüketim hipotiroidisi ve ağır kalp yetersizliği birlikteliği. *Türk Pediatri Arşivi* 2016;51:52-6.
46. Dinehart SM, Kincannon J, Geronemus R. Hemangiomas: evaluation and treatment. *Dermatol Surg* 2001;27:475-85.
47. Blei F. New clinical observations in hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg* 1999;18:187-94.
48. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, et al. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr* 1997;130:631-40.
49. Sarkar M, Mulliken JB, Kozakewich HP, Robertson RL, Burrows PE. Thrombocytopenic coagulopathy (Kasabach-Merritt phenomenon) is associated with Kaposiform hemangioendothelioma and not with common infantile hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1997;100:1377-86.
50. Mulliken JB, Anupindi S, Ezekowitz RA, Mihm MC, Jr. Case records of the Massachusetts General Hospital. Weekly clinicopathological exercises. Case 13-2004. A newborn girl with a large cutaneous lesion, thrombocytopenia, and anemia. *N Engl J Med* 2004;350:1764-75.
51. Rodriguez V, Lee A, Witman PM, Anderson PA. Kasabach-merritt phenomenon: case series and retrospective review of the mayo clinic experience. *J Pediatr Hematol Oncol* 2009;31:522-6.
52. Finn MC, Glowacki J, Mulliken JB. Congenital vascular lesions: clinical application of a new classification. *J Pediatr Surg* 1983;18:894-900.
53. Enjolras O, Mulliken JB. The current management of vascular birthmarks. *Pediatr Dermatol* 1993;10:311-3.
54. Burrows PE, Laor T, Paltiel H, Robertson RL. Diagnostic imaging in the evaluation of vascular birthmarks. *Dermatol Clin* 1998;16:455-88.
55. Paltiel HJ, Burrows PE, Kozakewich HP, Zurakowski D, Mulliken JB. Soft-tissue vascular anomalies: utility of US for diagnosis. *Radiology* 2000;214:747-54.
56. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, et al. Spanish consensus on infantile haemangioma. *Anales de Pediatría (English Edition)* 2016;85:256-65.
57. Drolet BA, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin. *J Pediatr* 2010;157:789-94.
58. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, et al. Clinical practice guideline for the management of infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2019;143.

59. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br J Dermatol* 2013;169:20-30.
60. Baselga E, Roe E, Coulie J, et al. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy. *JAMA Dermatol* 2016;152:1239-43.
61. Goelz R, Poets CF. Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal and Neonatal Edition* 2015;100:F85-F91.
62. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008;358:2649-51.
63. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2011;128:e259-66.
64. Buckmiller L, Dyamenahalli U, Richter GT. Propranolol for airway hemangiomas: case report of novel treatment. *Laryngoscope* 2009;119:2051-4.
65. Denoyelle F, Leboulanger N, Enjolras O, Harris R, Roger G, Garabedian EN. Role of Propranolol in the therapeutic strategy of infantile laryngotracheal hemangioma. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2009;73:1168-72.
66. Theletsane T, Redfern A, Raynham O, Harris T, Prose NS, Khumalo NP. Life-threatening infantile haemangioma: a dramatic response to propranolol. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009;23:1465-6.
67. Truong MT, Chang KW, Berk DR, Heerema-McKenney A, Bruckner AL. Propranolol for the treatment of a life-threatening subglottic and mediastinal infantile hemangioma. *J Pediatr* 2010;156:335-8.
68. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015;372:735-46.
69. Ozeki M, Nozawa A, Hori T, et al. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatr Int* 2016;58:1130-5.
70. Kum JJ, Khan ZA. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma. *Dermatoendocrinol* 2014;6:e979699.
71. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol* 2011;28:94-8.
72. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131:128-40.
73. Martin K, Blei F, Chamlin SL, et al. Propranolol treatment of infantile hemangiomas: anticipatory guidance for parents and caretakers. *Pediatr Dermatol* 2013;30:155-9.
74. Caussé S, Aubert H, Saint-Jean M, et al. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol* 2013;169:125-9.
75. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, et al. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics* 2016;137.
76. Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD, et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European Propranolol In the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey. *Br J Dermatol* 2016;174:594-601.

77. Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, et al. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol* 2013;169:1252-6.
78. Knöpfel N, Oesch V, Theiler M, Szello P, Weibel L. Rebound of Involved Infantile Hemangioma After Administration of Salbutamol. *Pediatrics* 2020;145.
79. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1045-9.
80. Nguyen HP, Pickrell BB, Wright TS. Beta-blockers as therapy for infantile hemangiomas. *Semin Plast Surg* 2014;28:87-90.
81. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using beta-blocker solution. *Arch Ophthalmol* 2010;128:255-6.
82. Pope E, Chakkittakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: a pilot study. *Arch Dermatol* 2010;146:564-5.
83. Blatt J, Morrell DS, Buck S, et al. β -blockers for infantile hemangiomas: a single-institution experience. *Clin Pediatr (Phila)* 2011;50:757-63.
84. Boos MD, Castelo-Soccio L. Experience with topical timolol maleate for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas (IH). *J Am Acad Dermatol* 2016;74:567-70.
85. Mannschreck DB, Huang AH, Lie E, Psoter K, Puttgen K. Topical timolol as adjunct therapy to shorten oral propranolol therapy for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol* 2019;36:283-9.
86. Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med*. 2010;362:1005-13.
87. Kim KH, Choi TH, Choi Y, et al. Comparison of Efficacy and Safety Between Propranolol and Steroid for Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2017;153:529-36.
88. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1999;104:1616-23.
89. Mulliken JB, Fishman SJ, Burrows PE. Vascular anomalies. *Curr Probl Surg* 2000;37:517-84.
90. Kelly ME, Juern AM, Grossman WJ, Schauer DW, Drolet BA. Immunosuppressive effects in infants treated with corticosteroids for infantile hemangiomas. *Arch Dermatol* 2010;146:767-74.
91. Aviles R, Boyce TG, Thompson DM. Pneumocystis carinii pneumonia in a 3-month-old infant receiving high-dose corticosteroid therapy for airway hemangiomas. *Mayo Clin Proc* 2004;79:243-5.
92. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol* 2004;140:963-9.
93. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol* 2005;52:281-6.
94. Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg* 2000;35:420-3.
95. Mills CM, Marks R. Side effects of topical glucocorticoids. *Curr Probl Dermatol* 1993;21:122-31.

96. Gilbertson EO, Spellman MC, Piacquadio DJ, Mulford MI. Super potent topical corticosteroid use associated with adrenal suppression: clinical considerations. *J Am Acad Dermatol* 1998;38:318-21.
97. Olsen EA, Cornell RC. Topical clobetasol-17-propionate: review of its clinical efficacy and safety. *J Am Acad Dermatol* 1986;15:246-55.
98. Schön M, Schön MP. The antitumoral mode of action of imiquimod and other imidazoquinolines. *Curr Med Chem* 2007;14:681-7.
99. Haisley-Royster C, Enjolras O, Frieden IJ, et al. Kasabach-merritt phenomenon: a retrospective study of treatment with vincristine. *J Pediatr Hematol Oncol* 2002;24:459-62.
100. Wang Z, Li K, Yao W, Dong K, Xiao X, Zheng S. Steroid-resistant kaposiform hemangioendothelioma: a retrospective study of 37 patients treated with vincristine and long-term follow-up. *Pediatr Blood Cancer* 2015;62:577-80.
101. Fernandez-Pineda I, Lopez-Gutierrez JC, Chocarro G, Bernabeu-Wittel J, Ramirez-Villar GL. Long-term outcome of vincristine-aspirin-ticlopidine (VAT) therapy for vascular tumors associated with Kasabach-Merritt phenomenon. *Pediatr Blood Cancer* 2013;60:1478-81.
102. Ezekowitz RA, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 1992;326:1456-63.
103. Chao YH, Liang DC, Chen SH, Wang LY, Yeh TC, Liu HC. Interferon-alpha for alarming hemangiomas in infants: experience of a single institution. *Pediatr Int* 2009;51:469-73.
104. Hardinger KL, Koch MJ, Brennan DC. Current and future immunosuppressive strategies in renal transplantation. *Pharmacotherapy* 2004;24:1159-76.
105. Murgia MG, Jordan S, Kahan BD. The side effect profile of sirolimus: a phase I study in quiescent cyclosporine-prednisone-treated renal transplant patients. *Kidney Int* 1996;49:209-16.
106. Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, Greene AK. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg* 2012;130:619-24.
107. McHeik JN, Renaud V, Duport G, Vergnes P, Levard G. Surgical treatment of haemangioma in infants. *Br J Plast Surg* 2005;58:1067-72.
108. Frieden IJ. Which hemangiomas to treat--and how? *Arch Dermatol* 1997;133:1593-5.
109. Stier MF, Glick SA, Hirsch RJ. Laser treatment of pediatric vascular lesions: Port wine stains and hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:261-85.
110. Witman PM, Wagner AM, Scherer K, Waner M, Frieden IJ. Complications following pulsed dye laser treatment of superficial hemangiomas. *Lasers Surg Med* 2006;38:116-23.
111. Schrudde J, Petrovici V. Surgical treatment of giant hemangioma of the facial region after arterial embolization. *Plast Reconstr Surg* 1981;68:878-89.
112. Jianhong L, Xianliang H, Xuewu J. Transcatheter arterial embolization in the treatment of extensive maxillofacial hemangioma in children. *World journal of surgery* 2005;29:1550-6.
113. Stanley P, Grinnell VS, Stanton R, Williams K, Shore N. Therapeutic embolization of infantile hepatic hemangioma with polyvinyl alcohol. *American journal of roentgenology* 1983;141:1047-51.
114. Dilek M, Bekdaş M, Göksügür SB, et al. İnfantil hemanjiom ve oral propranolol tedavisi. *Şişli Etfal Tıp Bülteni*;49:148-51.

115. Greenberger S. Infantile Hemangioma. *Gender and Dermatology*: Springer; 2018. p. 215-25.
116. Ataş E, Koç O, Artık HA. Clinical features and treatment results in children with hemangioma. *Turkish Journal of Pediatrics* 2017;59.
117. Achauer BM, Chang C-J, Vander Kam VM. Management of hemangioma of infancy: review of 245 patients. *Plastic and reconstructive surgery* 1997;99:1301-8.
118. Zeynep Ş, Özakpınar HR, Görkem S, Özdemir OM, Ersoy A. Kutanöz Vasküler Lezyonlarda Klinik Yaklaşımlarımız. *Ankara Teach Learn Med.* ;55.
119. Yang B, Li L, Zhang LX, Sun YJ, Ma L. Clinical Characteristics and Treatment Options of Infantile Vascular Anomalies. *Medicine (Baltimore)* 2015;94:e1717.
120. Akcay A, Karakas Z, Saribeyoglu ET, et al. Infantile hemangiomas, complications and follow-up. *Indian Pediatr* 2012;49:805-9.
121. Gomez-Acevedo H, Dai Y, Strub G, Shawber C, Wu JK, Richter GT. Identification of putative biomarkers for Infantile Hemangiomas and Propranolol treatment via data integration. *Scientific Reports* 2020;10:3261.
122. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol* 2011;28:663-9.
123. Garzon MC, Drolet BA, Baselga E, et al. Comparison of infantile hemangiomas in preterm and term infants: a prospective study. *Archives of dermatology* 2008;144:1231-2.
124. Akyüz C, Yariş N, Kutluk MT, Büyükpamukçu M. Benign vascular tumors and vascular malformations in childhood: a retrospective analysis of 1127 cases. *Turk J Pediatr* 1997;39:435-45.
125. Mendiratta V, Jabeen M. Infantile hemangioma: an update. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, and Leprology* 2010;76:469.
126. Suh K-Y, Frieden IJ. Infantile hemangiomas with minimal or arrested growth: a retrospective case series. *Archives of dermatology* 2010;146:971-6.
127. Püttgen K, Lucky A, Adams D, et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2016;138:e20160355.
128. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5-to 24-week-olds. *Pediatrics* 2013;131:e1739-e47.
129. Danarti R, Ariwibowo L, Radiono S, Budiyanto A. Topical timolol maleate 0.5% for infantile hemangioma: its effectiveness compared to ultrapotent topical corticosteroids-a single-center experience of 278 cases. *Dermatology* 2016;232:566-71.
130. Schupp CJ, Kleber JB, Günther P, Holland-Cunz S. Propranolol therapy in 55 infants with infantile hemangioma: dosage, duration, adverse effects, and outcome. *Pediatric dermatology* 2011;28:640-4.
131. Price CJ, Lattouf C, Baum B, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Archives of dermatology* 2011;147:1371-6.
132. Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2011;64:827-32.
133. Prey S, Voisard J-J, Delarue A, et al. Safety of propranolol therapy for severe infantile hemangioma. *JAMA* 2016;315:413-5.

ÖZET

Amaç: İnfantil hemanjiyomlar çocukluk çağının en sık görülen vasküler tümörleridir. İnfantil hemanjiyomların kendine özgü bir yaşam döngüsü vardır. Bu döngü proliferasyon ve involüsyon evresi olarak iki evreden oluşur. Kendini sınırlayıcı özellikte olması önemli bir avantajdır. Bulunduğu yer ve özelliğine göre solunum zorluğu, görme bozukluğu, beslenme bozukluğu, kalp yetmezliği, lezyon üzerinde ülser, kanama ve enfeksiyon gibi komplikasyonlara neden olabilen önemli bir hastalıktır. Çalışmamızda infantil hemanjiyom tanılı hastaların dosyalarının geriye dönük olarak incelenmesi, epidemiyolojik ve klinik özellikleri, uygulanan tedavi ve sonuçlarının retrospektif değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Onkoloji Bilim Dalında Ekim 2017- Eylül 2019 tarihleri arasında daha önce tedavi uygulanmamış, klinik olarak infantil hemanjiyom tanısı alan ve takibe giren 100 hastanın klinik ve epidemiyolojik özellikleriyle birlikte izlem sonuçları, tedavi uygulanan hastaların tedavi süreleri ve tedavi yanıtları değerlendirilmiştir.

Bulgular: Çalışmamızda takibe giren 100 hastanın 66'sı (%66) kız, 34'ü (%34) erkekti. Hastaların 61 tanesinde (%61) baş-boyunda lokalize infantil hemanjiyom saptandı. Baş-boyun dışı yerleşim 39 (%39) vakada saptandı. Hastaların 35'inde (%35) tanı alma yaşı 0-3 ay, 28'inde (%28) tanı alma yaşı 3-6 ay, 23'ünde (%23) tanı alma yaşı 6-12 ay, 8'inde (%8) tanı alma yaşı 12 ay-2 yaş ve 6'sında (%6) tanı alma yaşı 2 yaş ve üzeri olarak tespit edildi. Hastaların tedavisinde 21 hastada (%21) topikal timosol damla, 71 hastada (%71) oral propranolol ve 8 hastada (%8) oral propranolol ile birlikte prednol kullanıldı. Tedavi alan hastaların %50'sinden fazlasında tedaviye olumlu yanıt alınmıştır.

Sonuç: Çalışmamızda infantil hemanjiyom tanısı ile takip edilen hastaların epidemiyolojik ve klinik özellikleri, tedavi şekilleri ve tedavi verilen hastaların tedaviye yanıtları ile ilgili değerlendirme yapılmıştır. İnfantil hemanjiyom tedavisinde özellikle oral propranolol tedavisinin etkili ve güvenilir bir tedavi yöntemi olduğu gözlemlenmiştir.

Anahtar Sözcükler: İnfantil Hemanjiyom; Oral Propranolol

ABSTRACT

Treatment Monitoring of Hemangioma Patients in Child Oncology Clinic

Objective: Infantile hemangiomas are the most frequent vascular tumors encountered in childhood. These (infantile) hemangiomas have their own life-cycle consisting of two phases: proliferation and involution. The self-limiting characteristic of infantile hemangioma is an important advantage. However, based on its location and specific features; this hemangioma, a prominent disease, can cause some complications such as respiratory difficulty, vision and feeding impairment, cardiac insufficiency, lesion ulceration, bleeding and infection. In our study, it has been aimed to retrospectively examine the case-notes of patients diagnosed with infantile hemangioma, epidemiological and clinical features, the adopted treatment and the retrospective evaluation of treatment results.

Patients and Methods: In this study, it has been evaluated epidemiological and clinical features of 100 patients clinically diagnosed with infantile hemangioma, but had not received any treatment previously, along with patient-monitoring results (follow-up results), the length of treatment periods of these infantile hemangioma patients and their responses to the treatment at Selcuk University, Faculty of Medicine, Pediatric Oncology Department, between October 2017 and September 2019.

Findings: In our study, among 100 monitored patients; 66% of them were girls (66) and the rest (34%) were boys (34). A localized infantile hemangioma on head and neck region has been detected in 61 of the patients. Apart from head and neck, in 39 cases (39%), other locations of tumors (infantile hemangiomas) have been observed. As for the diagnosis age, it has been determined that: In 35% of patients, it was 0-3 month-old; in 28% of patients, it was 3-6 month old; in 23% of patients, it was 6-12 month old; 8% of patients, it was 12 month- 2 year old and 6% of patients, the diagnosis age was 2-year old and plus. In the process of treatment, topical timolol (drop) was used by 21 patients (21% of total); oral propranolol was used for 71 patients (71%) and the combination of oral propranolol and prednol was also used for 8 patients (8%) with infantile hemangioma. More than half of the patients receiving treatment have responded positively to this treatment.

Result: In this Study, a thorough evaluation has been undertaken with respect to the epidemiological and clinical features of patients, who followed-up with the diagnosis of infantile hemangioma, various treatment methods and patients' responses to relevant treatment. As a result, particularly the treatment with oral propranolol has been observed as an effective and safe treatment method.

Key Words: Infantile Hemangioma; Oral Propranolol