

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HEMANJİOMLARININ TEDAVİSİNDE TOPİKAL VE
ORAL BETA-BLOKERLERİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Kerim Faruk YÜKSEL

UZMANLIK TEZİ

KIRIKKALE 2020

T.C.
KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HEMANJİOMLARININ TEDAVİSİNDE TOPİKAL VE
ORAL BETA-BLOKERLERİN ETKİNLİĞİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Kerim Faruk YÜKSEL

UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
PROF.DR. MERYEM ALBAYRAK

KIRIKKALE 2020

TUTANAKTIR

Fakültemiz Dahili Tıp Bilimleri Bölümü Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan Araştırma Görevlisi Dr. Kerim Faruk YÜKSEL'in "Çocukluk Çağı Hemanjiyomlarının Tedavisinde Topikal ve Oral Beta-Blokerlerin Etkinliğinin Karşılaştırılması" konulu tezi Tıp ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. Maddesinin 4. Fıkrası "Jüri en geç 1 ay içerisinde uzmanlık öğrencisinin tez savunmasını da alarak tezi inceler ve sonucunu yazılı ve gerekçeli olarak uzmanlık öğrencisi ile program yöneticisine bildirir." hükmü gereğince Araştırma Görevlisi Dr. Kerim Faruk Yüksel uzmanlık eğitimi tezinde başarılı olmuştur.

Tez Savunma Tarihi: 08.06.2020

Prof.Dr. Meryem Albayrak

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bölümü

Jüri Başkanı
Kırıkkale Univ. Tıp Fakültesi
Araş. ve Uyg. Hastanesi
Doç.Dr. Meryem ALBAYRAK
Çocuk Sağlığı ve Hast. Uzm.
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
Dip. No: 96011035

Kırıkkale Üniversitesi
Tıp Fakültesi Hastanesi
Prof.Dr. Didem ALİFENDİOĞLU
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D.
NEONATOLOJİ UZMANI
Prof.Dr. Didem ALİFENDİOĞLU

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Neonatoloji Anabilim Dalı
Üye

Prof.Dr. Hüsniye Neşe YARALI

Ankara Yıldırım Beyazıt Üniversitesi
Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları
Çocuk Hematoloji ve Onkoloji
Anabilim Dalı
Kurum Dışı Üye

T.C. SAĞLIK BAKANLIĞI
ANKARA BEHİR HASTANESİ
ÇOCUK HASTANESİ
Prof. Dr. Neşe YARALI
Çocuk Hematoloji Onkoloji
Eğitim Görevlisi Dip. Tes. No: 45296

TEŞEKKÜR

Hekimlik sanatının önemli basamaklarından biri olan uzmanlık eğitimimin sonuna gelmiş bulunuyorum.

Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimleri ile bana katkıda bulunan, tez çalışmamın planlanma ve yazım aşamalarında da desteğini hiçbir zaman esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK'a,

Eğitimim süresince bilimsel katkı ve desteklerini esirgemeyen, üzerimde büyük emekleri olan Prof. Dr. Didem Aliefendioğlu, Prof. Dr. Selda Fatma Bülbül, Prof. Dr. Hacer Fulya Gülerman, Prof. Dr. Nesrin Şenbil, Doç. Doç. Dr. Dilek Azkur, Doç. Dr. Nilüfer Güzoğlu, Doç. Dr. Yaşar Kandul, Dr. Öğretim Üyesi Cihat Şanlı, Dr. Öğretim Üyesi Ayşegül Alpcan, Dr. Öğretim Üyesi Serkan Tursun'a

Birlikte çalıştığım değerli uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca hep yanımda olduklarını hissettiğim ve bana destek olan, haklarını hiçbir zaman ödeyemeyeceğim annem, babam ve kardeşlerime, sevgisi ve emeğiyle hayat mücadelesinde iyi ve kötü her anımda yanımda olan, asistanlık sürecim boyunca beni destekleyen biricik eşim Eda'ya ve gelişiyile hayatımızı daha da güzelleştiren tatlı kızımız Zeynep'e teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Kerim Faruk YÜKSEL

Kırıkkale-2020

ÖZET

YÜKSEL K, Çocukluk Çağı Hemanjiyomlarının Tedavisinde Topikal ve Oral Beta Blokerlerin Etkinliğinin Karşılaştırılması, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2020.

Giriş-Amaç: Hemanjiyomlar çocukluk çağının en sık vasküler tümörleri olup, tedavi yaklaşımları son yıllarda köklü değişimlere uğramıştır. Oral propranololün 2008 yılında rastlantısal olarak etkinliğinin tespit edilmesi ve topikal timololün de 2010 yılında etkinliğinin gösterilmesi hemanjiyom tedavisinde heyecan verici ve yenilikçi bir tedavi modeli olarak beta blokerleri ön plana çıkarmıştır. Oral beta blokerler hemanjiyom tedavisinde birinci basamak seçim haline gelmişken, güvenliği yüksek olan topikal beta blokerlerin etkinliği tam olarak aydınlatılamamıştır. Bu çalışma ile yüzeysel ve derin hemanjiyomlarda topikal beta bloker ve oral beta blokerlerin etkinliği ve güvenliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

Yöntem: Retrospektif yürütülen çalışma, 1 Ocak 2015 – 1 Haziran 2019 tarihleri arasında, Kırıkkale Üniversitesi Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniği'nde hemanjiyom tanısıyla izlenen çocukların kayıtlı verileri incelendi. Yüzeysel ve derin hemanjiyomlu olgular ilaçsız takip, topikal timolol ve oral propranolol ile tedavi olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Tedavi gruplarının; yüzeysel ve derin hemanjiyomlardaki etkinliği değerlendirildi ve tedavi grupları etkinlik ve güvenilirlik açısından karşılaştırıldı. Tedavi etkinliğinde soluklaşma ve kabarıklıkta azalma değerlendirilirken, çalışma dışı klinisyenler tarafından verilen iyileşme puanları da karşılaştırıldı. Boyutta azalma için hemanjiyom alan ölçümleri dikkate alındı. Dosyalarda kayıtlı yan etkiler değerlendirildi.

Bulgular: İnfantil hemanjiyomlu 53 olgunun 14'ünde (%26,4) yüzeysel hemanjiyom, 39'unda (%73,6) derin hemanjiyom tespit edildi. İlaçsız takip edilen grupta 17 olgu (%32,1), topikal timolol grubunda 19 olgu (%35,8) ve oral propranolol grubunda 17 olgu (%32,1) incelendi.

Yüzeysel hemanjiyomlarda topikal timololün ilaçsız izleme göre iyileşme puanlarının daha yüksek, boyutta azalmanın daha belirgin olduğu saptandı. Derin

hemanjiyomlarda; topikal ve oral beta bloker tedavilerin, ilaçsız izleme göre istatistiksel olarak anlamlı etkin oldukları tespit edildi. Derin hemanjiyomlarda; topikal timolol grubunda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma için verilen iyileşme puanları ve hemanjiyom boyutunda gerileme miktarları oral propranolol grubu ile istatistiksel olarak farklı değildi. Topikal beta bloker kullanımında yan etki görülmezken, oral beta bloker grubunda 2 olguda uyku problemleri saptanmıştı.

Sonuç: Topikal beta bloker tedavisinin oral tedavi kadar derin hemanjiyomlarda başarılı ve güvenilir olduğunu saptadık. Gelecekte topikal tedavinin, oral beta blokerlerin yerini alabileceğini ve daha az yan etki görülmesi nedeniyle klinisyenler ve aileler tarafından da daha çok tercih edileceğini düşünüyoruz. İnfantil hemanjiyomlarda, tedavinin; olgunun yaşına, hemanjiyom büyüklüğüne, komplikasyonlara, tedaviye bağlı fayda ve yan etki dengesine, ebeveyn endişe seviyesine bağlı olarak bireyselleştirilmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.

ABSTRACT

YUKSEL K., Comparing the Effectiveness of Topical and Oral Beta Blockers in Childhood Hemangioma Treatment, Kirikkale University Faculty of Medicine, Children's Health and Diseases, Master Thesis, Kirikkale, 2020.

Introduction-Purpose: Hemangiomas are the most common vascular tumors of childhood, and the treatment approaches have undergone profound changes in recent years. The detection of the efficiency of oral propranolol in 2008 and topical in 2010 brought beta blockers to the forefront as an exciting and innovative treatment model in hemangioma treatment. As oral beta blockers became the primary preference in hemangioma treatment, the efficiency and safety of topical beta blockers and oral beta blockers in superficial and deep hemangiomas.

Methods: The present study, which was conducted retrospectively, examined the recorded data of the children who were monitored with hemangioma diagnosis at Kirikkale University Hospital Pediatric Hematology-Oncology Clinic between January 1, 2015 and June 1, 2019. The superficial and deep hemangioma patients were divided into 3 groups as *Drug-Free Follow-Up, Topical Timolol and Oral Propranolol Treatment*. The effectiveness of the treatment groups in superficial and deep hemangiomas was evaluated, and the treatment groups were compared in terms of efficiency and safety. In the evaluation of the efficiency, the fading in color and decrease in swelling were considered, and the improvement scores given by clinicians who were not involved in the study were compared. Hemangioma area measurements were considered for the reduction in size. The side effects recorded in the files were also evaluated.

Results: Superficial hemangiomas were detected in 14 of the 53 cases (26.4%) who had infantile hemangiomas, and deep hemangiomas were detected in 39 (73.6%). A total of 17 cases (32.1%) were examined in the Drug-Free Group, 19 cases (35.8%) in Topical Timolol Group, and 17 cases (32.1%) in the Oral Propranolol Group. The improvement scores were higher and the size reduction was more significant with topical timolol in superficial hemangiomas compared to drug-free monitoring. In deep hemangiomas, it was found that topical and oral beta blocker treatments were

statistically and significantly active compared to drug-free monitoring. In deep hemangiomas, the recovery scores for fading and reduction in swelling in the topical timolol group and the amount of reduction in hemangioma size were not statistically different from the oral propranolol group. Although there were no side effects in topical beta blocker use, sleep problems were detected in 2 patients in the oral beta blocker group.

Conclusion: It was found that topical beta blocker treatment is as successful and reliable as oral treatment in deep hemangiomas. We believe that topical treatment can replace oral beta blockers in the future, and will be more preferred by clinicians and families because of their fewer side effects. We would like to emphasize that the treatment of infantile hemangiomas should be individualized depending on the age of the cases, the size of hemangiomas, complications, balance of benefit and side effects based on treatment, and parental anxiety levels.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	x
ŞEKİLLER	xi
TABLOLAR.....	xii
1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Çocukluk Çağı Hemanjiyomlarının Sınıflandırılması ve Hemanjiyom Tipleri	3
2.1.1. İnfantil Hemanjiyomlar	6
2.1.2. Konjenital Hemanjiyomlar	8
2.1.3. Tufted Anjiyom	10
2.1.4. İğsi Hücreli Hemanjiyom ve Epiteloid Hemanjiyomlar	11
2.1.5. Piyojenik Granülom	12
2.2. Çocukluk Çağı Hemanjiyomlarının İmmünohistopatolojik Özellikleri	13
2.3. Çocukluk Çağı Hemanjiyomlarının Doğal Gelişimi	15
2.4. Çocukluk Çağı Hemanjiyomlarının Komplikasyonları	16
2.5. Hemanjiyom İlişkili Sendromlar	21
2.6. Hemanjiyomlarda Tanı Yöntemleri.....	22
2.7. Hemanjiyomlarda Ayırıcı Tanı	24
2.8. Hemanjiyomlarda Tedavi Yöntemleri	25
2.8.1. İlaçsız İzlem	25
2.8.2. Medikal Tedaviler.....	26
2.8.2.1. Oral Tedaviler	26
2.8.2.1.1. Oral Beta Blokerler.....	26
2.8.2.1.2. Oral Kortikosteroidler	31
2.8.2.2. Topikal Tedaviler	33

2.8.2.2.1. Topikal Beta Blokerler.....	33
2.8.2.2.2. Topikal Steroidler	34
2.8.2.2.3. Topikal İmiquimod	35
2.8.2.3. Diğer Tedavi Yöntemleri.....	36
2.8.2.3.1. İnterferon Alfa-2a ve 2b.....	36
2.8.2.3.2. Vinkristin	37
2.8.2.3.3. İntralezyonel Steroid.....	38
2.8.3. Skleroterapi	39
2.8.4. Lazer Tedavisi	41
2.8.5. Cerrahi Tedaviler	44
3. GEREÇ VE YÖNTEM	46
3.1. Çalışma Yöntemi	46
3.2. İstatistiksel Analiz	50
4. BULGULAR	52
4.1. Olguların Demografik ve Klinik Özellikleri.....	52
4.2. Tedavi Etkinliğinin Değerlendirilmesi ve Grupların Karşılaştırılması	54
4.2.1. Yüzeysel Hemanjiyomlarda Soluklaşma ve Kabarıklıkta Azalma.....	55
4.2.2. Derin Hemanjiyomlarda Soluklaşma ve Kabarıklıkta Azalma	58
4.2.3. Yüzeysel ve Derin Hemanjiyomlarda Tedavi Gruplarında Boyutta Azalmanın Değerlendirilmesi ve Karşılaştırılması	62
4.3. Tedavi Gruplarında Karşılaşılan Yan Etkiler	65
5. TARTIŞMA.....	66
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	74
7. KAYNAKÇA	77

EKLER

EK 1. Hemanjiyom Dosya Takip Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

İH	: İnfantil Hemanjiyom
ISSVA	: International Society For The Study Of Vascular Anomalies
KH	: Konjenital Hemanjiyom
RICH	: Rapidly Involuting Congenital Hemangioma
NICH	: Non Involuting Congenital Hemangioma
PICH	: Partially Involuting Congenital Hemangioma
PG	: Piyojenik Granülom
GLUT-1	: Glucose Transporter Type - 1
HIF-1	: Hypoxia Inducible Factor - 1
VEGF	: Vascular Endothelial Growth Factor
MMP	: Matrix Metalloproteinase
CD	: Cell Differentiation

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. İnfantil hemanjiyom tipleri A: Yüzeysel İH, B: Derin İH, C: Mikst İH	7
Şekil 2.2. Konjenital hemanjiyom	9
Şekil 2.3. Tufted anjiom	10
Şekil 2.4. Tufted anjiom ilişkili Kasabach Merritt sendromu	11
Şekil 2.5. İğsi hücreli hemanjiyom ve epiteloid hemanjiyom, A: İğsi hücreli hemanjiyom, B: Epiteloid hemanjiyom	11
Şekil 2.6. Piyojenik granülom	12
Şekil 2.7. Ülsere hemanjiyom	18
Şekil 4.1. İlaçsız izlem ile takip edilen bir olgumuzun başvuru sırasında, izlemin 1. ayı ve 4 ayındaki fotoğrafları a: başvuru sırasında, a ¹ : izlemin 1. ayı, a ² : izlemin 4. ayı.....	55
Şekil 4.2. Topikal beta bloker ile takip edilen farklı bölgelerde hemanjiyomu olan bir olgumuzun başvuru sırasında, izlemin 1. ay ve 4. ayındaki fotoğrafları a,b: başvuru sırasında, a ¹ ,b ¹ : izlemin 1. ayı, a ² ,b ² : izlemin 4. ayı	56
Şekil 4.3. Yüzeysel hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanları	58
Şekil 4.4. Derin hemanjiyomlarda nedeniyle ilaçsız (a), topikal timolol (b), oral propranolol (c) ile takip edilen olgularımızın başvuru sırasında, izlemin 1 ay ve 4 ayındaki fotoğrafları a,b,c: başvuru sırasında, a ¹ ,b ¹ ,c ¹ : izlemin 1. ayı, a ² ,b ² ,c ² : izlemin 4. ayı	59
Şekil 4.5. Derin hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanları	62
Şekil 4.6. Derin hemanjiyomlarda ilaçsız, topikal timolol ve oral propranolol gruplarının izlem sırasında boyutta azalma değerleri	64

TABLULAR

Tablo 2.1. ISSVA classification for vascular anomalies	4
Tablo 2.2. ISSVA classification for vascular anomalies	5
Tablo 2.3. Vasküler tümörlerin histopatolojik özellikleri	14
Tablo 2.4. İnfantil hemanjiyomlarda görüntüleme endikasyonları	23
Tablo 2.5. Hemanjiyomlar ve vasküler malformasyonların ayırıcı özellikleri	24
Tablo 2.6. Hemanjiyomlarda tedavi yöntemleri.	25
Tablo 2.7. Propranolol başlama kriterleri	28
Tablo 2.8. Oral propranolol kontrendikasyonları.....	30
Tablo 3.1. KÜTF’de izlenen toplam 88 olgunun çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterleri	47
Tablo 3.2. Olgularda demografik ve klinik özelliklere göre değerlendirilen parametreler	47
Tablo 3.3. KÜTF Çocuk Hematoloji-Onkoloji bölümünde hemanjiyom tedavi yöntemi ve endikasyonları.....	48
Tablo 3.4. Hemanjiyom tedavisinde oral ve topikal β -bloker doz seçimi	49
Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özelliklerinin tedavi gruplarına göre dağılımı	53
Tablo 4.2. Tanı sırasında hemanjiyom boyutlarının tedavi gruplarına göre dağılımı (mm ²) ...	54
Tablo 4.3. Yüzeysel hemanjiyomlarda ilaçsız izlem ve topikal tedavi gruplarında soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanları.....	57
Tablo 4.4. Derin hemanjiyomlarda ilaçsız izlem, topikal ve oral tedavi gruplarında soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanları	61
Tablo 4.5. Derin hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanlarının ortalamalarının tedavi grupları arasında karşılaştırılması.....	61
Tablo 4.6. Yüzeysel ve derin hemanjiyomlarda tedavi gruplarında başvuru, izlemlerinin 1 ayı ve 4 ayındaki ortalama hemanjiyom boyutlarının karşılaştırılması	63
Tablo 4.7. Derin hemanjiyomlarda boyutta azalma açısından topikal ve oral beta bloker gruplarının karşılaştırılması	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hemanjiyomlar çocukluk çağının en sık görülen iyi huylu damarsal tümörleridir (1-4). Nedeni hala tam olarak bilinmemektedir, ancak vaskülojen ve anjiogenez ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Sırasıyla proliferasyon-plato-involüsyon evreleri olmak üzere karakteristik bir büyüme paterni olan hemanjiyomlar uzun yıllardır gözleme dayanan konservatif tedavi stratejileri ile izlenmiştir. Ancak gözlemsel tedavi, lezyonun gerilemesinin yavaş olması ve bu süreçte karşılaşılan komplikasyonlar ve kozmetik problemler nedeniyle tatmin edici bir etkinlikte olmamıştır. Bu nedenle erken ve aktif tedaviler ilk seçenek haline gelmiştir (5).

Tedavide uzun yıllardır oral kortikosteroidler kullanılmış, başarılı sonuçlar alınmıştır. Ancak steroidlerin özellikle uzun süreli ve yüksek doz kullanımlarında birçok yan etki görülmüş ve endişelere yol açmıştır. Léauté-Labrèze ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış olduğu çalışmada rastlantısal olarak oral beta blokerlerin hemanjiyomlar üzerindeki etkinliği keşfedilmiştir (6). İki bin sekiz yılından itibaren oral beta blokerler hemanjiyom tedavisinde birinci basamak olarak kullanılmaktadır, ancak mekanizmaları tam olarak aydınlatılamamıştır. Oral beta blokerlerin sık tercih edilmeleri ile birlikte sistemik kullanımlarından kaynaklanan potansiyel yan etkileri en aza indirmek için topikal tedaviler uygulanmaya başlanmıştır. Guo ve Ni, 2010 yılında göz kapağında yerleşimli yüzeysel hemanjiyomlu bir olguda topikal beta blokerlerin etkinliğini göstermiştir (7). Sonraki yıllarda yapılan çalışmalarda topikal beta blokerlerin özellikle yüzeysel hemanjiyomlardaki etkinliği gösterilmiş, bazı çalışmalarda oral beta blokerler ile benzer derecede etkili ve daha az yan etki gösterdiği tespit edilmiştir (8, 9). Ancak derin hemanjiyomlarda topikal beta blokerlerin etkisini araştıran az sayıda vaka düzeyinde çalışmalar mevcuttur ve etkinliği aydınlatılamamıştır. Bu nedenle çalışmamızda yüzeysel ve derin hemanjiyomlarda ilaçsız, topikal ve oral beta bloker tedavilerin etkinliğini ve güvenilirliğini karşılaştırmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

Hemanjiyomlar, endotel hücrelerinin proliferasyonu sonucu ortaya çıkan ve süt çocukluğu döneminin en sık görülen iyi huylu vasküler tümörleridir. Vasküler neoplaziler arasında benign vasküler neoplaziler içerisinde yer almaktadır (1-3, 10). Hemanjiyomlar çoğunlukla sporadik olarak görülürler ancak bazı hastalarda 5. kromozomun q kolundaki mutasyona bağlı otozomal dominant kalıtım da gösterilmiştir (11). En sık doğumda ve yaşamın ilk aylarında ortaya çıkmakla birlikte sonraki yıllarda da görülebilmektedir. Term doğumlarda %1-2 oranında görülmekle birlikte preterm doğumlarda %4-5 oranında daha sık görülmektedir. Kafkas ırkı çocuklarında daha fazla görülmekle birlikte, kız çocuklarda da erkek çocuklara oranla 3-5 kat daha fazla sıklıkta rastlanmaktadır (12, 13).

Tüm vücutta ve organlarda yerleşim gösterebilmekle birlikte hemanjiyomların en sık yerleştiği organ deridir ve genellikle tek bir lezyon şeklinde görülmektedir (1, 14). Kırmızı, pembe, mor renklerde ve farklı şekillerde görülebilir. Lezyonların yarısından fazlası baş-boyun bölgesinde görülür. Baş-boyun bölgesinde de en sık yanak, üst dudak ve üst göz kapağında izlenirler (4, 15, 16).

Hemanjiyomların büyük çoğunluğu doğumda mevcut olmayıp doğumdan sonraki ilk bir ayda ortaya çıkarlar. Yenidoğan döneminde ortaya çıkan İH'ler (infantil hemanjiyom) spesifik bir büyüme gösterirler. Yaşamın ilk aylarında hızlı bir büyüme gösterirken daha sonra plato evresine geçerek büyüme hızları yavaşlar ve aynı seyrederek. Yaşamın 4.-5. yıllarına doğru da küçülerek ve solarak kaybolmaktadırlar (1, 4, 17, 18). Bu büyüme paterninin dışında bazı bebeklerde değişken büyüme süresi ve oranları da görülmektedir. Bir kısım bebeklerde çok az miktarda büyüyen hemanjiyomlar görülürken bir kısmında ise hızlı ve öngörülemeyen oranlarda büyüyen hemanjiyomlar görülmektedir (19). Nadiren doğumda tam olarak gelişmiş olabilirler ve takipte involüsyon gösterirler. İnvölüsyon sonrası çoğunlukla herhangi bir sekel bırakmadan kaybolurken bazen atrofik doku, anetoderma veya fibröz bir kitle olarak kalabilirler (20).

Çocukluk çağı hemanjiyomlarının çoğu endişe verici değildir, ancak bir kısmında komplikasyon gelişebilir (16, 21). Hava yolu, orbita ve aurikulyaya yerleşmiş solunum zorluğu, görme bozukluğu, işitme kaybı yapabilecek ciddi lezyonlar için erken müdahale yapmak ve tedaviye başlamak gerekebilir. Kozmetik problemler, kanama, ülserasyon, organ disfonksiyonuna yol açabilecek olan hemanjiyomların da tedavi edilmeleri gerekebilir (21, 22).

Hemanjiyomların tedavisinde ilaçsız izlem, medikal tedaviler, lazer tedavileri ve cerrahi tedaviler uygulanmaktadır. Basit tip hemanjiyomların çoğu ilaçsız izlem ile takip edilmektedir. Medikal tedavi seçenekleri arasında oral beta blokerler, topikal beta blokerler, steroidler, vinkristin, interferon gibi tedaviler mevcuttur. Ancak bu tedaviler arasında steroidler, vinkristin ve interferonların çok sayıda ciddi toksik yan etkileri olması nedeniyle kullanımları kısıtlıdır (17, 23-25).

2.1. ÇOCUKLUK ÇAĞI HEMANJİYOMLARININ SINIFLANDIRILMASI VE HEMANJİYOM TİPLERİ

Hemanjiyomlar iyi huylu vasküler tümörlerdir. Vasküler tümörler en son olarak 2018 Mayıs'da güncellenen Uluslararası Vasküler Anomalileri Araştırma Derneği (ISSVA) sistemine göre sınıflandırılmıştır (Tablo 2.1 ve 2.2).

Bu sınıflamada özellikle vasküler tümörler net bir şekilde vasküler malformasyonlardan ayrılmıştır. Daha önceki yıllarda –en son olarak 2013 yılında- Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nun yaptığı sınıflandırma vasküler anomaliler ve vasküler tümörler arasında net bir ayırım yapmamaktadır. Ayrıca hemanjiyom sınıflaması kavernoöz veya kılcal tümörler gibi eski patolojik terimlerle gösterilmiştir. Hastalara uygun tedavinin açıkça belirlenebilmesi için ISSVA sınıflaması daha çoğunlukla kullanılmaktadır (26).

Çocukluk çağı hemanjiyomları, vasküler anomaliler sınıflamasında benign vasküler tümörler içerisindedir (1, 2). Çocukluk çağı vasküler tümörlerinden biri olan hemanjiyomların vasküler malformasyonlardan ayrılması önemlidir. Tanının doğru bir şekilde konulması, tümörün tipinin belirlenmesi uygun tedavi ve izlem açısından

önemlidir. Hemanjiyomlarda görüntüleme genellikle tanısal ayırım için nadiren gerekir. Tanıda şüphede kalınması durumunda veya tümörün penetrasyonunu ve farklı dokulara invazyonunu değerlendirmek için görüntüleme istenir. En çok tercih edilen görüntüleme yöntemi ultrasonografidir. Özellikle lezyonun ultrasonografide kistik ya da solid olması –kistik yapıdaysa malformasyon, solid ise hemanjiyom lehine değerlendirilmektedir (26).

Tablo 2.1. ISSVA classification for vascular anomalies © (Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision May 2018)

VASKÜLER ANOMALİLER				
Vasküler Tümörler	Vasküler Malformasyonlar			
→Benign →Lokal agresif ya da borderline →Malign	Tek	Kombine	Adlandırılmış majör damarlar ile birlikte olanlar	Diğer anomalilerle ilişkili olanlar
	Kapiller malformasyon	Kapiller venöz malformasyon	Arteriyel	Klippel Trenaunay sendromu
	Lenfatik malformasyon	Kapiller lenfatik malformasyon	Lenfatik	
	Venöz malformasyon	Kapiller arteriovenöz malformasyon		Parkes Weber sendromu
	Arteriovenöz malformasyon	Lenfatik venöz malformasyon		Sturge Weber sendromu
	Arteriovenöz fistül	Kapiller lenfatik venöz malformasyon		Mafucci sendromu
		Kapiller lenfatik arteriovenöz malformasyon		
		Kapiller venöz arteriovenöz malformasyon		
		Diğerleri		

Tablo 2.2. ISSVA classification for vascular anomalies © (Approved at the 20th ISSVA Workshop, Melbourne, April 2014, last revision May 2018)

VASKÜLER TÜMÖRLER		
Benign vasküler tümörler	Lokal agresif ve borderline vasküler tümörler	Malign vasküler tümörler
İnfanıl hemanjiyomlar	Kaposiform hemanjiyoendotelyoma	Anjiosarkom
Konjenital hemanjiyomlar		Epithelioid hemanjiyoendotelyoma
a) RICH	Retiform hemanjiyoendotelyoma	Diğerleri
b) NICH		
c) PICH	Papiller intralenfatik anjioendotelyoma (PILA)	
Tufted anjiom		
İğsi hücreli hemanjiyom	Kompozit hemanjiyoendotelyoma	
Epiteloid hemanjiyom		
Pyojenik granülom	Psödomiyojenik hemanjiyoendotelyoma	
Diğerleri		
a) Hobnail hemanjiyom	Polimorfoz hemanjiyoendotelyoma	
b) Mikrovenüler		
c) Anastomoz yapan	Sınıflandırılmayan hemanjiyoendotelyomalar	
d) Glomeruloid		
e) Papiller hemanjiyom		
f) ...		
İlişkili lezyonlar		
a) Ekrin anjiomatöz		
b) Reaktif		
c) Basiller anjiomatozis		

2.2.1. İnfantil Hemanjiyomlar

Çocukluk ve özellikle bebeklik döneminde ortaya çıkan infantil hemanjiyomlar en sık görülen hemanjiyomlardır. Çalışmalarda prevalansının yaklaşık olarak %5 olarak saptanmıştır. Kız çocuklarda, Kafkas ırkında ve preterm doğan bebeklerde daha fazla görülmektedir (12, 13). Çok düşük doğum ağırlığı olan bebeklerde prevalansı %23'lere kadar çıkmaktadır (27). İnfantil hemanjiyomların büyüme, duraklama ve gerileme olmak üzere kendilerine özgü bir döngüleri vardır (28). İlk bulgular doğumdan sonra genellikle ilk 1 ayda kırmızı maküller şeklinde başlar ve tipik olarak 1. aydan sonra proliferatif fazlarına girerler ve büyüme gösterirler, bu dönemde kırmızı papül veya nodüller olarak görülürler. Genellikle 6 aylıkken büyümeleri tamamlanır (29). Daha sonra stabil, büyümenin olmadığı bir döneme girerler. Bu dönem genellikle 1 yaş civarında gerileme dönemi ile biter. Gerileme dönemi ise genellikle hemanjiyomun yüzeysel bileşenlerinden başlar ve hemanjiyom derinliğine bağlı olarak çoğunlukla 4 yaşlarında vakaların çok büyük bir kısmında gerileme tamamlanmaktadır (1, 17, 18, 30, 31). İnfantil hemanjiyomlar, genellikle klinik derinliklerine ve anatomik konfigürasyonlarına sınıflandırılmaktadır:

Derinliklerine göre;

Yüzeysel İH: Daha önceden çilek hemanjiyomları olarak adlandırılan parlak kırmızı, ince vasküler papül veya plaklar şeklinde yüzeysel dermiste yerleşimli olan hemanjiyomlardır (Şekil 1).

Derin İH: Mavi-mor renkli veya cilt renginde, daha önce kavernöz hemanjiyomlar olarak adlandırılan deri altı papül veya nodüller şeklinde derin dermis ve subkutan lokalizasyonlu hemanjiyomlardır (1)(Şekil 2.1).

Miks tip İH: Hem yüzeysel hem de derin bileşenlerin birlikte olduğu hemanjiyom tipidir (5)(Şekil 2.1.).

Anatomik konfigürasyonuna göre:

Lokalize (Fokal) İH: Genellikle oval veya yuvarlak küçük bir alanda görülen papül, plak veya nodül şeklinde tek başına –izole- olarak görülen hemanjiyomlardır. En sık görülen tipidir. (%65)

Segmental İH: Vücudun daha büyük bir bölgesini veya bölgenin tamamını (el, alt bacak, yüz vb.) içeren bir şekilde görülen hemanjiyomlardır (17, 32).

Belirsiz İH: Lokalize ve segmental tip arasındaki hemanjiyomlardır.

Multifokal İH: Çok odaklı birden fazla bölgede bulunan hemanjiyomlardır (1, 33, 34).



Şekil 2.1. İnfantil hemanjiyom tipleri A: Yüzeysel İH, B: Derin İH, C:Mikst İH

İnfantil hemanjiyomların derinliklerine ve anatomik konfigürasyonuna sınıflaması hastalık izleminde hangi sorunlarla karşılaşılacağını öngörmeye önemli bilgiler verir. Örneğin segmental tip İH'ler, çeşitli anomaliler eşlik edebilir ve PHACE sendromu (posterior fossa malformasyonları, hemanjiyomlar, arteriyel kardiyak ve göz anomalileri) ile ilişkili olabilir (18, 35). Multifokal İH'ler birden fazla bölgede hemanjiyom olması nedeniyle hemodinamik dengesizliğe bağlı kardiyak yetmezlik görülme oranı daha yüksektir (36). Derinliğine bağlı olarak derin bileşenlerin daha fazla olduğu hemanjiyomlarda da kendiliğinden gerileme süresi uzamaktadır.

2.2.2. Konjenital Hemanjiyomlar

Daha az yaygın olarak görülen bir başka hemanjiyom tipi konjenital hemanjiyomdur. Prevelansı net olarak bilinmemektedir. Doğumdan hemen sonra görülürler ve bu özellikleriyle infantil hemanjiyomlardan ayrılırlar. KH'ler (konjenital hemanjiyom) doğum sırasında da tamamıyla oluşmuş mor, kırmızı renkli, periferinde halo bulunan, sert tümörler şeklinde görülür (37). Bitişik olduğu cildin bir kısmı çalma etkisi nedeniyle daha az perfüze olur ve bu nedenle kenarları soluk görünebilir (26).

Konjenital hemanjiyomlar; RICH (hızlı gerileyen konjenital hemanjiyom), NICH (gerileme göstermeyen konjenital hemanjiyom) ve PICH (kısmi gerileyen konjenital hemanjiyom) olmak üzere 3 tipe ayrılır (26)(Şekil 2.2).



Şekil 2.2. Konjenital hemanjiyom

RICH'ler en sık ekstremitelerde (%52) daha sonra sırasıyla baş-boyun (%42) ve gövdede (%6) görülmektedir. Genellikle 14 ay boyunca hızlı bir şekilde boyutları küçülür ve renklerinde solma görülür (18, 38, 39). Medikal tedavilerin RICH'in spontan gerilemesini hızlandırdığı gösterilmemiştir. Gerilemeden sonra ciltte genellikle atrofi ve subkutan yağ dokusunda kayıp görülür. Bu durum için de rezeksiyon ve greft ile rekonstrüksiyon gerekebilir.

NICH'ler ise en sık baş-boyun (%43) daha sonra sırasıyla ekstremitelerde (%38) ve gövdede (%19) görülmektedir. Üzerilerindeki kaba telenjektaziler ile yuvarlak pembe-mor renkli nodül şeklinde ortaya çıkar ve genellikle yaşam boyunca stabil bir şekilde kalırlar (26, 40). Şekil bozukluğuna veya psikososyal sorunlara neden olan NICH'lerde rezeksiyon uygulanabilir. Alternatif olarak laser tedavisi ve skleroterapi uygulanabilmektedir (37).

PICH'ler ise gerileme gösterebilir, ancak herhangi bir zamanda gerilemenin sonlanıp NICH'e dönüşebilir (26).

Konjenital hemanjiyomlar klinik seyir olarak infantil hemanjiyomlardan ayrılır. Tanıda şüphe olduğu durumlarda nadiren görüntüleme istenebilir (41). Ayrıca histopatolojik olarak GLUT-1 pozitifliği konjenital hemanjiyomlarda görülmez (26).

2.2.3. Tufted Anjiom

Tufted anjiom, genellikle bebeklik ve erken çocukluk döneminde-5 yaş öncesinde- ortaya çıkan yavaş anjiomatöz proliferasyon gösteren nadir görülen iyi huylu vasküler bir tümördür (42, 43). Bir çok değişik görünümle prezente olabilir. Gövde ve boyunda mor renkli plaklar şeklinde, soliter ya da yaygın cilt lekeleri olarak görülebilir (44)(Şekil 2.3). Görünüm olarak malign bir vasküler tümör olan kaposiform hemanjioendotelyomaya (KHE) benzer. Tanıda şüphe olması durumunda biyopsi yapılmalı ve tanı netleştirilmelidir. Histopatolojik olarak KHE'den cannonball adıyla bilinen dermis ve subkutan dokuda yerleşimli yuvarlak kılcal damar nodülleri ile ayrılır (44). Semptomatik ve lokalize olan tufted anjiomlar için rezeksiyon uygulanabilir.

Tufted anjiomların seyri boyunca bazı hastalarda şiddetli trombositopeni, akut veya kronik bir tüketim koagulopatisi ve hızlı büyüyen hemanjiyomlarla karakterize olan Kasabach-Merritt fenomeni veya trombitopeniyle birlikte olmayan kronik koagulopati eşlik edebilir (45-49)(Şekil 2.4). Lezyonların çoğu semptomatik değildir, bazen lezyon üzerinde hipertrikoz ya da hiperhidrozis görülmektedir (50, 51). Semptomatik olmayan tufted anjiomlarda hasta izlemi önerilirken, semptomatik olan, Kasabach-Merritt fenomenini uyaran veya yaygın görünümde olan tufted anjiomlarda öncelikle vinkristin veya steroidler ile medikal tedavi gereklidir (26, 37, 47, 48).



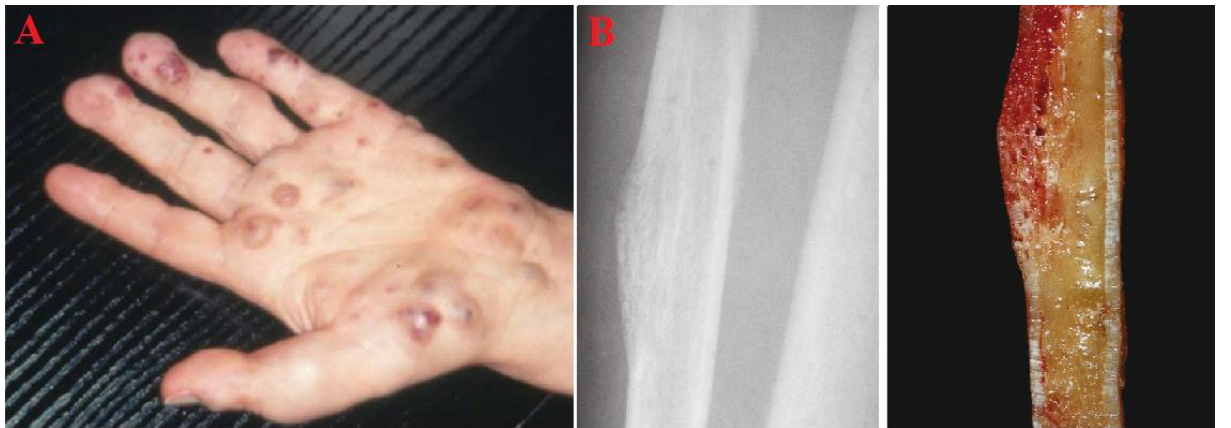
Şekil 2.3. Tufted anjiom



Şekil 2.4. Tufted anjiom ilişkili Kasabach Merritt Sendromu

2.2.4. İğsi Hücreli Hemanjiyom ve Epiteloid Hemanjiyom

İğsi hücreli hemanjiyom ve epiteloid hemanjiyomlar tipik olarak deri ve subkutan dokuda yerleşimli iyi huylu vasküler tümörlerdir (Şekil 2.5). Genellikle tanı için radyolojik görüntülemeye ihtiyaç duyulmamaktadır (46). Bazen epiteloid hemanjiyomlar travma sonrası özellikle ekstremiteletin metafizinde veya diafizinde oluşabilir (52, 53). Bu durumda hemanjiyom malign bir vasküler tümör olan epiteloid hemanjiyoendotelyomadan ayırt edilmelidir. Herhangi bir rutin tedavi protokolü tanımlanmamıştır. Tedavide rezeksiyon, cerrahi küretaj veya skleroterapi uygulanabilir (46).



Şekil 2.5. İğsi hücreli hemanjiyom ve epiteloid hemanjiyom A:İğsi hücreli hemanjiyom, B: Epiteloid hemanjiyom

2.2.5. Piyojenik Granülom

Piyojenik granülom eski adıyla lobüler kapiller hemanjiyom, nadiren ilk 1 yılda ortaya çıkan genellikle 7 yaş civarında görülen benign vasküler tümörlerdendir (37). Patognomonik görünümü, kırmızı renkli, soliter, küçük boyutlarda kanama veya ülsere olma eğiliminde olan lezyonlar şeklindedir (Şekil 2.6). Erkek çocuklarda kız çocuklara oranla 2 kat daha sık görülür. Çoğunlukla deriyi tutar, nadiren mukozaları tutabilir. Bu tümörler diğer vasküler tümörlere göre çok daha küçüktür, %75'i 1 cm'den küçüktür.(54) En sık baş-boyun bölgesinde (%62), gövdede(%19) ve ekstremitelerde (%18) yerleşimlidir. Öykü ve fizik muayene piyojenik granülom tanısı için yeterlidir. Görüntüleme çoğunlukla gereksizdir. Cerrahi eksizyon ve laser tedavileri uygulanabilir ancak nüks oranı fazladır (%50) (54, 55).



Şekil 2.6. Piyojenik granülom

Bu hemanjiyom tipleri dışında daha nadir görülen hobnail hemanjiyom, mikrovenüler hemanjiyom, anastomoz yapan hemanjiyom, glomeruloid hemanjiyom, papiller hemanjiyom, intravasküler papiller endotelial hiperplazi, kutanöz epitelooid anjiomatozis nodül, edinilmiş elastotik hemanjiyom, dalağın littoral hücre hemanjiyomu hemanjiyom tipleri mevcuttur (56-60).

2.2. Çocukluk Çağı Hemanjiyomlarının İmmünohistopatolojik Özellikleri

Hemanjiyomlar; kök hücreler, olgunlaşmamış endotel hücreleri, perisitler ve mezenkimal hücrelerden oluşurlar ve çoğunlukla infantil hemanjiyom olarak görülürler (2, 10). Çocukluk döneminde vasküler tümörler arasında ayırım yapmak için klinik ve histopatolojik incelemeler de dahil olmak üzere multidisipliner yaklaşım önemlidir (61). Vasküler tümörlerin histopatolojik özellikleri Tablo 2.2’de gösterilmiştir. Bu alanda önemli araştırmalar yapılmıştır ancak yine de hemanjiyomların patogenezi net olarak anlaşılamamıştır. Ancak patogenezi hakkında düşünülen birkaç mekanizma vardır.

Doku hipoksisi: Hemanjiyomların gelişiminde fetal dönemdeki hipoksik stresin uyarıcı olduğu düşünülmüştür. Hipoksi ile ilişkili durumlarda (preterm doğum, plasental anomaliler, düşük doğum ağırlığı vb.) hipoksiyle indüklenen faktör-1 alfa (HIF-1 α) artışıyla birlikte, proanjiojenik faktörler (VEGF) artar ve anjiyenez gelişir. Bu durum da infantil hemanjiyomların gelişimine neden olabilir (1, 2, 4).

Anjiyogenik faktörler: İH’nin proliferatif ve involüsyon evrelerinde VEGF, fibroblast büyüme faktörü, matriks metalloproteinaz (MMP-2 ve MMP-9), insülin-benzeri büyüme faktör 2, tip 4 kollajenaz ve ürokinaz gibi mediatörler artış gösterir ve bu mediatörlerin uyarısıyla ilişkili olarak endotelial progenitör hücreler, kök hücreler (CD133++), olgunlaşmamış endotel hücreleri (CD31+), perisitler, dendritik hücreler ve damarlanma potansiyeli olan mezenkimal hücreler çoğalır ve farklılaşır. Damarsal yapıları olmayan endotel hücrelerin de uyarılmasıyla birlikte hemanjiyomların oluştuğu düşünülmüştür (17, 18, 62, 63).

Plasental faktörler: İnfantil hemanjiyomlar plasentadan köken alan anjioblastlardan gelişebilir. Bu alternatif teori infantil hemanjiyom ve plasental damarlarda benzer belirteçlerin gözlenmesi nedeniyle düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda koryonik villus incelemesi sonucu özellikle GLUT-1 gibi vasküler belirteçlerin plasentada saptanması, bu plasental hücrelerin embolizasyonu sonucunda bebekte uzak dokularda hemanjiyom görülebileceğini düşüncesini ortaya

çıkarmıştır. Aynı zamanda hemanjiyom görülen çocukların annelerinde daha fazla plasental anormallik görülmüştür (2, 17, 64).

Tablo 2.3. Vasküler Tümörlerin Histopatolojik Özellikleri

İnfantil Hemanjiyom	Endotel hücreleri ile kaplanmış, sıkı paketlenmiş, kılcal damar boyutlarında damarların lobüllerinin ve tabakalarının dermal proliferasyonu. Stroma içinde sık görülen dermal dendrosit ve mast hücreleri.
Konjenital Hemanjiyom	Fibroz bantlar ile ayrılmış perisit tabakası ile çevrili konjeste olmuş kılcal damarların lobülleri. Değişken atrofik epidermis ve adneksiyal yapı. Subkutan doku ve dermis.
Tufted Anjiom	Endotel hücreleri ile kaplanmış ve perisitlerle çevrili, sıkıca paketlenmiş, zayıf kanalize kılcal damarların lobüllerinin tipik “top mermisi” dağılımı. Subkutan doku ve dermis. Çevresinde dilate hilal şeklinde / semilunar lenfatik kanallar.
İğsi Hücreli Hemanjiyom	Vakuollü sitoplazmalı hücreler, epiteloid ve yuvarlak endotel hücrelerin kompakt proliferasyonundan oluşan solid alan ve ince duvarlı damarlar ve düzleşmiş endotel hücrelerden oluşan kavernöz alan.
Epiteloid Hemanjiyom	Çok sayıda eozinofil ve lenfoid folikülü olan lenfositlerin ve plazma hücrelerinin nodüler dermal ve subkutan inflamatuvar infiltrasyonu.
Piyojenik Granülom	Ekzofitik, lobüle, dermal kitle. İyi gelişmiş lobüler mimari, değişken yüzeysel akut ve kronik inflamatuvar hücrelerdeki endotel hücreleri ile çok sayıda küçük kılcal damarlar.

Plasental endotelial hücrelerde glukoz transporter protein izoform 1 (GLUT1) eksprese edilir. Yapılan biyopsi sonuçlarında infantil hemanjiyomların yapısında da GLUT1 pozitif damarların olduğu gösterilmiştir ve GLUT-1 hemanjiyom dışında diğer vasküler anomalilerde saptanmamıştır. İnanfil hemanjiyom tanısında şüphe olması durumunda insizyonel ya da eksizyonel biyopsi yapılır ve GLUT1 pozitifliği görülürse tanı konulur (17, 18, 25).

Vasküler tümörlerin klinik ve histopatolojik özellikleri birlikte değerlendirildiğinde tanı ve sınıflandırmada yardımcı bir araç olarak kullanılabilir. İH’ler GLUT-1 ekspresyonu ile diğer vasküler tümörlerden

ayrılır (65). İmmünolojik incelemelerde TA'da D2-40, Prox 1 ve LYVE-1 ekspresyonu görülmektedir. PG, NICH ve RICH'de bu belirteçler negatiftir (66, 67). İH'lerde de LYVE-1 pozitifdir. İğsi hücreli hemanjiyomlarda ise yapılan az sayıda çalışmada Prox-1 ekspresyonu ve kısmi olarak D2-40 ekspresyonu görülmektedir. Yine az sayıda çalışmada epitelooid hemanjiyomlarda da D2-40 ekspresyonu pozitiflik göstermektedir (68-70). Ayrıca WT-1 vasküler anomaliler ve vasküler tümörlerin birbirinden ayırımında kullanılmaktadır. WT-1 vasküler anomalilerde gösterilmesine karşın vasküler tümörlerde negatiftir (71-74).

Hemanjiyomların patogenezi tek bir mekanizma ile açıklanamamaktadır. Genetik yatkınlık ve çevresel faktörler hemanjiyom gelişiminde birlikte rol oynamaktadır.

2.3. Çocukluk Çağı Hemanjiyomlarının Doğal Gelişimi

İnfantil hemanjiyomların belirli bir büyüme, duraklama ve gerileme dönemlerini içeren spesifik bir değişim özellikleri vardır. En sık yaşamın ilk haftalarında ve aylarında ortaya çıkmakla birlikte, derin İH'lerin klinik olarak belirginleşmesi daha uzun sürelerde ortaya çıkabilir (1, 18, 19, 29, 31). İlk bulgular kırmızı soluk bir leke, ekimoz benzeri bulgular ya da telenjektazi olabilir (62).

İH, ilk aylarda hızlı bir şekilde proliferasyon dönemine girer ve en hızlı büyüme hızı 6. hafta civarında gerçekleşir. İH'lerin büyük bir kısmının yaşamın ilk 3 ayında %80 boyutuna ulaştığı yapılan bir çalışmada gösterilmiştir (29). Proliferatif (büyüme) evre, çoğunlukla yaklaşık olarak 5 aylık bir sürede tamamlanır. Derin hemanjiyomlarda ise proliferatif evre daha uzun (1 yıl) sürebilir. Proliferasyonun sona ermesinden sonra İH genellikle 1 yaş civarında spontan bir değişimle plato evresine girer ve büyüme durur. Sonrasında lezyonların gerilemeye başladığı involüsyon evresine girer. İnvölüsyon (gerileme) evresi ise daha yavaştır ve hastaların %60'ında 4 yaşında, %76'sında 7 yaşında gerileme tamamlanır (5, 17). Bu evre daha derin hemanjiyomlarda daha uzun sürmekle birlikte yaklaşık 4-5 yaşlarında devam eden rengin solması, yumuşaması, sıcaklıkta azalma ile

karakterizedir (1). İH'lerin büyük bir kısmı gerilediğinde kalıcı bir bozukluk bırakmaz ancak bazı hemanjiyomlarda atrofi, anetoderma veya fibröz bir kitle olarak kalabilirler (17). İH'nin normal büyüme paterninin bilinmesi uygun zamanda uygun tedavi/müdahalelere olanak sağlar.

Konjenital hemanjiyomların gelişimi tipleri arasında farklılıklar gösterir. RICH yaşamın ilk yıllarında ortaya çıkar ve genellikle 1 yaş civarında (14 aylıkken) gerileyerek kaybolur (18, 38, 39). NICH ise doğumdan hemen sonra görülür ancak herhangi bir gerileme göstermez (40). PICH, gerileme dönemleri olsa da bazen gelişiminin herhangi bir döneminde duraklayabilir ve NICH'e dönüşebilir (26). Konjenital hemanjiyomlarda gerileme olabilen tiplerinde gerileme sonrası subkutan doku kaybı ve atrofi görülebilir (37).

Tufted anjiomlar, genellikle bebeklik ve 5 yaş öncesi çocukluk döneminde gövdede ve boyunda mor renkli plaklar şeklinde ortaya çıkar ve yavaş anjiomatöz proliferasyon gösterir (42, 43). Klasik bir büyüme paternleri yoktur.

Piyojenik granülom, epiteloid, iğsi hücreli ve diğer nadir görülen hemanjiyom tiplerinin rutin bir büyüme paternleri yoktur. Piyojenik granülom; genellikle 7 yaş civarında ve travma sonrası (böcek ısırığı vb.) ortaya çıkan 1 cm'den küçük kırmızı ekzofitik lezyonlar şeklinde görülür (18). Genellikle kraniofasial bölgede yerleşimlidir. Genellikle izlem süresince kendiliğinden gerilemektedir, ancak gerileme göstermediği durumlarda ve kanama komplikasyonlarını önlemek için cerrahi eksizyon gerekebilir (26). Epiteloid hemanjiyom ve iğsi hücreli hemanjiyomlar ise cilt ve cilt altında iyi sınırlı yerleşim gösterirler ve rutin bir büyüme paternleri yoktur (26).

2.4. Çocukluk Çağı Hemanjiyomlarının Komplikasyonları

Çocukluk çağı hemanjiyomları içerisinde en sıklıkla infantil hemanjiyomlar görülmektedir (12, 13, 18). İnfantil hemanjiyomların da büyük bir kısmı (%80) herhangi bir komplikasyona yol açmaz bu nedenle çoğunlukla çocukluk çağı hemanjiyomlarında komplikasyon görülmez ve sadece klinik izlem yeterlidir (4, 5,

28). Ancak bir kısmında (yaklaşık %10) lokal komplikasyonlardan, fonksiyonel, psikososyal ve hayatı tehdit eden sistemik komplikasyonlara kadar birçok komplikasyon görülebilmektedir (4, 75).

Hemanjiyomlarda komplikasyon riski; hemanjiyom tipine, yerleşim yerine, boyutlarına bağlı olarak değişmektedir. İnfantil hemanjiyomlar derinliğinde göre yüzeysel, derin ve mikst olmak üzere 3 gruba ayrılır. Tümör dağılımına göre multifokal, segmental, belirsiz ve multifokal olmak üzere 4 gruba ayrılır (17, 22). Segmental, belirsiz tip İH'ler, büyük boyutlardaki İH'ler ve yüz -özellikle perioküler- ve perineal bölge yerleşimli İH'lerde komplikasyon gelişme riski daha yüksektir (4, 16, 75, 76).

İH'lerde en sık görülen komplikasyon ülserasyondur (Şekil 2.7). Preterm doğum öyküsü, yüz ve perineal bölge yerleşimi ülserasyon riskini arttıran faktörlerdendir (76, 77). Genellikle doğumdan 3 ay sonra görülür, nadiren daha erken dönemde de ortaya çıkabilir. Hızlı büyüyen İH'ler, yüz ve perine bölgesinde bulunan İH'ler ve segmental İH'ler de ayrıca ülserasyon riski ile ilişkili bulunmuştur (4, 78). Ülserleşme eğilimi olan İH'lerde ilk olarak genellikle kırmızı lezyonların üzerinde siyahımsı renk değişiklikleri görülmektedir. Klinik olarak ağrılı olabilirler. Ciddi kanamalar sonrası ciddi anemi ve transfüzyon ihtiyacına neden olabilir. Ayrıca ikincil ve tekrarlayan enfeksiyonlar görülebilir. Ülsere İH'lerde iyileşme veya gerileme sonrası skar oluşma riski yüksektir. Ülserasyon dışında lokal komplikasyonlar içerisinde ağrı, kanama, doku hasarı ve kozmetik problemler de görülebilmektedir (4, 20, 21).

Fonksiyonel organ hasarı olasılığı hemanjiyomların yerleşim yerine göre değişmektedir. Çoğunlukla periferik bölgede bulunurlar. Göz kapağı ve çevresinde bulunan hemanjiyomlar astigmat, ambliyopi, göz kapağının tam açılıp kapanamamasına ve şaşılığa neden olabilir. Bazen nadir de olsa optik sinir zedelenmesine de yol açabilir (79, 80). En şiddetli komplikasyon ambliyopidir genellikle görüntü netliğini bozan anizometri ile ilişkilidir. Astigmat ise çoğunlukla üst göz kapaklarında yerleşen İH'lerde orbital kasların tutulumu sonrası görülen bir komplikasyondur. Şaşılık ise genellikle hastaların 1/3'ünde görülür. Optik sinirin sıkışması sonrası optik atrofi gelişebilmektedir. Bu nedenle göz ve çevresinde

yerleşimli İH'lerde rutin göz muayenesi yapılmalıdır ve tutulumun derinliği ve yaygınlığını belirlemek için görüntüleme tekniği olarak MR bu hastalarda faydalı olabilmektedir (4, 80). Ağız ve çevresinde yerleşimli olan İH'ler dental ve maxillar yapıların gelişimini bozabilir. Nazal İH'ler veya özel adıyla Cyrano's İH'ler, büyük boyutlarda olması veya nekroz gelişmesi durumunda nazal yapılarda deformitelere yol açabilir. Kulak yerleşimli İH'ler ise işitme kaybı, kulak gelişiminde bozulma, enfeksiyonlar açısından risk oluşturur (4, 81).



Şekil 2.7. Ülsere hemanjiyom

Lumbal, sakral bölgede yerleşimli İH olan hastalarda spinal disrafizm bu duruma eşlik edebilir. Bu hastalarda MR görüntüleme ile görülmesi muhtemel gergin kord sendromu, intraspinal hemanjiyom açısından spinal MR incelemesi gereklidir (62). Ayrıca bu bölgede olan hemanjiyomlar üriner, genital sistem ve anorektal sistemi ilgilendiren anomalilerin bir birleşimi olan PELVIS sendromu ya da SACRAL sendrom ile ilişkili olabilmektedir. PELVIS sendromu; perineal İH, imperfore anüs, eksternal genital malformasyonlar, lipomiyelomeningosel ile karakterizedir. SACRAL sendromda ise spinal disrafizm, kutanöz anormallikler,

renal anormallikler, ürolojik anormallikler, anogenital anomaliler, lumbosakral anjiom birlikteliği görülür (4, 62). Segmental İH'ler nörokutanöz bir sendrom olan PHACE sendromunda görülebileceği gibi çeşitli anomalilerle birliktelik gösterebilir. PHACE sendromu posterior fossa malformasyonu, hemanjiyomlar, arteriyal anomaliler, kardiak anomaliler ve göz anomalilerinin bir bileşimi şeklinde görülür. PHACE sendromu segmental İH, yüz ve frontotemporal bölge yerleşimli İH'lerle ilişkilidir ve daha sık görülmektedir (18, 82-84).

Bazı durumlarda infantil hemanjiyomlar yerleşim yerine ve büyüklüğüne bağlı olarak hastanın hayatını tehdit edebilir (85). Preaurikular bölge, çene ve boyun ön kısmında yerleşmiş "sakal bölgesi" olarak adlandırılan kısımda olan İH'ler ve subglottik İH'ler havayolunda obstrüksiyon oluşturup solunum distresi ortaya çıkarabilmektedir (77, 86, 87). Multifokal İH'ler hepatik hemanjiyomatozis ile ilişkili olabilir. Özellikle multifokal (çok sayıda), büyük boyutlardaki, hatta 20 cm den daha büyük "pinhead İH" olarak adlandırılan İH'lerde yüksek oranda vaskülarizasyona bağlı olarak kalp yetmezliği görülme oranı yüksektir. Hepatik hemanjiyomların klinik seyri sırasında trombositopeni ve hipotiroidizm gibi durumlar da eşlik edebilir. Nadiren sindirim sisteminde yerleşimli olan İH'ler ise masif kanamalara yol açabilmektedir (77, 88, 89).

Fonksiyon bozukluğu ya da hayati bir tehlike oluşturmasa bile infantil hemanjiyomların özellikle büyüme döneminde psikososyal problemlere yol açabilir. Yapılan bir çalışma İH'lerin özellikle baş-boyun yerleşimli olmasıyla yaşam kalitesi arasında bir ilişki olduğunu ortaya koymuştur. Yüz bölgesinde hemanjiyomu olan çocukların ailelerinde korku, üzüntü gibi negatif duygulanımlarının olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (22, 90, 91).

Tüm bunlar dışında özellikle yüz, el, önkol ve perine bölgesinde olan ciddi nekrozun eşlik ettiği geniş İH'ler, plastik cerrahi ve rekonstrüksiyonun zor olabileceği orta yüz bölgesinde bulunan İH'ler estetik açıdan hastalarda risk oluştururlar (4).

Konjenital hemanjiyomlarda komplikasyonlar tipleri arasında benzerlikler göstermesi yanında farklılıklar da göstermektedir. RICH'ler infantil hemanjiyomlara

benzer şekilde lokal ve fonksiyon kaybı gibi yan etkiler (31) oluşturmaları yanında farklı olarak geçici-hafif düzeyde trombositopeni ve tüketim koagülopatisi geliştirdikleri bazı vakalarda gösterilmiştir (92). Ancak genellikle tufted anjiomların seyrinde görüldüğü kadar ciddi düzeyde olmaz. NICH'ler ve PICH'lerde de infantil hemanjiyomlara benzer şekilde kanama, fonksiyon kaybı, estetik problemler görülebilmektedir (18, 31). Bunun dışında konjenital hemanjiyomlar doğumda maksimum boyutlarındadır ve genel olarak tüm tiplerinde yüksek debili kalp yetmezliği ve trombositopeni komplikasyonları görülebilir (18, 26).

Tufted anjiomların izleminde en korkulan komplikasyon Kasabach Merritt Sendromudur. Trombositopeni ve hızlı büyüyen hemanjiyomlarla karakterize bir tüketim koagülopatisine neden olan bu durum mortaliteye neden olabilmektedir. Tufted anjiomu ve kaposiform hemanjioendotelyomalı olan hastaların izlemleri boyunca yaklaşık olarak %70 kadarında KMS görülmektedir (45-47, 93). Trombositopeninin eşlik etmediği kronik koagülopati de izleminde görülebilmektedir (48, 49, 94). Tüm bunlar dışında infantil hemanjiyomlarda da görülen lokal yan etkiler (ağrı, ülserasyon, kanama, kozmetik problemler vs.) ve yerleşim yerine göre fonksiyon bozukluğu yapabilmektedir (42).

Epiteloid hemanjiyomlar, deride, yumuşak dokuda ve kemiklerde yerleşim gösterebilir. Kemiklerin metafizi ve diafizinde yerleşmesi durumunda genellikle ağrı ilk şikayet olarak ortaya çıkar (70, 95). Litik ve sklerotik kemik yıkım paterni gösterebilirler (46).

İğsi hücreli hemanjiyomlar, genellikle deride ve subkutan dokuda yerleşimli, çoğunlukla distal ekstremitelerde görülen hemanjiyomlardır. Epiteloid hemanjiyomlar gibi genellikle ağrı komplikasyonu ön planda görülmektedir (96, 97).

Eski adıyla lobüler kapiller hemanjiyom olarak bilinen piyojenik granülom, çoğunlukla kraniofasial bölgede, spontan bir şekilde travma sonrası veya travma olmaksızın kapiller malformasyonlarla birlikte ortaya çıkan hemanjiyomlardır (18, 98-100). Genellikle kanama eğilimindedirler. Yapılan bir çalışmada en sık komplikasyon kanama (%64), 2. sıklıkta da ülserasyon (%36) gösterilmiştir (37, 54).

2.5. Hemanjiyom İlişkili Sendromlar

Hemanjiyomların çoğu tek başına komplikasyon göstermeden tedavisiz takip edilirken, bir kısmı çeşitli sendromlarla birliktelik gösterebilir.

PHACES sendromu 5 cm'den daha büyük boyutlarda olan, segmental İH ve yüz ve frontotemporal bölge yerleşimli İH'lerle yakın ilişkilidir. Posterior fossa malformasyonları (çoğunlukla Dandy-Walker), arteriyel ve kardiyak anomaliler (aort, karotid arter anomalileri), göz anomalileri, işitme kaybı, sternal kleft gibi anomaliler görülmektedir. Takibinde baş ve boyun MR görüntüleme, ekokardiyografi oftalmolojik muayene ve gerekli olması durumunda diğer konsültasyonlar istenmelidir. Hemanjiyom tedavisi için oral propranolol başlanabilir. Ancak öncelikle nörolojik değerlendirilmesi yapılmalı, eğer intrakranial vasküler anomaliler iskemik inme riskini arttırıyorsa propranolol doz ayarlaması yapılmalıdır (18, 82, 83, 101).

PELVIS/LUMBAR sendromu genellikle lumbosakral, perine ve genital bölgede yerleşimli segmental İH'lerle ilişkilidir. Gergin omurilik sendromu, spinal disrafizm, genitoüriner anomaliler, renal anomaliler, anorektal malformasyonlar, nörolojik anomaliler görülebilmektedir. Pelvik USG/MR ve abdomen USG/MR görüntüleme istenebilir. Hemanjiyomlar için uygun tedavi verilmeli, ek anomaliler durumunda uygun konsültasyonlar istenmelidir (4, 62, 102).

KASABACH MERRİTT SENDROMU; hızlı büyüyen hemanjiyomlar, trombositopeni ve akut/kronik koagulopati ile karakterize bir sendromdur (45-48). Özellikle tufted anjiom ve malign bir vasküler tümör olan kaposiform anjiyoendotelyoma vakalarının izleminde bu vakaların %70'inden fazlasında KMS görülmüştür. KMS görülen vakalarda mortalite oranı (vakaların %20'si) yüksektir (93). KMS görülen tufted anjiomlarda tedavi başlanması endikedir.

İgşi hücreli hemanjiyom; Maffucci sendromu ve Klippel Trenaunay sendromu ile birliktelik gösterebilir. Maffucci sendromu hemanjiyom dışında multiple enkondromlarla ve iskelet ve iskelet dışı bulgularla karakterizedir. Maffucci sendromunda görülen enkondromların malign transformasyon riski olduğundan

dolayı etkilenen bölgede ani başlayan ağrı ve deformite olması durumunda eksizyonel biyopsi yapılmalıdır (103, 104). Klippel Trenaunay sendromu, iskelet ve yumuşak dokuda hipertrofi, venöz anomaliler ve hemanjiyomları ile karakterize ve genellikle tek ekstremitte tutulumunun olduğu hiperplazi sendromlarından birisidir (105). Komplikasyonları arasında hiperkoagulabilite, tromboz, pulmoner emboli yer almaktadır. Ek malformasyonları araştırmak ve vasküler girişim öncesi Doppler USG taraması önerilmektedir. Tedavisi ise semptomatik ve konservatiftir (106-108).

2.6. Hemanjiyomlarda Tanı Yöntemleri

Çocukluk çağı hemanjiyomlarında tanı genellikle klinik ve hemanjiyom gelişim özelliklerine göre konulmaktadır. Görüntüleme yöntemlerinin yararlı olduğu belirtilse de kullanım gerekliliği açısından ortak bir karar oluşmamıştır. Çocukluk çağı vasküler tümörlerinin tanısı için bir algoritma oluşturulmamıştır. Ancak *İH'ler için 2016 yılında bir konsensüde tanısal bir algoritma* oluşturulmuştur (32).

- İH düşünülen lezyon oluşturabileceği yaşamsal ve fonksiyonel riskler açısından değerlendirilmelidir. Risk yoksa çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanı tarafından çocuk 3 aylık olana kadar takip edilmeli ve kontrollerde risk durumunun tekrar değerlendirilmelidir.
- İlk değerlendirmede lezyon riskli olarak değerlendirildiyse veya takipte risk oluşturduğu düşünülürse hastanın uygun bir merkeze yönlendirilmesi, hastanın gönderildiği merkezde tekrar değerlendirmesinin yapılması, tanı konulamıyorsa yağ doku patolojileri ve kistik lezyonların ayrımı açısından yüzeyel USG, venöz malformasyonlardan ayrımı için doppler USG, lezyonun derinliğini değerlendirmek için MR ve bazı nadir vakalarda da biyopsi yapılması önerilmektedir.
- Tanı kesinleştirildiğinde komplikasyon açısından değerlendirilmelidir.,
- Komplikasyonlar değerlendirilirken, perioküler hemanjiyomlarda orbital USG veya kraniyal/orbital MR, solunum yolu yerleşimli hemanjiyomlarda boyun MR ve bronkoskopi, ülsere hemanjiyomlarda mikrobiyolojik kültür alınmalıdır.

- Segmental kraniyofasial hemanjiyomlarda PHACES sendromundan şüphelenilmelidir. Oftalmolojik ve nörolojik muayene, büyüme gelişmenin değerlendirilmesi, serebral ve servikal MR anjiyogram, ekokardiyografi, tiroid fonksiyon testleri istenmelidir.
- Segmental lumbosakral hemanjiyomlarda PELVIS, SACRAL ve LUMBAR sendrom düşünülmalıdır. Renal ve üriner sistem değerlendirilmesi için genital muayene, abdomen USG lumbal spinal kanalın değerlendirmesi için 6 aydan küçükse USG, 6 aydan daha büyük çocuklarda MR görüntüleme istenmelidir (32).

Görüntüleme yöntemleri, klinik olarak hemanjiyom tanısının netleştirilemediği durumlarda gerekmektedir. Görüntüleme yöntemi olarak USG, doppler USG, MR en sıklıkla kullanılan noninvaziv yöntemlerdir. Vasküler tümörlerin tanısında veya takibinde kullanılması gereken rutin bir görüntüleme yöntemi yoktur. Yüzeysel İH'lerde kontrollerde USG kontrolü önerilmemekle birlikte karaciğer veya diğer organ yerleşimli hemanjiyomların takibinde 2-3 ay arayla USG veya MR görüntüleme gereklidir. İnfantil hemanjiyomlarla ilgili görüntüleme endikasyonları Tablo 2.4'de gösterilmiştir (109).

Tablo 2.4. İnfantil hemanjiyomlarda görüntüleme endikasyonları

Endikasyon	Değerlendirme
Atipik görümlü lezyon Lezyonun başlangıç görülme yaşı > 6 ay	Alternatif tanı amacıyla
Lezyon sayısı > 5	İç organ tutulumunu göstermek için
Yüz yerleşimli > 5 cm lezyon	PHACES sendromu için
Sırt yerleşimli > 5 cm lezyon	LUMBAR sendrom için
30-100 papüler lezyon (hemanjiyomatozis)	İç organ tutulumunu göstermek için
İç organ yerleşimli lezyon	Fonksiyon bozukluğu riskini ortaya çıkarmak için

2.7. Hemanjiyomlarda Ayırıcı Tanı

Hemanjiyomlar sık görülmesine rağmen farklı klinik özellikler gösteren diğer vasküler anomalilerle ve özellikle vasküler malformasyonlarla pratikte sıklıkla karışmaktadır. Takip ve tedavileri farklılıklar içermesi nedeniyle ayırıcı tanıda tüm diğer vasküler anomaliler akla getirilmeli ve hasta değerlendirmesi dikkatlice yapılmalıdır (110).

Hasta öyküsü ayrıntılı bir şekilde alınmalıdır. Vasküler malformasyonlar genellikle doğumda gözle görülebilir durumdadır ve büyümeleri çocuğun büyümesi ile orantılıdır, hemanjiyomlar ise doğumda çok küçük boyutlardadır ya da görülmezler ve ilk yıl içerisinde hızlı bir büyüme gösterirler. Ayrıca hemanjiyomların aksine kendi kendine küçülmezler. Hemanjiyomlar endotel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşurken vasküler malformasyonlar displastik damarlardan oluşmaktadır (14). Hemanjiyomlarla vasküler malformasyonların ayırımı ile ilgili bilgiler Tablo 2.5’de verilmiştir.

Tablo 2.5. Hemanjiyomlar ve Vasküler Malformasyonların Ayırıcı Özellikleri

Hemanjiyomlar	Vasküler Malformasyonlar
Kadınlarda daha sık görülür.	Kadın ve erkeklerde eşit oranda görülür.
Doğumda belirgin değildir.	Doğumda vardır.
İlk yıl içinde hızlı büyüme gösterirler.	Çocuğun büyümesi ile orantılı olarak büyürler.
Büyüme evresinden sonra kendiliğinden gerileme görülür.	Kendiliğinden gerileme görülmez.

Vasküler malformasyonlar içerisinde “Porto şarabı lekesi” olarak da bilinen kapiller malformasyonlar da hemanjiyomlar ile karışabilmektedir. Ancak genellikle yüz bölgesinde trigeminal sinir dağılımı üzerinde yerleşim gösterdikleri için tanınmaları kolaydır ve çoğunlukla tek taraflı görülürler. Genellikle izole olarak yenidoğanlarda görülmekle birlikte, Sturge Weber sendromu için nöroradyolojik görüntüleme yöntemleri kullanılmalıdır (111).

2.8. TEDAVİ YÖNTEMLERİ

Çocukluk çağı hemanjiyomlarında tedavi yöntemi hemanjiyom tipi, yerleşim yeri, morbidite ve mortaliteyi arttıran komplike vakalar olması gibi çeşitli faktörlerle değişmektedir. Hastaların bir kısmında medikal tedaviler yeterli olurken bir kısmında lazer tedavisi veya cerrahi tedaviler gerekebilmektedir (Tablo 2.6).

Tablo 2.6. Hemanjiyomlarda tedavi yöntemleri

HEMANJİYOMLARDA TEDAVİ YÖNTEMLERİ					
İlaçsız izlem	Medikal tedaviler		Diğer tedaviler	Lazer	Cerrahi
	Oral tedaviler	Topikal tedaviler	İnterferon α 2a-2b		
	Oral beta blokerler	Topikal beta blokerler	Vinkristin		
	Oral kortikosteroidler	Topikal steroidler	İntralezyonel steroid		
		Topikal imiquimod	Skleroterapi		

2.8.1. İLAÇSIZ İZLEM

Hemanjiyomların çoğu infantil hemanjiyomlardır. İnfantil hemanjiyomların da büyük kısmında komplikasyon görülmez, spontan olarak geriler, herhangi bir tedaviye gerek duyulmaz (5, 16, 20, 112). Konjenital hemanjiyomların tüm tiplerinde komplike ve somptomatik olmayan vakalarda ilaçsız takip önerilmektedir (31). Tufted anjiomlarda komplike olmayan vakalarda öncelikle bekle ve gör yaklaşımı önerilmektedir (113-115). Ancak TA'ların nadiren spontan bir şekilde gerilediği de unutulmamalıdır (116). Epiteloid hemanjiyom, iğsi hücreli hemanjiyomda standart bir tedavi uygulaması olmamakla birlikte cerrahi ve skleroterapi gerekli vakalarda uygulanmalıdır (26, 46). Epiteloid hemanjiyomların kendiliğinden gerilemesi uzun yıllar alabilmektedir (117, 118). Piyojenik granülomlar da genellikle kendiliğinden

gerileyebilmektedir. Bu nedenle çoğunlukla herhangi bir tedavi başlanmadan ilaçsız olarak izlenmesi önerilmektedir (26).

2.8.2. MEDİKAL TEDAVİLER

Çocukluk çağı hemanjiyomları çoğunlukla kendiliğinden gerileme gösterse de, özellikle komplike olduğu durumlarda tedavi başlanması gerekebilir. Medikal tedaviler arasında oral beta blokerler, topikal beta-blokerler, sistemik steroidler, kortikosteroidler ve vinkristin gibi bazı diğer ilaçlar yer alır.

2.8.2.1. ORAL TEDAVİLER

2.8.2.1.1. Oral beta-blokerler

Oral beta-blokerler, negatif kronotropi, negatif inotropi, antihipertansif etkileri nedeniyle yaklaşık 50 yıldır başlıca anjina ve hipertansiyon olmak üzere kardiyak bozukluklarda kullanılmaktadır. 2008 yılında, propranolol ile tedavi edilen obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati bir hastanın izleminde nazal hemanjiyom proliferasyonunda belirgin bir azalma ve gerileme gösterilmiştir. Bu çalışma sonrasında oral beta-blokerlerin hemanjiyomlar üzerinde etkinliğini gösteren birçok çalışma ortaya çıkmıştır (6, 119, 120).

Beta blokerlerin hemanjiyom üzerindeki etkinliğine dair kesin bir mekanizma bilinmemektedir. Ancak hemanjiyomdaki etkilerinin vazokonstrüksiyon, endotel hücre apoptozu ve anjiogenezin inhibisyonu üzerinden olduğuna inanılmaktadır (85, 121). Propranololün ilk etkileri ilaç başlanmasından sonraki 3 gün içinde başlamaktadır. Öncelikle beta-2 reseptör blokajı sonucunda endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) aktivasyonu inhibe olur, bunun sonucunda da nitrik oksit azalır ve sonucunda vazokonstrüksiyon başlar. Daha sonraki dönemde (orta dönemde) ise katekolaminlerin etkisini inhibe eder, VEGF benzeri proanjiojenik faktörlerin

düzeylerini düşürür. Bunun sonucunda da İH'lerin proliferasyonunu durdurur. Yapılan çalışmalarda nonselektif bir beta adrenerjik bloker olan propranololün, vasküler endotelyal growth faktör (VEGF), basic fibroblast growth faktör (bFGF), matriks metalloproteinaz-2 ve matriks metalloproteinaz-9 seviyelerini düşürdüğü ve anjiogenez ve tümör büyümesini azalttığı gösterilmiştir (122, 123). Hemanjiyom dokusundan alınan hücrelerde de propranololün VEGF ve basic fibroblast growth faktör mRNA sentezini engellediği gösterilmiştir (124). Propranololün uzun süreli kullanımı sonrasındaki etkileri endotelyal hücrelerde bcl-2 üretimi azalır ve VEGFR-2 uyarısı inhibe olur, kaspaz kaskadı aktivasyonu azalır, apoptoz uyarılmış olur ve İH gerilemeye başlar. Propranololün proliferasyon gösteren endotel hücrelerinde apoptozisi uyardığı yapılan çalışmalarda da gösterilmiştir (63, 85, 123, 125, 126).

Propranolol, 2014 yılında FDA tarafından infantil hemanjiyom tedavisinde kullanımı onaylanan ilk tedavi olmuştur (5). FDA onayı hedef doz olarak 3,4 mg/kg/gün olarak belirlenmiş olsa da hemanjiyom takip eden uzman hekimler tarafından rutin olarak 1-3 mg/kg/gün arasında değişmektedir (5). Öncelikle 0,5-1mg/kg/gün başlangıç dozunda başlanır ve doz günler/haftalar içinde yavaş yavaş arttırılarak optimal doza çıkarılır (127). Günlük ilaç dozu çalışmalarda genellikle 2 veya 3 doza bölünerek verilmiştir (128, 129). Genellikle standart olarak 6 aylık tedavi yeterli olmaktadır (84), ancak yeterli gerilemenin görülemediği durumlarda 12 aya kadar, ülserleşmiş vakalarda 18 aya kadar tedavi süresi uzatılabilir (130). Tedavi propranolol dozu yavaş yavaş azaltılarak kesilmelidir. Propranolol tedavisinin kesilmesi sonrasında hemanjiyomlarda bazen rebound büyüme ortaya çıkabilmektedir. Çalışmalar özellikle 1 yaş altı dönemde ilaç kesilmesinin rebound büyüme riskini arttırdığını göstermiştir (131, 132). Ayrıca propranolol büyüme evresinde gerileme evresine göre daha etkilidir (127, 133).

Propranolol başlama kriterleri 2013 yılında yayınlanmıştır (134) ve Tablo 2.7'de gösterilmiştir. Propranolol başlamadan önce olası kardiyak yan etkileri daha fazla görülebilecek hastaları belirlemek için daha önceki yıllarda rutin uygulanan elektrokardiyogram (EKG) taraması yapılan çalışmalarda yüksek riskli hastaların belirlenmesinde faydasının olmadığı bildirilmiştir (135-137).

Tablo 2.7. Propranolol başlama kriterleri (134)

Propranolol başlama kriterleri	
Ayaktan izlem	Yatan hastada izlem
Düzeltilmiş yaş >8 hafta Yeterli sosyoekonomik düzey	Düzeltilmiş yaş < 8 hafta Düşük sosyoekonomik düzey Kardiyak ve pulmoner komorbiditeler
Kardiyopulmoner muayenesi normal Vital bulguları normal	Kardiyopulmoner muayenesi normal Vital bulguları normal
Endike durumlarda* normal EKG bulguları	Endike durumlarda* normal EKG bulguları
Propranolol 1 mg/kg/gün, 3 doz İlk verilen dozdan 1 ve 2 sa sonra TA/KTA kontrolü ve her doz artışında TA/KTA kontrolü yapılması İlacı tolere ettiyse, evde kullanıma devam edilecek 3-7 gün sonra 1,5 mg/kg/gün dozuna çıkıp, TA/KTA kontrolü yapılması 3-7 gün sonra 2 mg/kg/gün dozuna çıkıp, TA/KTA kontrolü yapılması	Propranolol 1 mg/kg/gün, 3 doz 1.-3. dozdan sonra 1 ve 2 saat sonra TA/KTA kontrolü İlacı tolere ettiyse 2 mg/kg/gün dozuna çıkıp, TA/KTA kontrolü yapılması İlacı tolere ettiyse 2 mg/kg/gün dozunda evde kullanıma devam edilecek
*Hemanjiyom hastalarında EKG endikasyonları: 1)kardiyak aritmi öyküsü yada muayenede oskültasyonda aritmi saptanması 2)ailede konjenital kalp hastalığı, aritmi, ani kardiyak ölüm yada bilinmeyen aile hikayesi 3)annede bağ dokusu hastalığı öyküsü 4)bradikardi saptanması	

Yapılan çalışmalarda beta bloker ilaç seçimi, uygulanan tedavi dozu ve süresi farklılıklar içermektedir.

Propranolol dışında hemanjiyom tedavisinde nadiren de olsa başka beta bloker ilaçlar da kullanılmıştır. Atenolol ve nadolol, propranololün aksine kan beyin bariyerini geçmez. Atenolol, seçici beta-1 adrenerjik bloker ajandır. Nadolol ise, seçici olmayan beta adrenerjik blokerdir. Beta-1 reseptörler myokard ve böbreklerde, beta-2 reseptörler akciğerlerde, iskelet kası ve periferdeki kan damarlarında bulunur. Beta-1 reseptörlerinin blokajı sonucunda kalp üzerinde bradikardi, hipotansiyon gibi etkilere yol açarken, beta-2 reseptörlerinin blokajına bağlı olarak vazokonstriksiyon ve bronkokonstrüksiyona yol açmaktadır (138). Atenolol sadece beta-1 reseptör blokajı yaptığı için propranolol ve nadolole kıyasla

daha az bronşial hiperaktivite yapmaktadır (139-141). Kan beyin bariyerini geçmemesi nedeniyle uyku bozuklukları daha az görülmektedir (142-144). Etkinlik bakımından atenolol ve nadololün etkinliğinin de propranolol kadar etkili olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (18, 139, 142, 144).

Propranololün etkinliğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır. 6-12 ay boyunca propranolol kullanan hastalar üzerinde yapılan geniş prospektif çalışmalarda ve metaanalizlerde propranololün etkinliği %98 olarak saptanmıştır (127, 133). Sans ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 2-3mg/kg/gün propranolol kullanımından sonraki 24 saat içinde tüm hastalarda hemanjiyomlarda renk değişiklikleri ve yumuşama olduğu görülmüştür (145). Başka bir çalışmada hava yolu yerleşimli olan İH'ler üzerinde propranololün saatler içerisinde etkili olduğu ve solunum semptomlarını azalttığı bildirilmiştir (133). Özellikle ülserleşmiş hemanjiyomlarda propranolol etkinliği birçok çalışmada gösterilmiştir ve tedavi süresinin propranolol ile anlamlı bir şekilde azaldığı gösterilmiştir (146).

Seçici olmayan beta-blokerler (propranolol), beta-1 blokajı ile kalp üzerinde negatif inotropik ve negatif kronotropik etkilere sahiptir. Bu etki ilaç alımından yaklaşık olarak 2 saat kadar sonra çıkabilir. Bu etki dışında beta-2 reseptörleri üzerinden etki ederek karaciğer ve kasta glikojenolizi inhibe eder, glukagon üretimi baskılanır ve hipoglisemi gelişir. Özellikle 3 aydan daha küçük çocuklarda belirgin semptom verebilir (147). Görülebilecek diğer yan etkiler solunum sıkıntısı, uyku bozuklukları, uyku halinde artış, ekstremitelerde soğukluk ve gastrointestinal şikayetlerdir. Bu etkiler dozdan bağımsızdır ve genellikle ciddi düzeyde ve geri dönüşümlü olmayan etkilerdir (134). Propranolol tedavisi uygulanan 174 İH'li hastanın izlendiği bir çalışmada 108 hastada (%62) en az 1 yan etki görülmüştür. En sık görülen yan etki ise ekstremitelerde soğukluk (%36.2) ve gece huzursuzluğu (%22,5) olmuştur. Bu yan etkiler dışında hastalarda hipotansiyon, solunum sıkıntısı ve gastrointestinal belirtiler görülmüştür (133). Başka bir çalışmada ise hastaların %31'inde yan etki görülmüştür. Bu çalışmada da en sık görülen yan etki uykusuzluk ve gece huzursuzluğu olmuştur. Daha nadir görülen ve literatürde yer alan diğer yan etkiler ise sinirlilik, aşırı terleme, geçici hipotonidir (127).

Yan etkileri dışında bazı hastalarda propranolol kullanımı kontrendikedir. Propranolol kontrendikasyonları ile ilgili bilgiler Tablo 2.8’de verilmiştir.

Medikal tedaviler genellikle büyüme evresinde etkilidir. Bu nedenle gerileme evresi infantil hemanjiyomlara göre daha uzun olan konjenital hemanjiyomlarda verilen medikal tedavilere belirgin iyileşme yanıtı görülmez (148). Konjenital hemanjiyomlar komplike olması durumunda farmakolojik tedavi dışı (lazer, cerrahi eksizyon vs.) seçenekler tedavide kullanılır (37, 149).

Tablo 2.8. Oral propranolol kontrendikasyonları (150)

Oral propranolol tedavisinin kontrendikasyonları
1. Prematüre yenidoğan ve düzeltilmiş yaşı < 5 hafta olan hasta
2. Astım veya bronkospazm öyküsü
3. 2. ve 3. derece AV blok, hasta sinüs sendromu, bradikardi ve hipotansiyon <ul style="list-style-type: none">• 0-3 ay: KTA < 100 atım/dk, TA < 65/45• 3-6 ay: KTA < 90 atım/dk, TA < 70/50• 6-12 ay: KTA < 80 atım/dk, TA < 80/55
4. İlaç etkileşimleri (kalsiyum kanal blokerleri, antihipertansifler, antiaritmikler, dijital glikozitler, NSAİİ, serum lipid düzeyini düşüren ilaçlar, fenobarbital, steroid)
5. Kalp yetmezliği, propranolol hipersensitivitesi, feokromositoma, Raynaud fenomeni, hipoglisemiye meyilli hasta

Propranololün tufted anjiomlarda kullanılmıştır ve farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Ancak genellikle TA’u olan hastalarda zayıf iyileşme belirtileri göstermiştir. Bir çalışmada propranolol verilen tufted anjiomu olan hastaların hiçbirinde herhangi bir gerileme belirtisi olmamıştır (42, 151). Başka bir çalışmada ise propranolol tedavisi verilen TA’lı hastalarda gerileme işaretleri görülmüştür (152). Bu haliyle propranololün TA üzerindeki etkinliği belirgin değildir ve etkinliğini gösteren daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Epiteloid hemanjiyom ve içsi hücreli hemanjiyomlarda propranolol etkinliğini gösteren herhangi bir araştırma yoktur.

Propranolol tedavisinin piyojenik granülom üzerinde etkinliğini araştıran az sayıda çalışma vardır. Bazı çalışmalarda propranololün PG’ler üzerinde etkili olmadığı gösterilmiştir (153-155). Ancak bu çalışmalara karşın bazı çalışmalarda da

piyojenik granülom üzerinde propranololün olumlu etkileri gözlenmiştir (156-158). Oral propranololün PG'ler üzerindeki etkisi henüz tam olarak gösterilmemiştir. Tedavi seçimi lezyonun büyüklüğü, anatomik yeri ve belki de henüz tanımlanmamış faktörler eşliğinde düşünülmesi gereklidir (157).

2.8.2.1.2. Oral kortikosteroidler

Propranolol tedavisinin etkinliği tespit edilene kadar oral steroidler uzun bir süredir hemanjiyom tedavisinde ilk basamak olarak kullanılıyordu (147). Oral propranolol etkinliğinin görülmesinden sonra oral steroidlerin kullanımı azalmıştır (5).

Etki mekanizmaları net olarak anlaşılamamıştır. Bir çalışmada steroidlerin sitokrom b artışı ile apoptozun uyarıldığı, bir başka durumda ise mast hücrelerindeki artışla antianjiyojenik faktörlerin salınmasını uyararak hemanjiyom tedavisinde etkili oldukları düşünülmüştür (159). Başka bir çalışmada steroidlerin kök hücreler tarafından üretilen VEGF-A üzerinde inhibisyon etkisi sonucunda etkili olduğu söylenmiştir (160, 161).

Steroidler de oral beta bloker ilaçlar gibi erken proliferatif dönemde en çok etkili olduğu bilinmektedir. En yaygın olarak kullanılan steroid prednizolondur ve tavsiye edilen doz 2-4 mg/kg/gündür. Betametazon 0,1 – 0,3 mg/kg/gün doz aralığında kullanılabilir (162). Steroidlerin bu dozda kullanılması sonucunda hemanjiyom büyümesinin durması sonrasında büzülme ve en sonunda gerileme beklenmektedir. Ancak steroid dozunun ani kesilmesi sonucunda rebound büyüme görülmesi olağandır. Bu nedenle ilaç dozları azaltılarak kesilmelidir (163). Steroid kullanım süresi genellikle 2 aydır.

Steroidlerin hemanjiyom üzerindeki yüksek etkinliğine rağmen potansiyel birçok yan etkisi vardır. Çoğunlukla geçicidir. Uykusuzluk, sinirlilik, reflü, akne, kılınmada artış, büyüme geriliği, cushingoid yüz görünümü, kilo alımı, osteoporoz ve fırsatçı enfeksiyonlar gibi yan etkiler görülmekle birlikte hipertansiyon,

hiperglisemi, obstrüktif hipertrofik kardiyomiyopati, adrenal yetmezlik gibi daha ciddi yan etkiler görülebilmektedir (5, 162, 164).

Sonuç olarak, sistemik steroidler günümüzde esas olarak propranolol tedavisinin kontrendike olduğu hastalarda, bazı ülserleşmiş İH'lerde yardımcı ilaç olarak ve hızlı ilerleme gösteren İH'lerde propranolol ile kombine olarak kullanılmaktadır (17, 75, 165). Steroidlerin özellikle de uzun süreli kullanımında birçok yan etkisi olması nedeniyle de çoğu zaman rutin olarak propranolol tercih edilmektedir (5).

Konjenital hemanjiyomlarda kortikosteroid kullanımının etkinliği konusunda dünya çapında çok az sayıda çalışma bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda steroid genellikle komplike ve ciddi olan konjenital hemanjiyomlarda kullanılmıştır ve olumlu sonuçlar alınmıştır (166, 167). Ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Tufted anjiomlarda oral steroidler uzun yıllar boyunca ilk basamak olarak özellikle komplike vakalarda tercih edilmiştir. Tufted anjiyomlar genellikle steroidlere kısmi yanıt vermektedir (42). Ancak yüksek dozlarda oral prednizolon kullanımı sonrası hemanjiyom hacminde belirgin olarak küçülme gözlenmektedir (168). Ancak genel olarak steroid kullanımı sonucu vakalarda istenilen iyileşme oranı gösterilememiştir (169). Sonuç olarak ilk basamak tedavi olarak kullanılmasa da komplike vakalarda steroid kullanımı TA olan hastalarda düşünülebilir.

Epiteloid hemanjiyomlarda oral steroidlerin kullanımı ile ilgili çok az sayıda çalışma vardır. Yapılan bazı çalışmalarda kortikosteroid verilen olgularda herhangi bir iyileşme belirtisi görülmemiştir (170, 171). Bazı yayınlarda ise oral steroid ile iyileşme gösteren epiteloid hemanjiyom vakaları gösterilmiştir (172).

İğsi hücreli hemanjiyomlar üzerinde oral kortikosteroidlerin kullanımının etkinliği konusunda herhangi bir araştırma yoktur.

Piyojenik granülomlar üzerinde oral steroidlerin kullanımı konusunda çok az sayıda çalışma vardır. Yapılan bir çalışmada olumlu sonuçlar gösterilmiştir (173).

Ayrıca komplike hemanjiyomlarda steroid alternatif olarak kullanılmaya devam etmektedir. Ancak bu konuda daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

2.8.2.2. TOPİKAL TEDAVİLER

2.8.2.2.1. Topikal beta blokerler

Topikal beta blokerler uzun bir süredir glokom tedavisinde rutin olarak kullanılmaktadır. Topikal kullanımda en sıklıkla tercih edilen preparat olan “timolol maleat” bir nonspesifik beta bloker ilaçtır. İlk olarak 2010 yılında Guo ve Ni, 4 aylık üst göz kapağında İH’si olan bir bebekte timolol %0,5 solüsyonu kullanımı sonrası hemanjiyomun gerilediğini göstermişlerdir (7). Daha sonraki yıllarda da timololün etkinliği ve güvenliğini gösteren birçok çalışma yayımlanmıştır (174-177).

Timolol maleat; jel solüsyon ve damla olarak 2 formda bulunmaktadır. Her ikisi de %0,25 ve %0,5 olmak üzere 2 farklı yoğunlukta bulunmaktadır. Timolol %0,5 damla/jel solüsyonu 5 mg/1 ml ve 1 damlası 0,25 mg/0,05 ml’dir. Timolol %0,25 damla/jel solüsyonu 2,5mg/1 ml ve 1 damlası 0,125 mg/0,05 ml’dir (178, 179). Önerilen günlük doz 0,25 mg/kg/gün düzeyinin altında olmalıdır (178). Bu nedenle pratik kullanımda hastaların günlük en fazla kg başına 1 damla timolol %0,5 damla kullanmaları uygundur (180). Tedavi süresi ise 4-12 ay arasında değişkenlik göstermektedir (181, 182).

Timolol maleat çoğunlukla yüzeysel, ülsere olmayan, lokalize İH’lerde tercih edilmektedir. Timolol derin bölgelere geçemez bu nedenle çalışmalarda derin hemanjiyomlarda yararlı olmadığı belirtilmiştir. Oral beta blokerlerde olduğu gibi İH’lerde özellikle proliferatif evrede diğer evrelere göre daha etkili bulunmuştur.

Sonuç olarak oral beta blokerlerin özellikle kardiyak olmak üzere potansiyel olarak ciddi yan etkiler oluşturabilir. Bu nedenle küçük yüzeysel İH’lerde topikal timolol uygulaması etkili alternatif bir yöntem olabilir (150, 179, 183).

Konjenital hemanjiyomlarda, epiteloid hemanjiyomlarda ve iğsi hücreli hemanjiyomlarda topikal timolol kullanımının etkilerini inceleyen herhangi bir çalışma mevcut değildir.

Tufted anjiomlarda topikal timolol etkinliğini gösteren farklı sonuçlar içeren çalışmalar vardır. Bir çalışmada tek tedavi olarak topikal timolol verilen bir vakada herhangi bir değişiklik saptanmamıştır (42). Başka bir çalışmada ise timolol solüsyonu uygulanan bir vakada 18 ay sonunda hemanjiyomunda tam gerileme saptanmıştır. Hastanın sonraki 1 yıllık izleminde de nüks görülmemiştir. Ayrıca hemanjiyomuna eşlik eden ağrı şikayeti de tedavi ile birlikte geçmiştir (184). Bu şekilde topikal timololün TA üzerindeki etkinliğini değerlendirecek daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Piyojenik granülomda timolol birçok çalışmada uygulanmıştır ve propranolole kıyasla tüm vakalardan kısmi olumlu sonuçlar alınmıştır (157, 185). Başka bir çalışmada topikal propranolol sonrası tüm hastalarda iyileşme belirtiler gözlenmiş ve herhangi bir yan etki belirtilmemiştir. Hatta PG'sinde kanama sonrası topikal propranolol başlanan 2 hastada kanama hızlı bir şekilde durduğu rapor edilmiştir (186).

2.8.2.2.2. Topikal steroidler

Hemanjiyom tedavisinde topikal timolol dışında topikal steroidler de kullanılmıştır.

Topikal steroidler, asıl olarak intralezyonel steroid tedavisine alternatif bir yöntem olarak düşünülmüştür. Topikal steroid olarak sıklıkla klobetasol propionat %0,05 veya betametazon dipropiyonat %0,05 tercih edilmektedir.

Topikal steroid kullanımında döküntü, kaşıntı, kızarıklık, kılınmada artış ve uzun süreli kullanımda ciltte atrofi gibi yan etkiler görülebilmektedir (187).

Topikal steroidlerin konjenital hemanjiyomlar, tufted anjiom, epiteloid ve iğsi hücreli hemanjiyomda etkinliğini araştıran çalışmalar mevcut değildir. Topikal

steroidlerin PG'ler üzerindeki etkinliğini gösteren retrospektif bir vaka serisi çalışması vardır. Çalışmada topikal steroid verilen 10 hastanın 9'unda hemanjiyomlarında iyileşme saptanmıştır (188). Herhangi bir yan etki ve nüks görülmemiştir.

Topikal steroid kullanımının etkinliği vaka sunumları ile gösterilmiş olsa da özellikle intralezyonel steroidlere oranla klinik iyileşme daha düşük görülmüştür. Hemanjiyomlarda alternatif bir tedavi olarak tercih edilebilir.

2.8.2.2.3. Topikal imiquimod

İmiquimod; özellikle yüzeysel İH'lerde orta derecede etkinliği gösterilmiş olan topikal antianjiyojenik, antiviral ve proapoptotik özellikleri olan immün cevabı modifiye edici bir ilaçtır (147, 189). İnterferon-alfa, IL-2, IL-12 ve diğer sitokinlerin üretiminde artışa yol açarak immün sistem üzerinde uyarıcı etki gösterir. İmmün sistemin yabancı ajanları tanımmasını sağlayan toll-like reseptörlerden biri olan TLR-7 üzerinden etki eder, böylece makrofaj, monosit ve dendritik hücrelerden sitokin salınmasına neden olur (190). İmiquimod %0,5 krem geceleri topikal uygulamadan sonra 8 saat kadar bekletilmeli ve sonrasında ilaç uygulanan bölge sabun ile yıkanmalıdır. Tedavi süresi yaklaşık olarak 4 aydır. Topikal timololle aynı derecede etkinliği gösterilmiştir anca yüksek oranda cilt irritasyon bulguları ve ülserasyon riski vardır.

Topikal imiquimod tedavisinin konjenital hemanjiyomlar, tufted anjiomlar ve iğsi hücreli hemanjiyomlar üzerindeki etkinliğini gösteren çalışmalar mevcut değildir.

Epiteloid hemanjiyomlar üzerinde imiquimodun etkinliğini gösteren birçok çalışmada vardır. İmiquimod kullanılan epiteloid hemanjiyom hastalarında iyileşme belirtileri görülmüştür (191-193).

Topikal imiquimod PG'lerin tedavisinde de birçok hastada kullanılmıştır ve olumlu sonuçlar alınmıştır (194-196). Hastalarda nüks genellikle görülmemektedir

(197). Piyojenik granülomlarda ilk basamak tedavi olan cerrahi yöntemlere alternatif bir yöntem olarak kullanılabilir.

2.8.2.3. DİĞER TEDAVİLER

Hemanjiyom hastalarında tedavide en çok tercih edilen oral beta blokerler, steroidler, topikal beta blokerler, topikal steroidler dışında alternatif yöntem olarak *vaka düzeyindeki çalışmalarda etkinliği gösterilmiş* bazı nadir medikal ajanlar da mevcuttur. Alternatif bir tedavi olarak kullanılan interferon α , vinkristin ve intralezyonel steroid gibi tedavi seçenekleri, rutin tedavilere yanıtız, ciddi ve hayatı tehdit eden hemanjiyomlar için kullanılmaktadır (198).

2.8.2.3.1. İnterferon alfa-2a ve 2b

İnterferon alfa, antianjiyojenik etki gösteren subkutan olarak kullanılan bir ilaçtır. Tanımlanan ilk endojen antianjiyojenik etki gösteren ajandır. 1992 yılında Ezekowitz ve ark. nın yaptığı bir çalışmada INF-alfa'nın intantil hemanjiyomlarda etkili olduğu gösterilmiştir (199). Mezenjiyal hücreler için mitojenik olduğu bilinen basic fibroblast growth faktör (b-FGF) üzerinde downregülasyonu ile endotel hücrelerinin proliferasyonunu azaltır (77).

Özellikle komplike, hayatı tehdit eden ve diğer tedavilere cevap vermeyen hemanjiyomlarda kullanılabilir. Subkutan veya intralezyonel olarak uygulanmaktadır. Tedavi dozu 0,5-3 milyon ünite/ m²/ gün şeklinde haftada 3-4 gün olarak uygulanmakta, tedavi süresi ise 6-12 ay arasında değişmektedir (168, 200-202). İlk 3 ayda tedaviye yanıt görülmektedir ve tedavi yanıtı genellikle %50 civarında olmaktadır (162, 199).

İnterferon kullanımında en önemli çekince ciddi yan etkilerdir. Tedavinin başlangıcında ateş ve kas ağrıları çoğunlukla görülmekle birlikte karaciğer toksisitesi, hematolojik toksisite, hipotiroidizm, depresif duygudurum bozuklukları

da görülebilmektedir. Ayrıca en korkulan yan etkiler spastik dipleji ile nörotoksisite ve gelişimsel geriliktir. Ve bu durum interferon alan hastaların %10-30 kadarında görülmektedir (203).

Konjenital hemanjiyomlar üzerinde interferon tedavisinin kullanımının etkinliğini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır. Komplike olan vakalarda alternatif bir seçenek olarak tercih edilebilir (204).

Tufted anjiomlarda cerrahi müdahalenin kontrendike olduğu, steroid tedavisine dirençli olan ve Kasabach-Merritt fenomeni gelişmiş olan vakalarda interferon alfa kullanılmaktadır (168, 205). İnterferonun TA üzerindeki olumlu iyileştirici etkileri çalışmalarda gösterilmiştir ancak birçok majör yan etkisi mevcut olduğundan kullanımı kısıtlıdır (202, 206).

Epiteloid hemanjiyomlarda intralezyonel interferon üzerindeki olumlu etkinliği bazı vaka sunumlarında gösterilmiştir (207, 208). Bir diğer nadir görülen hemanjiyom tipi olan içsi hücreli hemanjiyomlarda intralezyonel interferon etkinliğini değerlendiren bir çalışma sonucunda başarılı bulunmuştur (209).

İnterferon alfanın PG'ler üzerindeki etkisini gösteren birkaç çalışma vardır. Bu çalışmalarda subkutan ve intralezyonel interferon verilen hastalarda hemanjiyomlarda gerileme saptanmıştır (210, 211).

İnterferon alfanın hemanjiyomlar üzerindeki etkinliği gösterilmesine rağmen ciddi yan etkileri olması nedeniyle tedaviye yanıt alınamayan, ciddi, hayatı tehdit edici durumlarda kullanılabilir (198).

2.8.2.3.2. Vinkristin

Vinkristin, antimitojenik ve antianjiyojenik etkilere sahip bir ilaçtır. İnterferon alfa gibi komplike hemanjiyomlar, ciddi ve diğer tedavilere yanıtız hayatı tehdit eden hemanjiyomlarda kullanılmaktadır.

Vinkristin mikrotübül yapısındaki mitotik iğ ipliklerine etki eder ve hemanjiyom hücrelerinde apoptozu indükler (77, 147). Tedavi intravenöz olarak en az 15 hafta süresince 0,05 mg/kg veya 1 mg/m² uygulanmaktadır. Çalışmalarda etkinliğinin yüksek olduğu (yaklaşık %100) gösterilmiştir (77, 212).

Görülen yan etkiler halsizlik, yorgunluk, karın ağrısı, çene ağrısı, konstipasyon, alopesi, anemi, lökopeni, hematolojik toksisite, miyelosupresyon, periferik nöropati, ADH hormonunun salınım paterninde değişiklikler görülebilmektedir (23, 31, 212).

Konjenital hemanjiyomlar, PG'ler, epitelooid ve iğsi hücreli hemanjiyomlar üzerinde vinkristin tedavisinin etkinliğini değerlendiren çalışma yoktur. Komplike olan hemanjiyomlarda alternatif bir seçenek olarak kullanılabilir (204).

Yapılan çalışmalarda vinkristinin tufted anjiomlarda etkinliği sistemik kortikosteroidler, interferon, radyoterapi gibi diğer tedavi modalitelerine kıyasla daha etkili bulunmuştur (169, 213, 214). Özellikle steroide dirençli hastalarda umut verici bir tedavi ajanıdır (215). Oral steroidlere kıyasla yan etki oranı bir çalışmada %16 (vinkristin), %32 (oral steroid) olarak daha az saptanmıştır (216). Bununla birlikte, KHE / TA'nın nadirliği göz önüne alındığında, şu anda TA için kanıta dayalı standart bir tedavi yoktur (216).

2.8.2.3.3. İntralezyonel steroid

İntralezyonel steroidler, oral, topikal ve cerrahi tedavinin uygun görülmediği ilerleyici, küçük ve lokalize hemanjiyomlarda endikedir. Genellikle burun ucu veya dudakta yerleşimli derin veya mikst tip İH'lerde kullanılmaktadır (141, 217).

Kullanım şekli genellikle cerrahi bir üniteye 2-3 ay boyunca aylık enjeksiyonlar şeklindedir. Etkinlik olarak yaklaşık olarak %50 hastada gerileme bulguları görülmektedir (162).

Konjenital hemanjiyomlarda ve iğsi hücreli hemanjiyomlarda intralezyonel steroid kullanımını inceleyen herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Tufted anjiomlarda intralezyonel steroidlerin etkinliği yapılan çalışmalarda başarisız bulunmuştur (218).

Bazı epiteloid hemanjiyomu olan hastalarda intralezyonel steroidler kullanılmıştır. Çalışmalarda intralezyonel steroid kullanan hastalarda hemanjiyom boyutlarında gerileme izlenmiştir (172, 219). Ancak hastalarda nüks görülebilmektedir (220).

Piyojenik granülomlarda intralezyonel steroid tedavisi yaygın olmamakla birlikte kullanılmıştır. Bu konuda vaka sunumları mevcuttur ve olumlu sonuçlar alınmıştır (221, 222). Bir vakada da topikal timolol ve lazer tedavisi ile birlikte kullanılmış ve hemanjiyomda gerileme saptanmıştır (223). Ancak bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

En sık görülen yan etkiler pigmentasyon kaybı, atrofi ve lserasyondur. Sistemik yan etkiler nadir olarak görülmektedir. Ancak çalışmalarda periorbital bölgede yerleşimli İH'lerin tedavisinden sonra retinal arter embolizasyonu görüldüğü bildirilmiştir (17, 224, 225). Özellikle bu yan etkinin görülmesi sonrası intralezyonel steroid tedavilerinin kullanımı azalmıştır (5).

2.8.3. Skleroterapi

Skleroterapi esas olarak variköz venlerin sklerozan maddeler enjekte edilerek kaldırılması yöntemidir (226). Sklerozan madde olarak hipertonic serum fizyolojik, sodyum tetradesil sülfat, polidokanol ve etil alkol gibi maddeler kullanılmaktadır. Kullanılan bu maddelerin amacı damar endotelinde ya da tüm damar duvarında hasar oluşturmaadır. Hasar sonucunda lokal trombüs oluşur ve bu durum uzun dönemde ven skleroze olarak fibröz bir yapıya dönüşür. Skleroterapinin esas amacı tromboz oluşturmak değil, skleroz oluşturmaadır. Tromboz sonrasında trombüs içinde endotelle dşeli kk kanallar (rekanalizasyon) oluşabilmektedir (226).

Sklerozan madde olarak kullanılan maddeler sıvı veya köpük formda olmaktadır. Sıvı skleroterapide işlemden 15 dakika sonra endotel hasarı başlar, 2-3

saatte trombüs oluşur ve sonrasındaki yaklaşık 60 gün içerisinde fibrozis gelişir (227). Köpük skleroterapi sonrası oluşan endotel hasarı sıvı skleroterapiye göre daha güçlüdür. Trombüs oluşumu köpük skleroterapi sonrası yaklaşık 30 dk içinde başlar ve daha erken dönemde skleroz ve fibrozis gelişir.

Esas olarak alt ekstremitelerde variköz venlerin tedavisinde kullanılmaya başlanan skleroterapi bunun dışında hemanjiyomlar, venöz ve arteriyovenöz malformasyonlar, venöz göllenme, lenfanjiyom, glomanjiyomlarda kullanılmaktadır (228).

İnfantil hemanjiyomlarda skleroterapinin etkinliğini gösteren birçok çalışma vardır. Çalışmalarda özellikle cerrahi sonrası kanama olabilecek, büyük boyutlardaki hemanjiyomlarda kullanılmaktadır (229, 230). Yan etkiler nadir değildir, cilt nekrozu ve periferik sinir felci görülmektedir.

Konjenital hemanjiyomlar üzerinde özellikle vaka çalışmalarında direkt perkutanöz skleroterapinin etkili olduğunu gösteren çalışmalar mevcuttur (231, 232). İlk olarak histopatolojik tanısı ile doğrulanan NICH tanılı bir hasta üzerinde uygulanan skleroterapinin etkinliği gösterilmiş ve skleroterapi sonrası herhangi bir yan etki ve komplikasyon gözlenmemiştir (232). NICH'lerde genellikle rutin olarak cerrahi müdahale önerilmektedir (233). Ancak skleroterapi de cerrahi öncesi alternatif bir tedavi olarak düşünülebilir (234).

Tufted anjiyomlarda ve epiteloid hemanjiyomlarda skleroterapinin etkinliğini gösteren araştırma yoktur.

İğsi hücreli hemanjiyomlarda sadece bir çalışmada skleroterapi 1 hasta üzerinde uygulanmıştır ve başarılı olmuştur. Yüksek nüks oranı nedeniyle cerrahi tedavilere alternatif bir tedavi yöntemi olabilir (235).

Piyojenik granülomlar üzerinde ise birçok çalışmada skleroterapinin olumlu etkileri gösterilmiştir (236-238). Ayrıca skleroterapi sonrasında hastalarda nüks görülmemiştir (239).

Skleroterapi uygun koşullarda yapıldığında etkili bir yöntemdir. Ancak az da olsa komplikasyonlar görülebilmektedir. Bu komplikasyonlar arasında alerjik reaksiyonlar, hiperpigmentasyon, cilt nekrozu, sinir hasarı, vazovagal reaksiyonlar,

skotom, sekonder telenjiektazi, tromboemboli, tromboflebit, follikülit, bül oluşumu vardır (226).

2.8.4. LAZER TEDAVİSİ

Lazer kullanımı için en önemli endikasyonlardan biri vasküler lezyonlardır (240). Lazer tedavisinde hedef kromofor oksihemoglobindir. Kromofor tarafından seçici olarak emilen ışınlar 418-585 nm arasındadır ve tedavi edici en ideal dalga boyları 577-585 nm arasındaki ışıktır (241). Tüm hemanjiyomlara etki eden tek bir lazer tipi yoktur. En sık olarak kullanılan lazerler 532 nm, 577-600 nm ve daha derin etkili olan 1064 nm dalga boyundadır (242).

Vasküler lezyonların tedavisi için argon iyon lazerleri, diyod lazerler, pulse KTP lazerler, devamlı dalga Nd:YAG lazer gibi koagulasyon yapma özelliği olan ya da flash lamba pompalı atımlı boya lazer, uzun atımlı ayarlanabilir boya lazer gibi seçici fototermoliz yapma özelliği olan lazer tipleri kullanılmaktadır (240).

Argon iyon lazerleri (488-514 nm), ilk kullanılan lazerlerdendir (243). Hemoglobin tarafından spesifik olarak emilememesi ve devamlı dalga lazerleri olması nedeniyle hemanjiyom dışı normal dokuda daha fazla koagulatif hasar oluşturmaktadır. Bu nedenle kullanımları sınırlıdır.

Pulse boya lazerlerinde (400-700 nm), lazer enerjisi hemoglobin tarafından optimum bir şekilde emilirken melanin tarafından minimum emilerek termal etki sadece küçük damarlara sınırlandırılır (244). Dezavantajlarından en önemlisi tedaviden sonra ilk haftalarda ortaya çıkan purpura ve tedavi seansının çokluğudur (240).

Pulse boya lazer, yüzeysel hemanjiyomlarda ve ülserleşmiş İH vakalarında iyileşmeyi hızlandıran bir tedavi yöntemi olarak kullanılmaktadır. Ülsere hemanjiyomlarda ağrıyı azaltması ve hızlı reepitelizasyona yol açarak iyileşmeyi hızlandırması nedeniyle tercih edilmektedir (245). Genellikle topikal tedaviler sonrası gerileme göstermeyen hemanjiyomlarda uygulanmaktadır (246). Pulse boya

lazerin etkin derinliği 1.2 mm olduğundan dolayı dermise uzanım gösteren hemanjiyomların derin bileşenlerine herhangi bir etkisi yoktur (247, 248). Ayrıca ince ve yüzeysel hemanjiyomlarda ve gerileme sonrası rezidüel eritematöz lezyonlar ve telenjiektaziler için kullanılmaktadır (246).

Nd:YAG lazer (1064 nm), biyomoleküller ve doku proteini tarafından nonspesifik bir şekilde emilir. Deride bulunan hemoglobin ve melanin kromoforu tarafından zayıf emilim gösterdiklerinden ve derin dokulara etkili olduklarından dolayı sıklıkla kullanılır. Ancak dokuda büyük çapta termal hasar ve skar dokusu oluşturduklarından kullanımları sınırlıdır. Etkinin bir kısmı çevredeki normal dokulara da dağılabilmekte ve diğer lazerlere göre daha fazla termal hasar yapabilmektedir (249).

Potasyum Titanil Fosfat Lazer (KTP lazer) (532 nm), frekansı arttırılmış ve dalga boyu yarıya indirilmiş Nd:YAG lazerdir. Potasyum titanil fosfat içeren optik kristallerden Nd:YAG lazer enerjisinin geçirilmesiyle frekansı katlanmış ve dalga boyu yarıya düşürülmüş şekilde bu lazer formu oluşturulur. Bu dalga boyutu hemoglobin ve melanin tarafından emildiğinden ince ve yüzeysel damarlarda kullanılır. Ancak etkilerini gösteren az sayıda çalışma mevcuttur. Purpura yapmaması bir üstünlüğüdür ancak derin dokulara etkili olmaması dezavantajlarındanır (241).

Özetle, lazer hemanjiyomlarda proliferatif fazdaki hemanjiyomların tedavisi, ülsere hemanjiyomların tedavisi ve gerileme sonrası rezidüel telenjiektazilerin tedavisi için kullanılmaktadır (246, 250).

Lazer uygulaması ağrılı bir işlem olduğundan lokal anestezi yapıldıktan sonra uygulanmalıdır (162). Komplike olmayan İH'lerde lazer tedavisinin kullanımı tartışmalıdır. Lazer tedavisinin ilaçsız izleme göre etkinliğinin daha iyi olduğunu gösteren çalışmalar olduğu gibi etkinlik açısından farkın görülemediği çalışmalarda mevcuttur. Bir çalışmada komplike olmayan İH'lerde ilaçsız olarak gözlem ile lazer tedavisi uygulaması arasında anlamlı fark gözlenmemiştir. Buna karşılık yan etki oranı lazer tedavisi uygulanan hastalarda daha fazla görülmüştür (251). Başka bir prospektif çalışmada ilaçsız olarak takip edilen hastalarla lazer tedavisi arasında

hemanjiyom derinliği ve yzzey alanı karşılaştırmaları yapılmıştır ve etkinlik açısından fark izlenmemiştir. Fakat kozmetik görünüm olarak lazer tedavisi daha etkili bulunmuştur (252).

Yan etki olarak sıklıkla geçici hiperpigmentasyon veya hipopigmentasyon ve atrofi görülebilmektedir (251).

Konjenital hemanjiyomlarda lazer tedavisinin etkinliğini gösteren az sayıda çalışma bulunmaktadır. Bir çalışmada lazer tedavisi alan konjenital hemanjiyom hastalarında etkinlik gösterilmemiş ve cerrahi müdahale önerilmiştir (253). Ülsere olmuş ve yzzeysel hemanjiyomlarda daha etkili sonuçlar elde edilmektedir (254-256).

Tufted anjiomlarda lazer tedavisine yanıt oranı değişkenlik gösterir. Bazı çalışmalarda lazer sonrası belirgin iyileşme olduğu gösterilmiştir (257, 258). Ancak lazer sonrası iyileşmenin izlenmediği tedavinin başarısız olduğu çalışmalar da mevcuttur (259). Yan etki olarak az da olsa skarlaşma görülmektedir .

Lazer tedavisinin epiteloid hemanjiyomlarda iyileştirici etkileri gösterilmiştir (260, 261). Çalışmalarda long pulsed dye-laser ve standart pulsed-dye laser yöntemleri uygulanmıştır. Her ikisinde de tedavide olumlu sonuçlar izlenmiştir. Yöntemlerin birbirine göre üstünlükleri karşılaştırılmamıştır (262).

İğsi hücreli hemanjiyomlarda lazer tedavisinin etkinliğini gösteren herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Lazer tedavisi PG'lerde ilk basamak tedavilerden birisidir. Etkinliği yzzeysel hemanjiyomu olan birçok çalışmada yüksek saptanmasına rağmen tartışmalıdır (263, 264). Lazer tedavisinin retiküler dermis tabakasına ulaşamadığından etkinliği derin komponenti fazla olan hemanjiyomlarda düşük kalmaktadır ve nüks görülme sıklığı artmaktadır (54, 55, 264).

2.8.5. CERRAHİ TEDAVİLER

Cerrahi eksizyon, İH'lerin ilk basamak tedavisinde yer almasa da bazı endike olduğu durumlar vardır. Cerrahi müdahale büyüme evresinde ise “erken” ve gerileme sonrasında ise “geç” cerrahi müdahale olarak ayrılabilir (162).

İH'lere erken cerrahi müdahale özellikle İH'lerin büyüme evresinde medikal tedavi kontrendikasyonları, organ fonksiyon kaybı, herhangi bir gerileme göstermeden ısrarcı kanama ve ülserasyon gösteren ve hayatı tehdit eden hemanjiyom varlığı gibi durumlarda uygulanmalıdır (17, 79, 162, 265).

Geç cerrahi müdahale ise İH'lerin gerileme evresinden sonra hemanjiyom bölgesinde görülen atrofi, renk değişiklikleri, yağlı fibröz kalıntılar ve anatomik sekeller nedeniyle gerekmektedir (18).

Cerrahi müdahale hemanjiyom tedavisinde hızlı ve kalıcı bir çözüm sunar ancak genel anestezi gereksiniminin doğması ve skarlaşma gibi dezavantajları vardır (18).

Konjenital hemanjiyomlarda RICH ve PICH tipi ve komplike olmayan lezyonlarda çoğunlukla sadece klinik izlem yeterlidir (253). Ancak gerileme göstermeyen konjenital hemanjiyomlarda özellikle NICH'lerde cerrahi müdahale ilk basamak tedavi olarak önerilmektedir (253). Çevre dokulara yayılımı sıklıkla görüldüğünden diğer tedavi yöntemleri ile genellikle nüks görülmektedir (266-268). Persistan ülser vakalarda, trombositopeni, hemodinamik instabilite veya gerileme sonrası rezidüel cilt değişiklikleri görülebilecek konjenital hemanjiyomlarda cerrahi eksizyon endikedir (269).

Tufted anjiomlar için ana tedavi seçeneği cerrahi eksizyondur (43). Bazı araştırmacılar tufted anjiomların nadiren de olsa kendiliğinden gerileyebilmesi nedeniyle izlenmesi gerektiğini düşünmektedirler (48, 270). Ancak genellikle cerrahi müdahale gerekmektedir. Cerrahi eksizyonun tufted anjiomlarda etkili olduğuna dair çalışmalar yayınlanmıştır, ancak nüks sıklıkla görülmektedir (271, 272). Ayrıca cerrahi sonrası skarlaşma sıklıkla görülmektedir (43).

Epiteloid hemanjiyomlarda temel tedavi cerrahi eksizyondur (273-277). Genellikle soliter lezyonlarda tercih edilmektedir, multifokal tutulum gösteren hemanjiyomlarda eksizyon her zaman mümkün değildir (278). Lezyonlarda tam eksizyon yapılmadığı durumlarda nüks görülmektedir (279). Total eksizyon nüks riskini azalttığı ve iyileştirici etkilerinin belirgin olarak görülmesi nedeniyle önerilen tedavi yöntemidir (280).

İğsi hücreli hemanjiyomlarda genellikle lokal eksizyon yeterli olmaktadır ve en sık tercih edilen tedavi yöntemidir. Ancak cerrahi tedaviden sonra aynı lezyon bölgesinde tekrar hemanjiyom gelişme riski $>50\%$ 'dir (235, 281).

Cerrahi eksizyon, elektrokoterizasyon ve kriyocerrahi PG tedavisinde ilk basamak tedavidir (54, 282). Piyojenik granülomlar genellikle medikal tedavi ile gerilemez, kanama ve ülserasyon riski de yüksektir. Medikal tedavi ile gerileme gösteren ancak hemanjiyom bölgesinde kalan rezidüel doku için de cerrahi seçenekler uygulanmaktadır (186). Ancak tam kat cilt eksizyonu hariç diğer cerrahi müdahaleler sonucunda sıklıkla nüks görülmektedir. Tam kat cilt eksizyonu sonrası kür oranı 100% 'dür (54, 55). Cerrahi sonrası ağrı, kalıcı skar dokusu ve pigmentasyon değişiklikleri en sık görülen komplikasyonlardır (186).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Yöntemi

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi (KÜTF) Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniği'nde 01.01.2015 – 01.06.2019 tarihleri arasında hemanjiyom tanısıyla takip edilen olguların dosyaları retrospektif olarak değerlendirmeye alındı.

Kliniğimizde hemanjiyom tanılı hastaların başvurularında sırasıyla aşağıdaki uygulamalar yapılmaktadır:

- 1) Olgularda yaş, cinsiyet, gestasyon haftası, iletişim bilgileri sorgulanmakta, başvuru tarihi ve lokalizasyon, derinlik ve komplikasyon gibi klinik özellikler hemanjiyom dosya takip formuna kaydedilmektedir.
- 2) Başvuru sırasında, takiplerinin 1. , 4. ayında ve sonrasında 2 aylık aralarla hemanjiyom bölgesinin fotoğrafları ailelerinin izni ile çekilmekte, boyutları (en uzun çap ile bu çapı 90^0 ile kesen çapın çarpımı) kağıt mezura ile ölçülmekte ve hemanjiyom dosya takip formuna kaydedilmektedir.
- 3) Tüm olguların başvurularında yüzeysel USG çekilmektedir, hemanjiyomların dermisteki derinliğine göre olgular yüzeysel ve derin hemanjiyomlar olmak üzere 2 gruba ayrılmaktadır.
- 4) Kliniğimizde olgular ilaçsız takip, topikal beta bloker (timolol %0,5 damla), oral beta bloker (oral propranolol) olarak 3 tedavi modeli ile izlenmektedir ve izlenen tedavi şekli de hemanjiyom dosya takip formuna kaydedilmektedir.
- 5) Tedavi başlanması planlanan hastalara tedavi öncesinde tam kardiyolojik muayene için pediatrik kardiyoloji konsültasyonu istenmektedir.

Olguların verilerine hemanjiyom dosya takip formlarından ve bilgisayar sisteminden ulaşıldı. (Hemanjiyom dosya takip formu EK 1'de gösterilmiştir)

Olgu dosyaları geriye dönük olarak tarandı ve toplam 88 olgu saptandı. Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 53 olgu çalışmaya dahil edildi. Otuzbeş olgu çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterleri Tablo 3.1’de gösterilmiştir.

Tablo 3.1. KÜTF’de izlenen toplam 88 olgunun çalışmaya dahil edilme ve çalışma dışı bırakılma kriterleri

Çalışmaya dahil edilme kriterleri	Çalışma dışı bırakılma kriterleri
Hemanjiyom tanılı olmak	Poliklinik muayenelerine düzenli gelmeyenler
0-18 yaş aralığında olmak	Farklı tedavi modelleri ile takip edilenler
Hemanjiyom dosya takip formlarındaki bilgileri yeterli düzeyde olması	Hemanjiyom dosya takip formlarında yeterli bilgilerin olmaması
Tedavi süresince aynı tedavi modeli ile takip edilmek	Organ hemanjiyomu olmak

Hemanjiyom olgularının verilerinin ve fotoğraflarının tez çalışmasında kullanılması için aileler arandı ve onay alındı.

Çalışmaya alınanların, demografik ve klinik özelliklerine göre olguların kayıtları incelendi. Demografik ve klinik özelliklerine göre değerlendirilen parametreler Tablo 3.2’de gösterilmiştir.

Tablo 3.2. Olgularda demografik ve klinik özelliklere göre değerlendirilen parametreler

Demografik özelliklerine göre	Klinik özelliklerine göre olgular
Cinsiyet (kız, erkek)	Lokalizasyon (baş boyun, gövde, ekstremiteler, anogenital, çoklu hemanjiyom)
Gestasyon haftası (< 37 hafta, ≥ 37 hafta)	Derinlik (yüzeysel, derin)
Başvuru yaşı (0-3 ay, 3-6 ay, 6-12 ay, 1-2 yaş, > 2 yaş)	Komplikasyon (var, yok)
	Boyut (mm ²)

Hemanjiyom boyutları “mm²” olarak hesaplandı. Hemanjiyomun en uzun çapı ile bu çapı 90° ile kesen çap çarpılarak boyut mm² cinsinden kayıt edilmektedir.

Çoklu hemanjiyomu (>1 hemanjiyom) olan 3 olguda ise tüm lezyonların toplam boyutu hesaplandı.

Hemanjiyom derinliğine göre yüzeysel ve derin olmak üzere olgular 2 gruba ayrıldı. Mikst hemanjiyomlar derin komponentinin fazla olması nedeniyle derin hemanjiyomlar grubuna eklendi. Yüzeysel ve derin hemanjiyom gruplarında üç tedavi modelinin etkinliği değerlendirildi.

Olgular TEDAVİ MODELİNE göre; 3 gruba ayrıldı.

İLAÇSIZ: “İLAÇSIZ TAKİP”, HERHANGİ BİR TEDAVİ ALMAYAN OLGULAR

TOPIKAL: “TOPIKAL BETA BLOKER”, TOPIKAL TİMOLOL % 0,5 GÖZ DAMLASI KULLANAN OLGULAR

ORAL: “ORAL BETA BLOKER”, ORAL PROPRANOLOL TABLET KULLANAN OLGULAR

K.Ü.T.F. Hastanesi Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniği’nde hemanjiyom tedavisi yöntemi ve endikasyonları Tablo 3.3’de verilmiştir.

Tablo 3.3. KÜTF Çocuk Hematoloji-Onkoloji bölümünde hemanjiyom tedavi yöntemi ve endikasyonları

ORAL BETA BLOKER ENDİKASYONLARI
Komplikasyon riski yüksek yüzeysel ve derin hemanjiyomlarda*
Hemanjiyom boyutlarının kısa sürede artması
Psikososyal faktörler (ailenin endişesi, hastaneden uzak yaşamak vb.)
TOPIKAL TİMOLOL ENDİKASYONLARI
Yüzeysel hemanjiyomlarda (boyutu büyük ve kısa sürede büyüyen)
Komplike olmayan ve oral propranolol tedavisini reddeden derin hemanjiyomlarda
Psikososyal faktörler
İLAÇSIZ İZLEM
Komplike olmayan, küçük ve büyümeyen yüzeysel hemanjiyomlarda
Medikal tedaviyi reddeden aileler

*diğer faktörler de göz önünde bulundurularak tedavi seçimi yapılmalıdır.

Oral beta-bloker ilaç olarak oral propranolol tablet, 1 mg/kg/gün dozunda, günlük 2 doza bölünerek verilmektedir.

Topikal beta-bloker olarak timolol maleat %0,5 göz damlası formu tercih edilmektedir.

Hemanjiyom boyutlarına göre: En geniş çapı 1 cm'den küçük olanlara sabah ve akşam 1 damla, 1-2 cm arası (>1 cm ve ≤ 2 cm) olanlara sabah ve akşam 2 damla, 2 cm'den büyük hemanjiomlara sabah ve akşam 3 damla olarak tedavi başlanmaktadır.

Oral ve topikal beta bloker doz seçimi Tablo 3.4'de gösterilmiştir.

Tablo 3.4. Hemanjiyom tedavisinde oral ve topikal β -bloker doz seçimi

Oral β -bloker (Propranolol)	Topikal β -bloker (Timolol göz)		
1 mg / kg olarak başlandı. 1 mg / kg dozunda devam edildi.	1 cm $>$	Sabah	1 damla
		Akşam	1 damla
	>1 cm ve ≤ 2 cm	Sabah	2 damla
		Akşam	2 damla
	>2 cm	Sabah	3 damla
		Akşam	3 damla

TEDAVİ ETKİNLİĞİ VE GRUPLAR ARASI KARŞILAŞTIRMA KRİTERLERİ;

Tedavi modellerinin yüzeysel ve derin hemanjiyom üzerindeki etkileri değerlendirildi ve karşılaştırıldı.

Tedavi etkinliği SOLUKLAŞMA, KABARIKLIKTA AZALMA VE BOYUTTA AZALMA

olmak üzere 3 kategoride değerlendirildi.

Başvuru günü, takiplerinin 1. ve 4. ayındaki hemanjiyom fotoğrafları, olguların hangi tedavileri aldıklarını bilmeyen, KÜTF Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları A.D'da çalışan, 10 araştırma görevlisi doktora gösterildi. Çalışmanın çift kör olması için, fotoğrafları gösteren çalışma dışı araştırma görevlisi de fotoğrafın hangi çalışma grubuna ait olduğunu bilmeden cevapları kayıt etti. Araştırma görevlilerine

fotoğraflar tarih sırasıyla gösterildi. Hemanjiyomda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma “var” veya “yok” şeklinde değerlendirme yapımları istendi. Var cevabı “1” puan, yok cevabı “0” puan olarak kayıt edildi. Her bir olgu için 10 araştırma görevlisinin “var” cevapları 10 puan üzerinden “iyileşme puanı” olarak kaydedildi. İlaçsız takip, topikal timolol ve oral propranolol ile takip edilen gruplardaki soluklaşma ve kabarıklıkta azalma derecesi, hesaplanan iyileşme puanlarına göre karşılaştırıldı.

İlaç tedavisi alan olguların klinik izleminde 1. ay ve 4. ayda karşılaşılan yan etkiler (*bradikardi, hipotansiyon, hipoglisemi, ek yan etkiler*) de hemanjiyom dosya takip formundaki veriler incelenerek kaydedildi. Yan etkiler açısından oral propranolol ve topikal timolol arasında karşılaştırma yapıldı. Yaşa göre normal nabız ve tansiyon değerleri *Harriet Lane Handbook – 2018* (283) yaşa göre normal nabız ve tansiyon aralıklarına bakılarak değerlendirilmiştir.

Tedavi verilmesi planlanan olguların tedavi öncesi pediatrik kardiyoloji konsültasyonu sonuçları değerlendirildi.

3.2. İstatistiksel Analiz

Olguların demografik özelliklerinin belirlenmesinde frekans analizi (tanımlayıcı faktör analizi) kullanılırken, analiz sonucu ulaşılan veriler yüzde (%), ortalama, ortanca, minimum ve maksimum değerler olarak gösterilmiştir. Değişkenlerin homojenlik dağılımını incelemek için ise normallik testi uygulanmış ve değişkenlerin tümünün nonparametrik olduğu görüldüğünden çalışmadaki dağılımlar ile ilişkiler nonparametrik testler üzerinden yürütülmüştür. Öncelikle ikili değişkenler arası dağılımların ve yüzdelerin belirlenmesinde Ki-kare testi uygulanmıştır. İkiden fazla değişkenler arası ilişkilerin belirlenmesi için Kruskal-Wallis analizinden, bağımlı değişkenlerin ortalamaları arasındaki farkların anlamlılık değerleri için Friedman analizinden faydalanılmış ve ulaşılan anlamlılık değerlerine göre gruplar arası farklılıkların hangi gruplar arasında olduğunun tespitinde ise Mann

Whitney-U analizi kullanılmıştır. Veriler SPSS 20 istatistik programı ile analiz edilmiştir. İstatistiksel anlamlılık sınırı olarak ise $<0,05$ kabul edilmiştir.

ETİK: Çalışma için Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakóltesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 18.12.2019 tarihinde onay alındı. (Karar No: 2019.12.01)



4. BULGULAR

Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2015 – Haziran 2019 tarihleri arasında hemanjiyom tanısı alan ve çalışma grubuna dahil edilme kriterlerine uyan 53 olguya ve kayıtlarına hemanjiyom dosya takip formlarından ve hastane bilgisayar sisteminden ulaşıldı.

4.1. OLGULARIN DEMOGRAFİK VE KLİNİK ÖZELLİKLERİ

İnfanıl hemanjiyom tanısıyla izlenen 53 olgu ilaçsız takip, topikal timolol ile takip ve oral propranolol ile takip olmak üzere 3 gruba ayrıldı. İlaçsız takip edilen grupta 17 olgu (%32,1), topikal timolol ile takip edilen grupta 19 olgu (%35,8) ve oral propranolol ile takip edilen grupta 17 olgu olmak üzere toplam 53 olgu çalışmaya alındı.

Elliüç olgunun 40'ı (%75,5) kız, 13'ü (%24,5) erkekti. Kız / Erkek oranı 3,07 idi.

Olguların 16'sı (%30,2) 0-3 ay arasında, 15'i (%28,3) 3-6 ay arasında, 14'ü (%26,4) 6-12 ay arasında, 4'ü (%7,5) 1-2 yaş arasında, 4'ü (%7,5) 2 yaş ve üzerindediydi. En erken başvuru zamanı 5. gün, en geç 9 yaştı. Başvuru sırasındaki ortalama yaş 5 ay, ortalama yaş 10,86 ay olarak saptandı.

Olgular gestasyon haftasında göre <37 hafta prematür ve ≥37 hafta term olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Olguların 45'i (%84,9) term, 8'i (%15,1) prematür doğum öyküsüne sahipti.

Hemanjiyom lokalizasyonuna göre baş-boyun bölgesinde 14 olgu (%26,4), gövde bölgesinde 20 olgu (%37,7), üst ve alt ekstremitede 13 olgu (%24,5), anogenital bölgede 3 olgu (%5,7), çoklu bölgede yerleşimli 3 olgu (%5,7) tespit edildi. Çoklu hemanjiyomu olan olguların hepsi 2 farklı bölge yerleşimliydi (baş-

boyun ve gövde / baş-boyun ve ekstremitte / gövde ve anogenital / gövde ve ekstremitte / ekstremitte ve anogenital).

Hemanjiyom derinliğine göre olguların 14'ünde (%26,4) yüzeysel hemanjiyom, 39'unda (%73,6) derin infantil hemanjiyom tespit edildi.

Üç olguda (%5,7) komplikasyon saptandı. Komplikasyonların tamamı ülserasyondur. Komplikasyon görülen tüm olgular oral propranolol ile takip edilen gruptaydı.

Olguların demografik ve klinik özelliklerine göre gruplara dağılımına ilişkin bilgiler Tablo 4.1'de verilmiştir.

Tablo 4.1. Olguların demografik ve klinik özelliklerinin tedavi gruplarına göre dağılımı

Değişken	I	İlaçsız		Topikal		Oral		Toplam	
		N	%	N	%	N	%	N	%
Cinsiyet	Kız	12	22,6	14	26,4	14	26,4	40	75,5
	Erkek	5	9,4	5	9,4	3	5,7	13	24,5
Başvuru yaşı / izleme alınma yaşı	0-3 ay	7	13,2	3	5,7	6	11,3	16	30,2
	3-6 ay	2	3,8	9	17,0	4	7,5	15	28,3
	6-12 ay	5	9,4	6	11,3	3	5,7	14	26,4
	1-2 yaş	2	3,8	1	1,9	1	1,9	4	7,5
	2 yaş ve üzeri	1	1,9	0	0,0	3	5,7	4	7,5
Gestasyon haftası	<37 hafta	1	1,9	4	7,5	3	5,7	8	15,1
	≥37 hafta	16	30,2	15	28,3	14	26,4	45	84,9
Lokalizasyon	Baş-boyun	5	9,4	3	5,7	6	11,3	14	26,4
	Gövde	5	9,4	10	18,9	5	9,4	20	37,7
	Ekstremitte	6	11,3	5	9,4	2	3,8	13	24,5
	Anogenital	0	0,0	0	0,0	3	5,7	3	5,7
	Çoklu	1	1,9	1	1,9	1	1,9	3	5,7
Derinlik	Yüzeysel	12	22,6	2	3,8	0	0,0	14	26,4
	Derin	5	9,4	17	32,1	17	32,1	39	73,6
Komplikasyon	Var	0	0,0	0	0,0	3	5,7	3	5,7
	Yok	17	32,1	19	35,8	14	26,4	50	94,3
Toplam		17	32,1	19	35,8	17	32,1	53	100,0

Olgularımızın tedavi öncesi hemanjiyom alan ölçümü en büyük 2500 mm², en küçük 6 mm², ortalama alan 416,18 mm² olarak tespit edildi. Hemanjiyom boyutlarının tedavi gruplarına göre dağılımını gösteren veriler Tablo 4.2’de gösterilmiştir.

Tablo 4.2. Tamı sırasında hemanjiyom boyutlarının* tedavi gruplarına göre dağılımı (mm²)

	Min	Max	Ortalama
İlaçsız takip	6,00	1200,00	421,70
Topikal timolol	40,00	875,00	295,94
Oral propranolol	80,00	2500,00	690,64

*Boyut (alan ölçümü): en geniş çap x en geniş çapı 90⁰ ile kesen diğer çap

4.2. TEDAVİ ETKİNLİĞİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE GRUPLARIN KARŞILAŞTIRILMASI

Çalışmamızda olgular ilaçsız takip, topikal timolol ile ve oral propranolol ile tedavi olmak üzere 3 gruba ayrıldı. İlaçsız takip edilen grupta 17 olgu (%32,1), topikal timolol ile takip edilen grupta 19 olgu (%35,8) ve oral propranolol ile takip edilen grupta 17 olgu (%32,1) olmak üzere toplamda 53 olgu incelendi.

Tedavi gruplarının; yüzeysel ve derin hemanjiyomlardaki etkinliği değerlendirildi ve tedavi grupları karşılaştırıldı. Tedavi etkinliğinde soluklaşma, kabarıklıkta azalma ve boyutta azalma değerlendirilirken, ortalama iyileşme puanları da karşılaştırıldı.

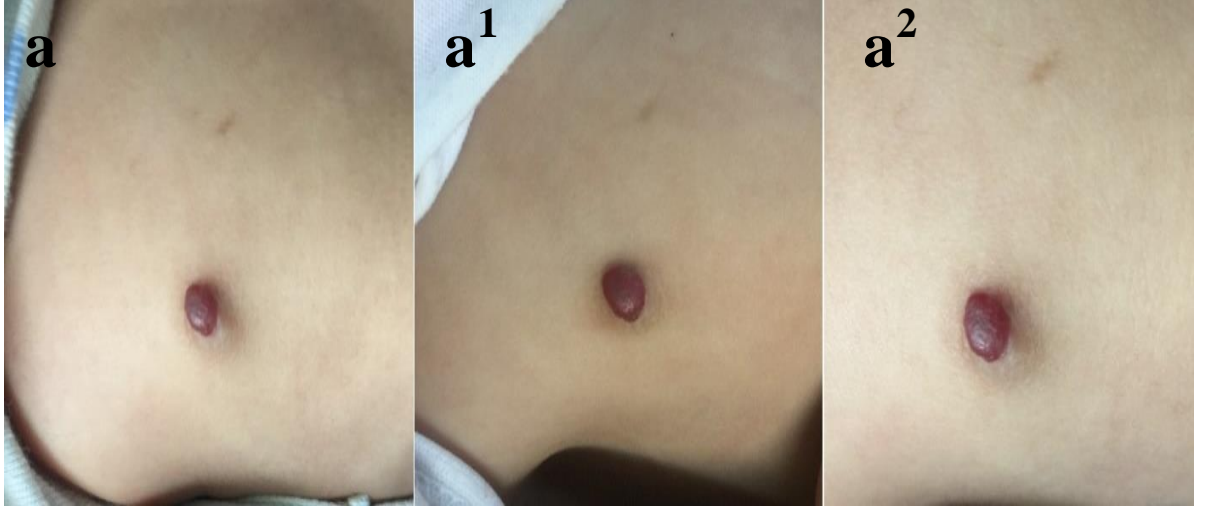
4.2.1. YÜZEYSEL HEMANJİYOMLARDA SOLUKLAŞMA VE KABARIKLIKTA AZALMA

Yüzeysel hemanjiyomu olan 14 olgu içerisinde;

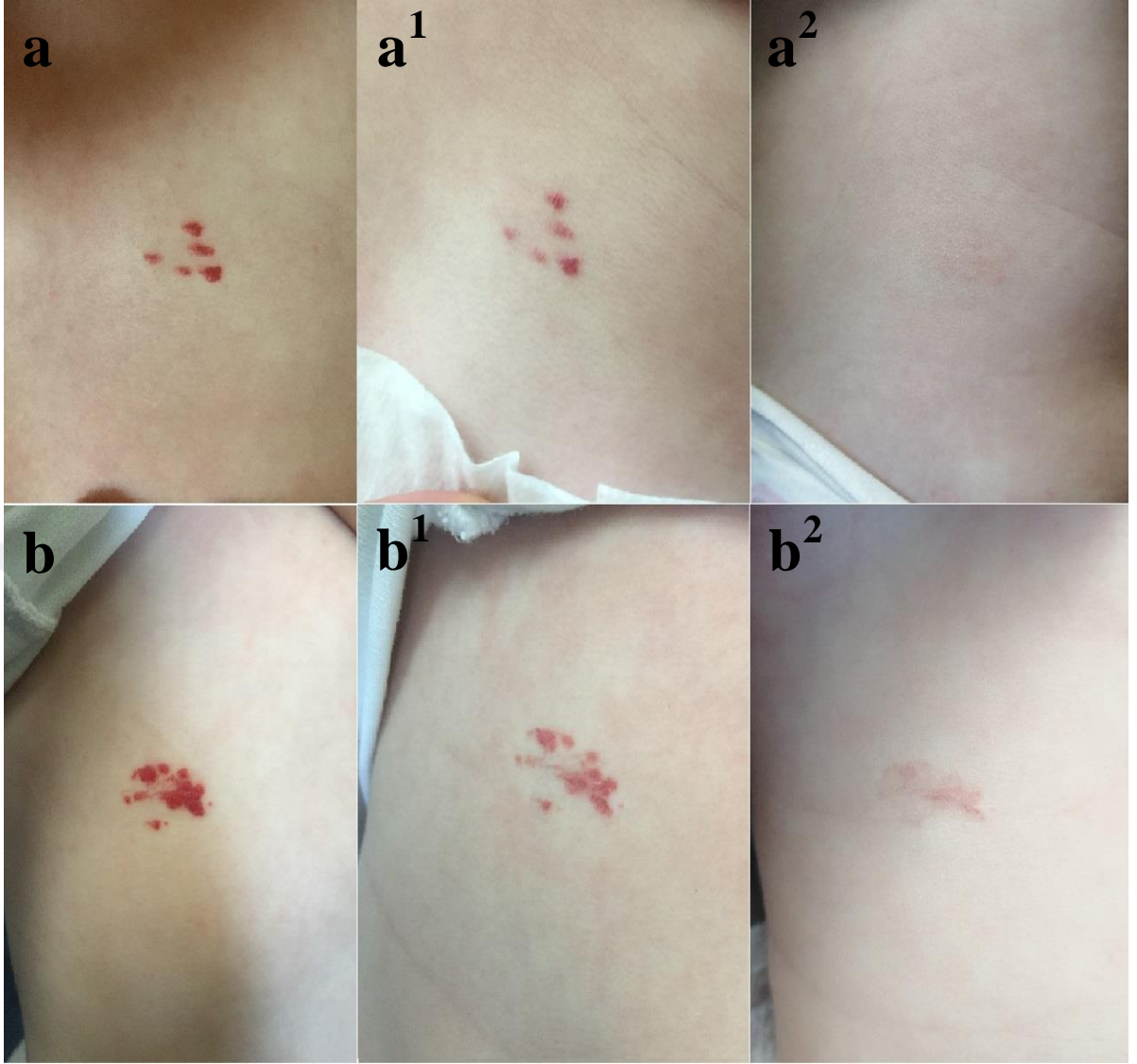
12 olgu (%85,7) ilaçsız takip edilen,

2 olgu (%14,3) topikal timolol ile takip edilen gruptaydı.

İlaçsız izlem ile takip edilen 1 olgunun başvuru sırasında, izlemin 1. ve 4. ayındaki fotoğrafları Şekil 4.1’de, topikal timolol ile takip edilen ve farklı bölgelerde hemanjiyomu olan 1 olgunun başvuru sırasında, izlemin 1. ve 4. ayındaki fotoğrafları Şekil 4.2’de gösterilmiştir.



Şekil 4.1. İlaçsız izlem ile takip edilen bir olgumuzun başvuru sırasında, izlemin 1. ayı ve 4. ayındaki fotoğrafları a: başvuru sırasında, a¹: izlemin 1. ayı a²: izlemin 4. ayı



Şekil 4.2. Topikal beta bloker ile takip edilen farklı bölgelerde hemanjiyomu olan bir olgumuzun başvuru sırasında, izlemin 1. ayı ve 4. ayındaki fotoğrafları a,b: başvuru sırasında, a¹,b¹: izlemin 1. ayı, a²,b²: izlemin 4. ayı

Yüzeysel hemanjiyomlarda, ilaçsız izlem ve topikal timolol tedavilerinin etkinliği, soluklaşma ve kabarıklıkta azalma açısından aldıkları iyileşme puanlarının ortalamaları ile karşılaştırıldı.

İlaçsız takip edilen 12 yüzeysel hemanjiyomlu olgunun (%85,7) 1. ay izleminde soluklaşma açısından verilen iyileşme puanlarının ortalaması 1,66 , topikal timolol ile takip edilen 2 olgunun iyileşme puanı ortalaması 7,00 olarak tespit edildi. Olguların 1. ay izlemlerinde soluklaşma açısından topikal timolol tedavisinin ilaçsız

takibe göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğu saptandı (p=0,049).

İlaçsız takip edilen olguların 4. ay izleminde soluklaşma açısından verilen iyileşme puanlarının ortalaması 2,16 , topikal timolol ile takip edilen 2 olgunun ortalama iyileşme puanı ortalaması 7,50 olarak tespit edildi. Olguların 4. ay izlemlerinde soluklaşma açısından topikal timolol tedavisi ile ilaçsız takip arasında istatistiksel olarak anlamlı etkinlik farkı tespit edilmedi (p=0,065).

İlaçsız takip edilen olguların 1. ay izleminde kabarıklıkta azalma açısından verilen iyileşme puanlarının ortalaması 1,50 , topikal timolol ile takip edilen 2 olgunun iyileşme puanı ortalaması 6,00 olarak tespit edildi. Olguların 1. ay izlemlerinde kabarıklıkta azalma açısından topikal timolol tedavisinin ilaçsız takibe göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili olduğu saptandı (p=0,045).

İlaçsız takip edilen olguların 4. ay izleminde kabarıklıkta azalma açısından verilen iyileşme puanlarının ortalaması 1,83 , topikal timolol ile takip edilen 2 olgunun iyileşme puanı ortalaması 7,00 olarak tespit edildi. Olguların 4. ay izlemlerinde kabarıklıkta azalma açısından topikal timolol tedavisi ile ilaçsız takip arasında istatistiksel olarak anlamlı etkinlik farkı tespit edilmedi (p=0,062).

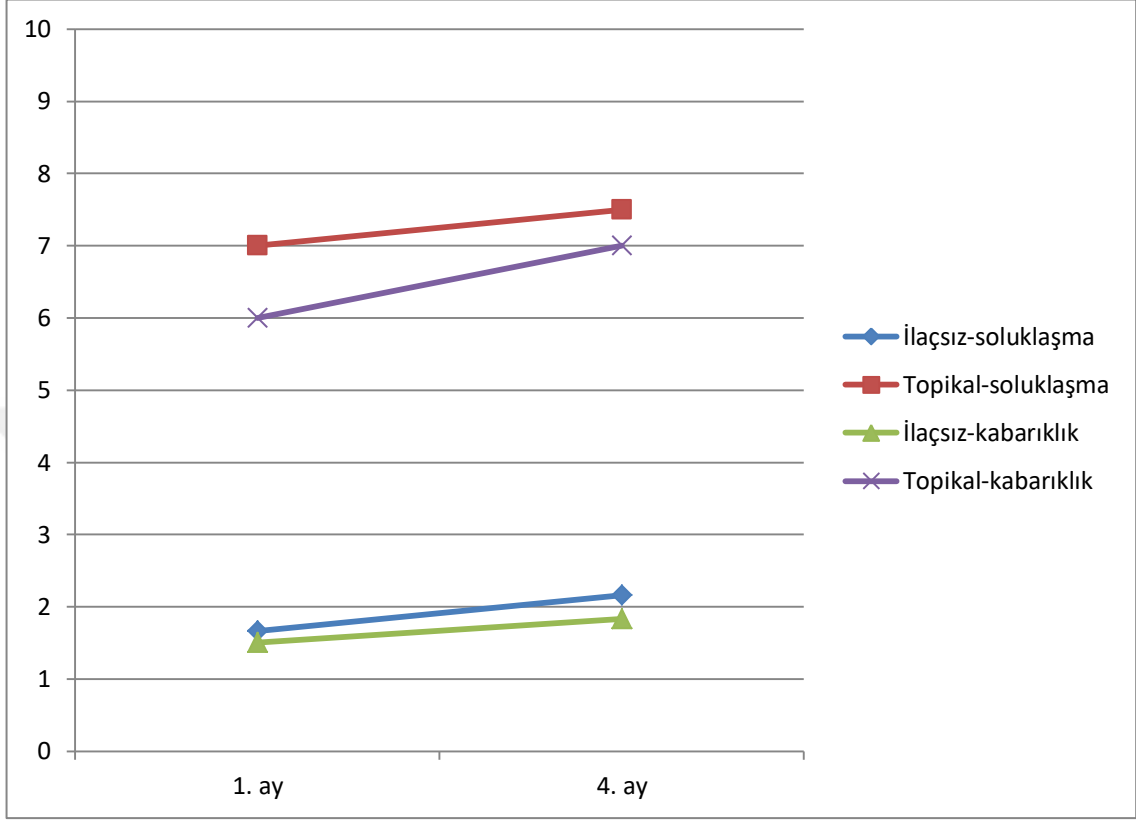
Yüzeysel hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanları ile tedavi grupları arasındaki ilişkiyi gösteren veriler Tablo 4.3’de verilmiştir.

Tablo 4.3. Yüzeysel hemanjiyomlarda ilaçsız izlem ve topikal tedavi gruplarında soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanları

	İlaçsız	Topikal	
	Ortalama (min-max)	Ortalama (min-max)	P
1. ay soluklaşma	1,66 (0-6)	7,0 (5-9)	0,049^a
4. ay soluklaşma	2,16 (0-7)	7,5 (5-10)	0,065 ^a
1. ay kabarıklıkta azalma	1,50 (0-6)	6,0 (4-8)	0,045^a
4. ay kabarıklıkta azalma	1,83 (0-6)	7,0 (5-9)	0,062 ^a

^aMann Whitney U testi

Yüzeysel hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanlarını gösteren grafik Şekil 4.3’de verilmiştir.



Şekil 4.3. Yüzeysel hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanları

4.2.2. DERİN HEMANJİYOMLARDA SOLUKLAŞMA VE KABARIKLIKTA AZALMA

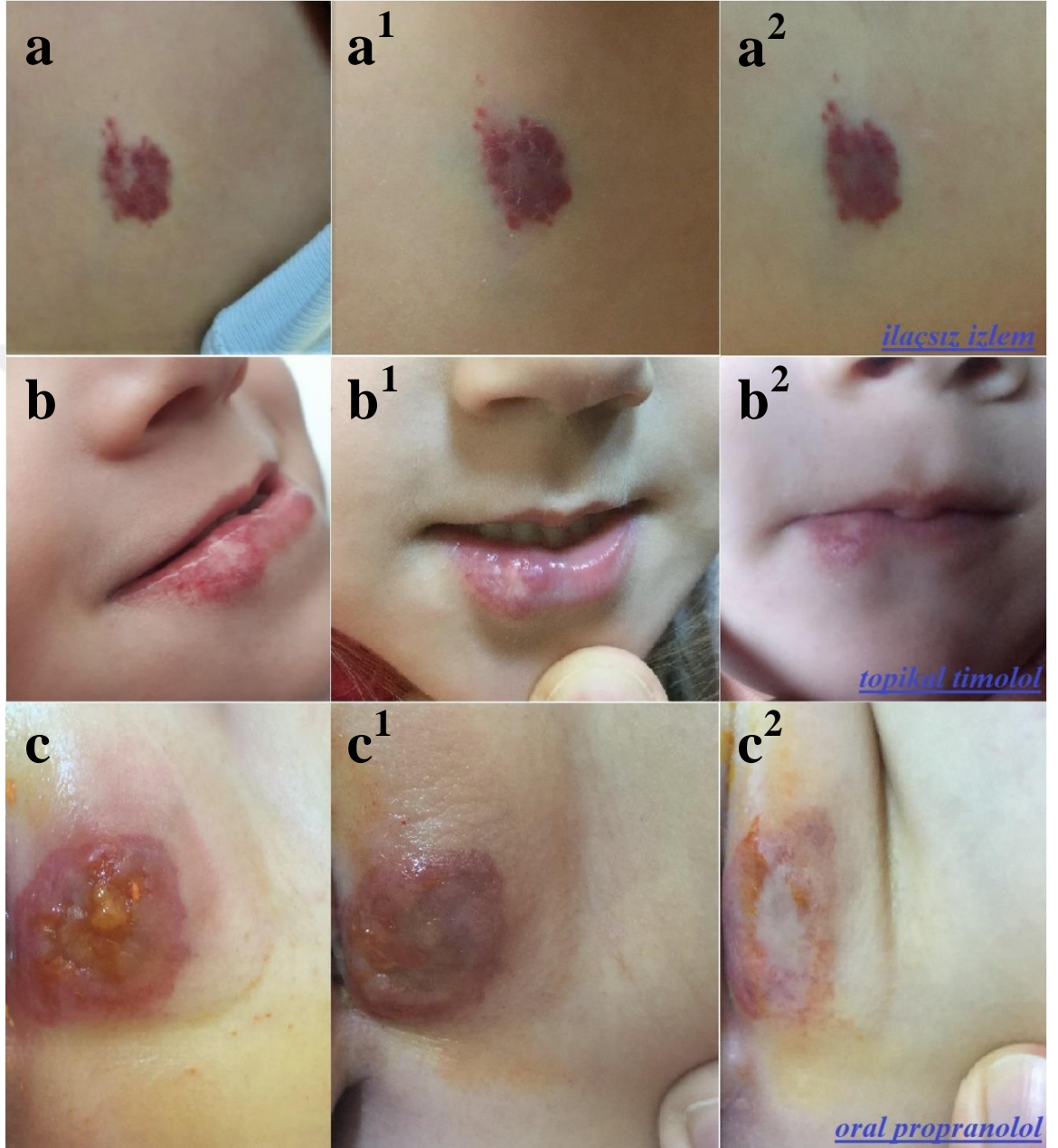
***Derin hemanjiyomu olan 39 olgu** içerisinde;*

5 olgu (%12,8) ilaçsız takip edilen,

17 olgu (%43,6) topikal timolol ile takip edilen,

17 olgu (%43,6) oral propranolol ile takip edilen gruptaydı.

Derin hemanjiyomlarda ilaçsız, topikal timolol ve oral propranolol tedavileri ile izlenen hastalarımızın başvuru sırasında, izlemin 1. ayı ve 4. ayındaki fotoğrafları Şekil 4.4’de gösterilmiştir.



Şekil 4.4. Derin hemanjiyom nedeniyle ilaçsız (a), topikal timolol (b) ve oral propranolol (c) ile takip edilen olgularımızın başvuru sırasında, izlemin 1. ayı ve 4. ayındaki fotoğrafları a,b,c: başvuru sırasında, a¹,b¹,c¹: izlemin 1. ayı, a²,b²,c²: izlemin 4. Ayı

Derin hemanjiyomlu olguların 1. ay izleminde soluklaşma açısından verilen iyileşme puanlarının ortalaması ilaçsız izlem grubunda 2,00, topikal timolol ile takip edilen grupta 7,64, oral propranolol ile takip edilen grupta 7,76 olarak tespit edildi. Olguların 1. ay izlemlerinde soluklaşma açısından tedavi grupları arasında anlamlılık tespit edildi ($p=0,002$). Topikal timolol tedavisi ilaçsız izleme göre ($p=0,001$), oral propranolol tedavisi ilaçsız izleme göre ($p=0,019$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili bulundu, topikal timolol ve oral propranolol arasında 1. ayda soluklaşma açısından istatistiksel olarak etkinlik farkı görülmedi ($p=0,551$).

Derin hemanjiyomlu olguların 4. ay izleminde soluklaşma açısından verilen iyileşme puanlarının ortalaması ilaçsız izlem grubunda 2,40, topikal timolol grubunda 8,41, oral propranolol grubunda 8,58 olarak tespit edildi. Olguların 4. ay izlemlerinde soluklaşma açısından tedavi grupları arasında anlamlılık tespit edildi ($p=0,002$). Topikal timolol tedavisi ilaçsız izleme göre ($p=0,001$), oral propranolol tedavisi ilaçsız izleme göre ($p=0,019$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili bulundu. Topikal timolol ve oral propranolol arasında 4. ayda soluklaşma açısından istatistiksel olarak etkinlik farkı görülmedi ($p=0,551$).

Derin hemanjiyomlu olguların 1. ay izleminde kabarıklıkta açısından verilen iyileşme puanlarının ortalaması ilaçsız izlem grubunda 1,80, topikal timolol grubunda 7,00, oral propranolol grubunda 6,94 olarak tespit edildi. Olguların 1. ay izlemlerinde kabarıklıkta azalma açısından tedavi grupları arasında anlamlılık tespit edildi ($p=0,005$). Topikal timolol tedavisi ilaçsız izleme göre ($p=0,010$), oral propranolol tedavisi ilaçsız izleme göre ($p=0,039$) istatistiksel olarak anlamlı derecede daha etkili bulundu. Topikal timolol ve oral propranolol arasında 1. ayda kabarıklıkta azalma açısından istatistiksel olarak etkinlik farkı görülmedi ($p=1,000$).

Derin hemanjiyomlu olguların 4. ay izleminde kabarıklıkta açısından verilen iyileşme puanlarının ortalaması ilaçsız izlem grubunda 1,80, topikal timolol grubunda 7,47, oral propranolol grubunda 7,82 olarak tespit edildi. Olguların 4. ay izlemlerinde kabarıklıkta azalma açısından tedavi grupları arasında anlamlılık tespit edildi ($p=0,001$). Topikal timolol tedavisi ilaçsız izleme göre ($p=0,019$), oral propranolol tedavisi ilaçsız izleme göre ($p=0,019$) istatistiksel olarak anlamlı

derecede daha etkili bulundu. Topikal timolol ve oral propranolol arasında 4. ayda kabarıklıkta azalma açısından istatistiksel olarak etkinlik farkı görülmedi (p=1,000).

Derin hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanları ile tedavi grupları arasındaki ilişkiyi gösteren veriler Tablo 4.4'de verilmiştir.

Tablo 4.4. Derin hemanjiyomlarda ilaçsız izlem, topikal ve oral tedavi gruplarında soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanları

	İlaçsız	Topikal	Oral	p
	Ortalama (min-max)	Ortalama (min-max)	Ortalama (min-max)	
1. ay soluklaşma	2,00 (0-6)	7,64 (4-10)	7,76 (4-10)	0,002^a
4. ay soluklaşma	2,40 (0-7)	8,41 (5-10)	8,58 (4-10)	0,002^a
1. ay kabarıklıkta azalma	1,80 (0-6)	7,0 (3-10)	6,94 (3-10)	0,005^a
4. ay kabarıklıkta azalma	1,80 (0-6)	7,47 (4-10)	7,82 (3-10)	0,001^a

^aKruskal Wallis testi

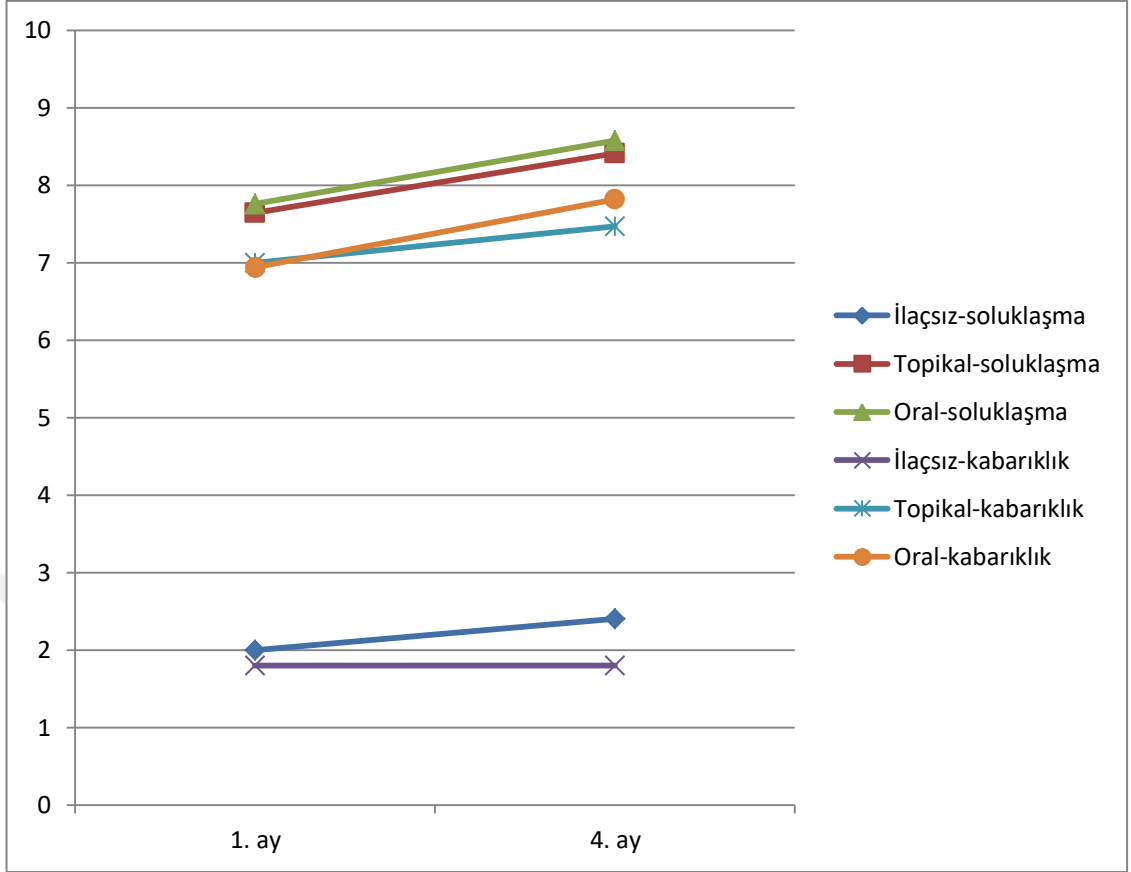
Derin hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde iyileşme puanlarının tedavi grupları arasında karşılaştırılmasına ilişkin bilgiler Tablo 4.5'de verilmiştir.

Tablo 4.5. Derin hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanlarının ortalamalarının tedavi grupları arasında karşılaştırılması

	Ortalama			Ortalama			Ortalama		
	İlaçsız	Topikal	p	İlaçsız	Oral	p	Topikal	Oral	p
1. ay soluklaşma	2,00	7,64	0,001^a	2,00	7,76	0,019^a	7,64	7,76	0,551^a
4. ay soluklaşma	2,40	8,41	0,001^a	2,40	8,58	0,019^a	8,41	8,58	0,551^a
1. ay kabarıklıkta azalma	1,80	7,00	0,010^a	1,80	6,94	0,039^a	7,00	6,94	1,000^a
4. ay kabarıklıkta azalma	1,80	7,47	0,019^a	1,80	7,82	0,019^a	7,47	7,82	1,000^a

^aMann Whitney U testi

Derin hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanlarını gösteren grafik Şekil 4.5'de verilmiştir.



Şekil 4.5. Derin hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinde verilen iyileşme puanları

4.2.3. YÜZEYSEL VE DERİN HEMANJİYOMLARDA TEDAVİ GRUPLARINDA BOYUTTA AZALMANIN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARŞILAŞTIRILMASI

Hemanjiyom boyutlarındaki azalma alan ölçümleri ile değerlendirildi. Alan ölçüm değerlerindeki mm^2 cinsinden hesaplanan azalma miktarları, tedavi grupları arasında karşılaştırıldı.

Yüzeysel hemanjiyomlarda ilaçsız izlem grubunda izlem süresi boyunca hemanjiyom boyutlarında azalma görülmedi. Topikal timolol ile takip edilen grupta hemanjiyom boyutlarının ortalaması başvuruda $237,50 \text{ mm}^2$, tedavinin 1. ayında $187,50 \text{ mm}^2$ ve tedavinin 4. ayında $150,00 \text{ mm}^2$ olarak tespit edildi. Yüzeysel

hemanjiyomlarda ilaçsız izlem (p=.) ve topikal timolol (p=0,368) gruplarında izlem süresinde istatistiksel olarak anlamlı derecede boyutta azalma görülmedi.

Derin hemanjiyomlarda ilaçsız izlem grubunda izlem süresi boyunca hemanjiyom boyutlarında azalma görülmedi. Topikal timolol ile takip edilen grupta hemanjiyom boyutlarının ortalaması başvuruda 302,82 mm², tedavinin 1. ayında 261,11 mm² ve tedavinin 4. ayında 215,52 mm² olarak tespit edildi. Başvuru boyutlarına göre topikal timolol grubunda tedavinin 1. ayı (p=0,002) ve 4. ayında (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı derecede boyutta azalma saptandı. Oral propranolol ile takip edilen grupta hemanjiyom boyutlarının ortalaması başvuruda 690,64 mm², tedavinin 1. ayında 589,70 mm² ve tedavinin 4. ayında 490,29 mm² olarak tespit edildi. Başvuru boyutlarına göre oral propranolol grubunda tedavinin 1. ayı (p=0,001) ve 4. ayında (p=0,001) istatistiksel olarak anlamlı derecede boyutta azalma saptandı.

Yüzeysel ve derin hemanjiyomlarda aylara göre hemanjiyom boyutlarındaki azalma ile tedavi grupları arasındaki ilişkiyi gösteren veriler Tablo 4.6'da verilmiştir.

Tablo 4.6. Yüzeysel ve derin hemanjiyomlarda tedavi gruplarında, başvuru, izlemlerinin 1. ayı ve 4. ayındaki ortalama hemanjiyom boyutlarının karşılaştırılması

		0. ay		1. ay		4. ay	
		Ort.	Ort.	p ^b	Ort.	p ^b	p ^a
Yüzeysel	İlaçsız	424,08	424,08	-	424,08	-	. ^a
	Topikal	237,50	187,50	-	150,00	-	0,156 ^a
Derin	İlaçsız	416,00	416,00	-	416,00	-	. ^a
	Topikal	302,82	261,11	0,002^b	215,52	0,001^b	0,000^a
	Oral	690,64	589,70	0,001^b	490,29	0,001^b	0,000^a

^aFriedman testi, ^bWilcoxon testi

Derin hemanjiyomlarda ilaçsız izlenen olgularda boyutta azalma olmadığı için topikal timolol ve oral propranolol tedavi grupları arasında boyutta azalma karşılaştırıldı.

Derin hemanjiyomlarda topikal ve oral beta bloker kullanımında 1. ve 4. aylarda boyutta azalma miktarları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık

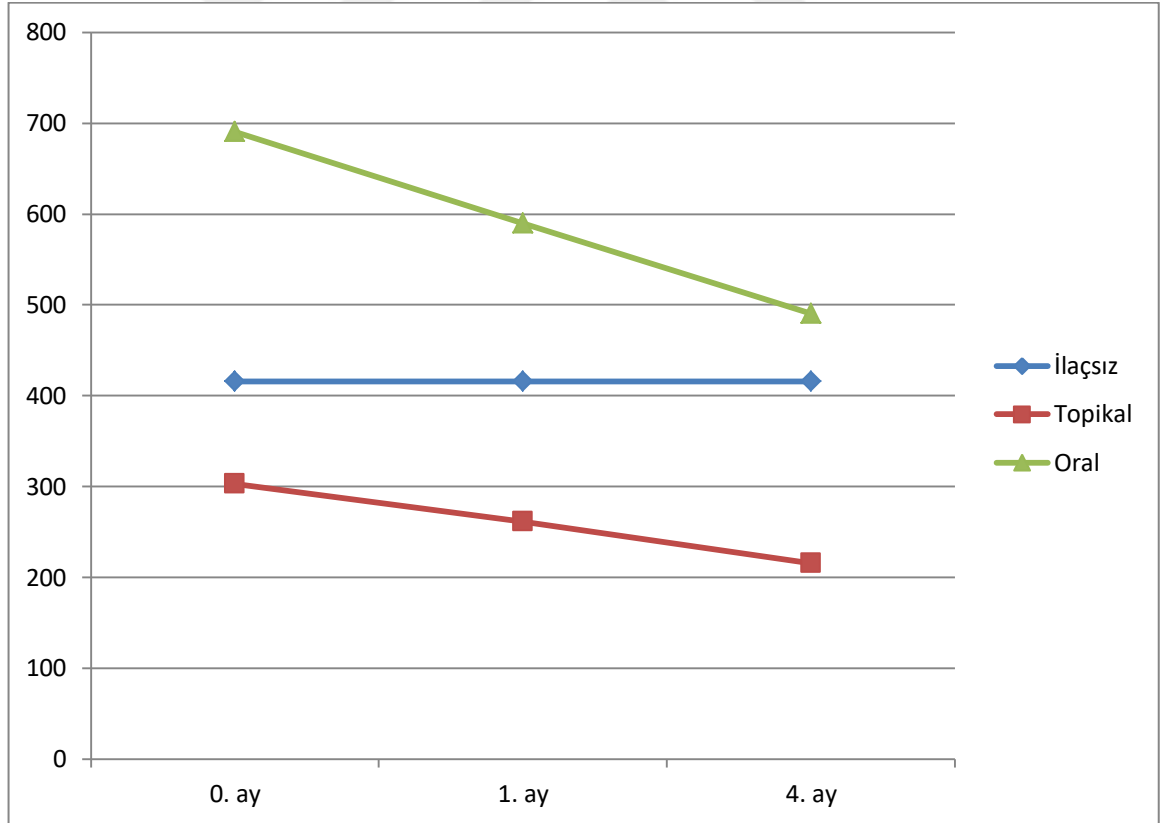
görülmemiştir (p=0,203)(p=0,405). Derin hemanjiyomlarda topikal ve oral beta bloker tedavi gruplarında aylara göre boyutta azalma değerleri ve ilaç kullanılan grupların karşılaştırılması Tablo 4.7’de verilmiştir.

Tablo 4.7. Derin hemanjiyomlarda boyutta azalma açısından topikal ve oral beta bloker gruplarının karşılaştırılması

Boyutta azalma	Ortalama sıralama değeri		
	Topikal	Oral	p
1. ay	15,35	19,65	0,203 ^a
4. ay	16,09	18,91	0,405 ^a

^aMann Whitney U testi

Derin hemanjiyomlarda ilaçsız, topikal timolol ve oral propranolol gruplarının izlem sırasında boyutta azalma değerlerinin karşılaştırma grafiği Şekil 4.6’da gösterilmiştir.



Şekil 4.6. Derin hemanjiyomlarda ilaçsız, topikal timolol ve oral propranolol gruplarının izlem sırasında boyutta azalma değerleri

4.3. Tedavi gruplarında karşılaşılan yan etkiler

Tedavi gruplarında olguların 1. gün, 1. ay ve 4. ay karşılaştıkları yan etkiler değerlendirildi. Olguların hiçbirinde 4. ayda bir yan etki saptanmadı. 1. gün takiplerinde 1 olgu ve 1. ay takiplerinde 1 olguda ek yan etki saptandı ve bu 2 olgu da oral propranolol ile takip edilen gruptaydı. Ek yan etki olarak olgularda uykusuzluk ve gece uykularında bozulma görüldü. Ancak olguların tedavisinde bir değişiklik yapılmadı ve 2 olgunun da 4. ay takiplerinde bu şikayeti devam etmedi.



5. TARTIŞMA

Hemanjiyom tedavi yaklaşımı son yıllarda köklü değişimlere uğramıştır. Oral propranololün 2008 yılında rastlantısal olarak etkinliğinin tespit edilmesi ve topikal beta blokerlerin de 2010 yılında etkinliğinin gösterilmesi hemanjiyom tedavisinde heyecan verici ve yenilikçi bir tedavi modeli olarak beta blokerleri ön plana çıkarmıştır. Oral beta blokerlerin infantlarda kullanımında oluşabilecek yan etkilerden korunmak adına topikal tedavi tercih nedeni olmaya başlamıştır. Çalışmamızda kliniğimizde hemanjiyom tedavisinde uyguladığımız oral ve topikal beta bloker tedavilerinin etkinliği ve güvenliği karşılaştırıldı.

İnfantil hemanjiyomlar, çocukluk çağında en sık görülen ve ilk bir yaşta %12 infantı etkileyen vasküler tümörlerdir. Çoğu spontan gerileme göstermektedir. İnfantil hemanjiyomların yaklaşık %50'si beş yaşında, %70'i yedi yaşında, %95'i ise on yaşında gerilediği bildirilmektedir (284). Ancak gerilemeyen hatta progresif büyüme gösteren hemanjiyomlar kalıcı skar oluşturabilir, psikososyal bozukluklara yol açabilir ve hayatı tehdit edebilecek komplikasyonlara neden olabilir. Bu nedenle olguya uygun, hemanjiyomun kliniğine göre tedavilere karar verilmesi, zamanında ve uygun endikasyonla başlanması önemlidir (12, 21, 285, 286).

Çalışmamızda 45 olgunun (%84,9) 1 yaş öncesinde başvurduğu özellikle ilk 3 ay içinde takibe başlandığı izlendi. Derin komponenti olan 8 olgu 1 yaşından sonra getirildi. Bunun nedeninin derin hemanjiyomların geç farkedilmesi olduğu düşünüldü. Başvuru zamanı lezyonun farkedilme zamanından farklı olabilir. Bu nedenle olgularımızda başvuru zamanı tanı yaşını yansıtmamaktadır. Çalışmamızda en erken başvuru zamanı 5 gün, en geç başvuru zamanı 9 yaş, ortalama başvuru zamanı 10,86 ay, ortalama başvuru zamanı 5 ay olarak bulundu. Khan ve arkadaşlarının yaptığı bir sistematik derlemede ortalama başvuru yaşı 4.02 ay, en erken başvuru zamanı 17 gün, en geç başvuru zamanı 13 ay olarak tespit edilmiştir (9). Çalışmamızda ailelerin hemanjiyom farkındalığının yüksek olduğu ve erken başvuru yaptıkları gözlemlendi.

Hemanjiyomların kızlarda ve prematürelere daha sık görüldüğü literatürde bildirilmektedir (8, 12, 13, 34). Çalışmamızda da benzer verilere ulaştık. Kızlarda erkeklere göre 3,07 kat daha fazla hemanjiyom görüldüğü saptandı. Prematüre doğumlu 8 olgu %15,1 lik dilimi oluştururken literatürle uyumlu idi. Bu konuda Amir J. ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 973 prematüre doğum öyküsü olan yenidoğanın izlemlerinde 124'ünde (%12,7) hemanjiyom saptandığı, Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada ise olguların %20,85'i preterm doğum öyküsü olduğu tespit edilmiştir (8, 287).

İnfantil hemanjiyomlar vücudun her yerinde görülebilmesine rağmen en sık baş boyun bölgesinde yerleşimlidir (4, 8, 16, 288). Xu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise %51,28 oranında gövde yerleşimli, %28,2 baş ve yüz, %20,51 ekstremitelerde yerleşimli hemanjiyom tespit edilmiştir (289). Çalışmamızda 20 olgu (%37,7) ile gövde yerleşimli hemanjiyom daha sık görülmüştür. Çalışma dışı bırakılan olgularda baş-boyun yerleşiminin daha sık olduğu dikkat çekmiştir. Bu olguların çalışma dışında olmasının gövde yerleşimini ön plana çıkardığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda olguların 14'ü (%26,4) yüzeysel hemanjiyom, 39'u (%73,6) derin hemanjiyomlu idi. Literatürde yüzeysel hemanjiyomların daha sık olduğu bildirilmiştir. Wang ve arkadaşlarının çalışmasında 51 olgudan 28'i (%54,9) yüzeysel hemanjiyom (290), Chakkittakandiyil ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise 73 olgudan 46'sı (%74,2) yüzeysel hemanjiyom olarak bildirilmiştir (291). Çalışmamızda derin hemanjiyomların daha fazla olmasının nedeni ailelerin gözünde derin hemanjiyomların görünümünün yüzeysel hemanjiyomlara göre daha endişe verici olması ve daha fazla önemsenmeleri olabilir. Derin hemanjiyomlarda komplikasyonların fazla olması da başvuru nedeni olmakta, ebeveyn endişesi ve farkındalığını arttırmaktadır. Çalışmamızda toplam 53 olgunun 3'ünde (%5,7) komplikasyon görüldü. Komplike hemanjiyomlu üç olguda derin hemanjiyomlu olup, başvuru sırasında tespit edildikleri görüldü. Üç olguda da komplikasyonun ülserasyon olduğu ve bu olguların propranolol tedavisi aldığı tespit edildi.

Çalışmamızda yüzeysel ve derin hemanjiyomlarda ilaçsız takip edilen, topikal ve oral beta bloker kullanılan tedavi gruplarının; etkinliği değerlendirildi ve tedavi grupları karşılaştırıldı.

Tedavi etkinliğinde soluklaşma, kabarıklıkta azalma ve boyutta azalma değerlendirilirken, ortalama iyileşme puanları da karşılaştırıldı.

Hemanjiyomlarda tedavi etkinliğini değerlendiren yayınlarda renk, alan ve hacim ölçümleri yapılmış, görsel analog skalaları, seri ölçümler ve görüntüleme yöntemleri kullanılmıştır (127). Çalışmamızda soluklaşma ve kabarıklığın değerlendirilmesi için seri fotoğraf çekimleri kullanılırken, hemanjiyom boyutlarının değerlendirilmesi için “alan ölçümü” kullanılmıştır. Çalışmamızda olguların soluklaşma ve kabarıklıkta azalma parametrelerinin değerlendirilmesi için çalışma dışı araştırma görevlilerinin fotoğraflardaki lezyonlara verdikleri iyileşme puanları ölçüt alınmıştır. Bu yöntem çalışmada objektifliği sağlamak için çift kör yapılmıştır. Literatürdeki çalışmalarda farklı yöntemler kullanılmış, çoğunlukla öznel iyileştirme ölçütleri kullanılmış, bazı çalışmalarda görsel analog skalaları için fotoğraf değerlendirmeleri kullanılmıştır (292).

Wu ve arkadaşlarının 2018 yılında topikal ve oral beta bloker tedavi etkinliğini karşılaştırdığı bir çalışmada fotoğraf değerlendirmeleri yapıldığı ve çalışma dışı 3 doktor görüşü alındığı bildirilmiştir (8). Hogeling ve arkadaşlarının 2011 yılında yaptığı bir çalışmada oral propranolol ve plasebo karşılaştırılmış, tedavi etkinliği hemanjiyom rengindeki değişim ve kabarıklığında azalma açısından olguların hangi tedavileri aldıklarını bilmeyen araştırmacılar tarafından değerlendirilmiştir (130). Çalışmamızda görsel materyal kullanılmasının, 10 çalışma dışı doktor değerlendirmesinin ve çift kör çalışılmasının güvenilirliği ve objektifliği arttırdığını düşünüyoruz.

Çalışmamızda yüzeysel hemanjiyomlu 14 olgudan 12’si ilaçsız takip edildi. İki olgu topikal timolol tedavisi aldı. Oral propranolol kullanılmadı. İlaçsız takip edilen grupta 1. aydaki iyileşme topikal timolol grubundan daha azken, 4. ayda iki grup arasında fark yoktu. Yüzeysel hemanjiyomlarda topikal timololün spontan düzelmeye göre daha etkili olduğunu gösterememiş olmamız ve spontan düzelmelerin

nispeten daha yüksek görünmesinin nedeninin topikal tedavi alan olgu sayısının az olmasından kaynaklandığını düşünüyoruz.

Guo ve Ni (7), 2010 yılında göz kapağında yüzeysel hemanjiyomu olan 4 aylık bir bebeğin tedavisinde timolol çözeltisi ile başarılı sonuçlar bildirmişler ve bu konuda pek çok çalışmaya ilham olmuşlardır (8, 179, 290). Semkova ve arkadaşlarının yüzeysel hemanjiyomlar için topikal timolol jelin etkinliğini ve güvenilirliğini değerlendiren prospektif bir çalışmada Global Değerlendirme Puanı (GAS) kullanılarak değerlendirme yapılmış, başlangıca göre 4 hafta sonra %85 iyileşme tespit edilmiştir. Topikal timolol tedavisinin erken dönemde, henüz hemanjiyomun aktif olmadığı dönemde yağlı fibröz dokunun birikimini engelleyerek etkin olacağı ve profilaktik olarak kullanılması bu çalışmada önerilmiştir. Yüzeysel hemanjiyomlarda, topikal timolol tedavisinde maksimum etkililik için tedavi 4-6 ay sürmeli, tamamen çözümlenene kadar devam etmeli ve proliferatif aşamada erken başlatılmalıdır (174).

Chan ve arkadaşlarının çalışmasında yüzeysel hemanjiyomlarda düşük doz (0,5 mg/gün) topikal timolol ile plasebo karşılaştırılmış, 6 aylık izlem sonrasında topikal tedavinin plasebodan daha etkin olduğu bildirilmiştir (292). Wu ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada topikal timolol %0,5 günde 3 kez uygulanmış, seri fotoğraflarla değerlendirme yapılmış ve 7 ay sonunda belirgin soluklaşma ve boyutta azalma tespit edilmiş ve daha yüksek dozlarda topikal timololün etkin olduğunu bildirilmiştir (8). Bu çalışmalara göre tedavi yanıtlarının çalışmamızda daha yüksek görülmesinin timolol tedavisini daha yüksek dozlarda kullanmış olmamızdan kaynaklanabileceğini düşünüyoruz. Çalışmamızda topikal timolol kullandığımız olgu sayısı az olmakla birlikte solukluk, kabarıklıkta azalma ve boyutta küçülme etkisinin yüksek olduğu saptanmıştır. Bu çalışma sonrasında kliniğimizde yüzeysel hemanjiyomlarda ailelerin de onamıyla yüzeysel hemanjiyomlar topikal timolol kullanmaya başladı.

Yu ve arkadaşları, 101 olgu üzerinde yaptıkları bir çalışmada topikal timolol ve ilaçsız takip edilen olgularda hemanjiyom boyutlarında gerileme açısından topikal timololün daha etkin olduğunu tespit etmişlerdir. Çalışmamızda topikal timolol etkinliği olgu sayısının yeterli olmaması nedeniyle ilaçsız gruba göre üstün

gösterilememiştir. Topikal timolol uygulanan olgularda kısa zamanda hemanjiyomda soluklaşma görülmüş, etkinliği klinik olarak tespit edilmiştir.

Derin hemanjiyom tanısıyla izlenen 39 olgu çalışmamızda irdelendi. Derin hemanjiyomda 5 olgunun ilaçsız, 17 olgunun topikal timolol, 17 olgunun da oral propranolol ile takip edildiği saptandı.

Beş ilaçsız takip edilen derin hemanjiyomlu olguda aile onamı olmadığı için ilaç tedavisi uygulanmadığı öğrenildi. Özellikle beta bloker kullanımlarında aile onamı önemli olup, yan etkiler konusunda bilgilendirme yapılmalıdır.

Oral propranololün 2008 yılında hemanjiyom tedavisinde ilk kullanımından beri prk çok çalışmada etkinliği ve güvenilirliği sorgulanmış ve derin hemanjiyomlarda etkinliği onaylanmıştır (6, 84, 288). Kaneko T ve arkadaşlarının Japonya'da infantil hemanjiyomlu vakalarda oral propranolol etkinliğine bakmış, 3mg/kg/gün dozunda 24 haftalık izlem sonunda %80 hastada tamamen düzelme bildirmiştir (288). Sans ve arkadaşlarının Fransa'da yaptığı bir çalışmada 32 olguya 2-3 mg/kg/gün dozunda, 6 ay oral propranolol verilmiş ve tüm olgularda tama yakın iyileşme saptanmıştır (145). Ülkemizde infantil hemanjiyomlarda oral propranolol kullanımı ilk kez 2010 yılında bildirilmiş olup, etkin ve güvenilir olduğu belirtilmiştir (293).

Çalışmamızda oral propranolol literatürden daha düşük dozda ve daha kısa süre kullanılmakla birlikte ilaçsız ve topikal timolol grubuna göre tedavi etkinliği daha yüksektir. Solukluk, kabarıklıkta azalma ve boyutta azalmanın istatistiksel anlamlı farkı olmasa da hemanjiyomun küçülmesi klinik olarak en etkin bu grupta sağlanmıştır. Başvuru sırasında ortalama hemanjiyom alanı 690 mm² den, 1 ay sonunda 589 mm², 4 ay sonunda 490 mm² ye düşmüş olup, olguların dosya takiplerinden bir çoğunda yaklaşık bir yıl sonunda tam düzelme sağlandığı gözlenmiştir. Ailelerin de ilaç kullanımı konusundaki endişeleri ve düzensiz ilaç kullanımı, propranololün 4 ay süreyle ve düşük dozlarda kullanılmış olmasının optimal değerlendirmeyi engellemiş olabileceğini düşünüyoruz.

Literatürde topikal timolol tedavisinin, derin ve mikst hemanjiyomlarda kullanımını bildiren çalışmalar bulunmaktadır. Ancak çalışmaların büyük

çoğunluğunda derin komponenti olan hemanjiyomlarda etkinliği gösterilememiştir (174, 177, 294). Chambers ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada topikal timolol %0,25 damla 2 ay boyunca yüzeysel, derin ve mikst tip hemanjiyomlarda kullanılmış, yüzeysel hemanjiyomlarda tedavi etkinliği iyi bulunmuşken, derin hemanjiyomlarda zayıf etkinlik bildirilmiştir. Aynı çalışmada bizim çalışmamıza benzer ilaçsız takip edilen olgularla karşılaştırma yapılmış, ilaçsız grupta yüzeysel, derin ve mikst hemanjiyomlarda iyi sonuç alınamamış, iyileşme yeterli olmamıştır (294).

Başka bir çalışmada derin hemanjiyomlu 5 olguda topikal timolol %0,5 damla günde 2 kez 3 damla şeklinde 8 ay uygulanmış ve ek oral propranolol başlama gereksinimi olmadan tüm olgularda tam iyileşme olduğu bildirilmiştir (295).

Literatürde pek çok çalışmada tedavi önerisi şöyledir; oral propranolol yüksek riskli ve derin infantil hemanjiyomların tercih edilen tedavisidir. Topikal timolol ise tedavi edilmesi gereken yüzeysel infantil hemanjiyomlar ve oral propranololden kaynaklanan yan etki riski olan olgularda derin infantil hemanjiyomlar için düşünülebilir.

Çalışmamızda derin hemanjiyomlarda, topikal timolol verilen grupta hemanjiyom soluklaşma ve kabarıklıkta azalma için verilen iyileşme puanları ve boyutta gerileme miktarları oral propranolol grubu ile istatistiksel olarak farklı değildi. Topikal timololün derin hemanjiyomlarda oral propranolol kadar etkin olduğu bulgusu literatürdeki çalışmalardan farklılık göstermektedir. Bunun nedeni, derin hemanjiyomlar üzerinde yapılan vaka düzeyindeki çalışmaların yetersizliği, ilaç dozları, tedavi süresi, tedavi uyumu gibi değişkenler olabilir. Çalışmamız derin hemanjiyomlarda topikal timolol kullanımının etkin ve güvenli olduğunu tespit eden nadir çalışmalardan birisidir.

Bütün tedavi seçimlerinde olduğu gibi hemanjiyomlarda da verilen tedavide yan etkiler göz önüne alınmalı, yan etkisi en az olan tercih edilmelidir. Wu ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada topikal timolol ile takip edilen olgularda herhangi bir sistemik yan etki görülmemiş, 12 olguda lokal kaşıntı ve cilt lekeleri gibi hafif lokal yan etkiler tespit edilmiştir. Aynı çalışmada oral propranolol sonrası 14 olguda uyku bozukluğu, ishal, iştah kaybı, akromegali, bronş spazmı saptanmıştır.

Sistemik yan etkiler oral propranolol grubunda topikal timolole göre daha fazla saptanmış, lokal yan etkiler ise topikal timolol grubunda daha fazla görülmüştür (8). Oral propranolol kullanımı sonrası hipotansiyon, bradikardi, hipoglisemi, aritmi gibi yan etkilerin görülebileceği bilinmektedir (296). Japonya’da yapılan bir çalışmada 3mg/kg/gün dozunda oral propranolol ile takip edilen 32 olgunun 31’inde en az 1 yan etki görülmüştür (288). Topikal timolol kullanımı sonrası sistemik yan etki bildirilmemiş, lokal etkiler olabileceği vurgulanmıştır (292).

Çalışmamızda yan etkiler dosyalarda taranmıştır ve tedavi öncesi olguların hepsinin tam kardiyolojik muayenelerinin yapıldığı tespit edilmiştir. İlaç tedavisi alan olgularda 1. ay ve 4. ay kontrollerinde tansiyon, nabız ve kan şekeri kontrolleri yapılmış, kontrol arası şikayetleri kayıt edilmiştir. Topikal timolol ile takip edilen olgularda herhangi bir yan etki görülmemiştir. Oral propranolol ile takip edilen 2 olguda uykusuzluk, uyku düzeninde bozulma ebeveyn tarafından bildirilmiştir. Tansiyon, nabız ve kan şekeri ölçümleri ilaç tedavisi alan tüm olgulara yapılmış, her iki grupta da hipotansiyon, bradikardi ve hipoglisemi görülmemiştir. Oral ya da topikal beta bloker alan hastalarda herhangi bir doz kısıtlaması yapılmamış ve kontrollerinde yan etkinin tekrar etmediği kayıtlardan öğrenilmiştir.

Bugüne kadar yapılan çalışmalarda genellikle yüzeysel hemanjiyomlar üzerinde oral ve topikal beta blokerlerin etkinliği değerlendirilmiştir. Derin hemanjiyomlarda oral beta blokerlerin etkinliği gösterilmiştir, topikal tedaviler olgu düzeyinde önerilmiştir. Oral beta blokerlerin sistemik yan etkileri, ebeveyn endişesi ve tedaviye uyumsuzluk hemanjiyom tedavisinde topikal tedavi kullanımını gündeme getirmiştir. Topikal beta blokerlerin yan etkilerinin minimal olması, kullanım kolaylığı ve yüzeysel hemanjiyomlardaki başarısı derin hemanjiyomlarda tercih edilme nedeni olacaktır. Çocuk Hematoloji-Onkoloji kliniğimizde son 5 yıldır oral ve topikal beta blokerler derin hemanjiyomlarda kullanılmaktadır. Çalışmamız infantil hemanjiyomlarda oral propranolol, topikal timolol ve ilaçsız takibin etkinliğini yüzeysel ve derin hemanjiyomlarda karşılaştıran ilk çalışmadır. Aynı zamanda topikal tedavinin oral tedavi kadar derin hemanjiyomlarda başarılı ve güvenilir olduğunu göstermiştir. Gelecekte topikal beta bloker dozu konusunda fikir birliği oluşması ve daha uzun süreli kullanılmasının derin hemanjiyomlardaki

başarısını arttıracığını, oral beta blokerlerin yerini alabileceğini ve daha az yan etki görülmesi nedeniyle klinisyenler ve aileler tarafından da daha çok tercih edileceğini düşünüyoruz. Ayrıca yüzeysel hemanjiyomlarda aile oluru alındıktan sonra profilaktik topikal timolol kullanılması hemanjiyom tedavisinde güvenli ve etkin olacaktır. İnfantil hemanjiyomlarda, tedavinin; hemanjiyom büyüklüğüne, büyüme hızına, sayısına ve yerine, mevcut veya potansiyel komplikasyonlara, tedaviye bağlı fayda ve yan etkilere, hasta yaşına, ebeveyn endişe seviyesine ve klinisyenin tercihinine bağlı olarak bireyselleştirilmesi gerektiğini vurgulamak istiyoruz.



6. SONUÇ VE ÖNERİLER

- 1- KÜTF Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniği 1 Ocak 2015 – 1 Haziran 2019 tarihleri arasında çalışmaya dahil edilen tüm hemanjiyomlar infantil tip hemanjiyomdu.
- 2- İnfantil hemanjiyom tanısıyla izlenen 53 olgu ilaçsız takip, topikal timolol ile takip ve oral propranolol ile takip olmak üzere 3 gruba ayrıldı. İlaçsız takip edilen grupta 17 olgu (%32,1), topikal timolol ile takip edilen grupta 19 olgu (%35,8) ve oral propranolol ile takip edilen grupta 17 olgu (%32,1) olmak üzere toplam 53 olgu çalışmaya alındı.
- 3- Elliüç olgunun 40'ı (%75,5) kız, 13'ü (%24,5) erkekti. Kız / Erkek oranı 3,07 idi.
- 4- Olgular gestasyon haftasına göre 37 haftadan küçük (prematür) ve 37 hafta ve üzeri (term) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Olguların 45'i (%84,9) term, 8'i (%15,1) prematür doğum öyküsüne sahipti.
- 5- Olguların 16'sı (%30,2) 0-3 ay arasında, 15'i (%28,3) 3-6 ay arasında, 14'ü (%26,4) 6-12 ay arasında, 4'ü (%7,5) 1-2 yaş arasında, 4'ü (%7,5) 2 yaş ve üzerinde idi. En erken başvuru zamanı 5. gün, en geç 9 yaştı. Başvuru sırasındaki ortalama yaş 5 ay, ortalama yaş 10,86 ay olarak saptandı.
- 6- Olguların 14'ü (%26,4) yüzeysel hemanjiyomlu, 39'u (%73,6) derin hemanjiyomlu idi.
- 7- Derin hemanjiyomlu 3 olguda komplikasyon olarak ülserasyon görüldü.
- 8- Yüzeysel hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma açısından topikal timolol tedavisinin etkili olduğu saptandı.
- 9- Yüzeysel hemanjiyomlarda topikal timolol ile takip edilen olgularda iyileşme puanları yüksek bulunmuştur.

- 10-** Yüzeysel hemanjiyomlarda, topikal timolol tedavisinde maksimum etkililik için tedavi 4-6 ay sürmeli, tamamen çözümlenene kadar devam etmeli ve proliferatif aşamada erken başlatılmalıdır.
- 11-** Derin hemanjiyomlarda soluklaşma ve kabarıklıkta azalma açısından, topikal timolol ve oral propranololün, ilaçsız izleme göre belirgin bir şekilde daha etkili olduğu görüldü.
- 12-** Derin hemanjiyomlarda ilaçsız izlenen grupta boyutta gerileme saptanmadı. Topikal timolol ve oral propranolol ile takip edilen grupta boyutta gerilemenin belirgin olduğu görüldü.
- 13-** Derin hemanjiyomlarda soluklaşma, kabarıklıkta azalma ve boyutta azalma açısından, topikal timolol ve oral propranolol, ilaçsız izleme göre daha etkili bulundu.
- 14-** Derin hemanjiyomlarda topikal timolol ve oral propranolol arasında etkinlik farkı saptanmadı.
- 15-** Oral propranolol alan 2 olguda uykusuzluk, uyku düzeninde bozulma yan etkisi görüldü.
- 16-** Topikal timolol kullanılan olgularda yan etki görülmedi.
- 17-** Derin hemanjiyomlarda topikal timololün etkinliğini araştıran daha geniş çaplı, örneklem sayısının daha fazla olduğu prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.
- 18-** Çalışmamız infantil hemanjiyomlarda oral propranolol, topikal timolol ve ilaçsız takibin etkinliğini yüzeysel ve derin lezyonlarda karşılaştıran ilk çalışmadır.
- 19-** Yüzeysel hemanjiyomlarda, topikal timolol tedavisinde maksimum etkililik için tedavi 4-6 ay sürmeli, tamamen çözümlenene kadar devam etmeli ve proliferatif aşamada erken başlatılmalıdır.

20- İnfantil hemanjiyomlarda tedavi; hemanjiyomun büyüklüğüne, büyüme hızına, sayısına ve yerine, mevcut veya potansiyel komplikasyonlara, tedaviye bağlı fayda ve yan etkilere, hastanın yaşına, ebeveyn endişe seviyesine ve klinisyenin tercihine bağlı olarak bireyselleştirilmelidir.



7. KAYNAKLAR

1. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile hemangiomas: an updated review on risk factors, pathogenesis, and treatment. *Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology*. 2017;109(11):809-15.
2. Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC, Oranje AP. Educational paper: pathogenesis of infantile haemangioma, an update 2014 (part I). *European Journal of Pediatrics*. 2015;174(1):97-103.
3. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics*. 2015;136(1):e203-e14.
4. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part I. Pathophysiology, epidemiology, clinical features, life cycle and associated structural abnormalities. *Journal of the european academy of dermatology venereology*. 2011;25(11):1245-53.
5. Harter N, Mancini AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. *Pediatric Clinics*. 2019;66(2):437-59.
6. Léauté-Labrèze C, De La Roque ED, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine*. 2008;358(24):2649-51.
7. Guo S, Ni N. Topical treatment for capillary hemangioma of the eyelid using β -blocker solution. *Archives of Ophthalmology*. 2010;128(2):255-6.
8. Wu HW, Wang X, Zhang L, Zheng JW, Liu C, Wang YA. Topical Timolol Vs. Oral Propranolol for the Treatment of Superficial Infantile Hemangiomas. *Frontiers in Oncology*. 2018;8.
9. Khan M, Boyce A, Prieto-Merino D, Svensson Å, Wedgeworth E, Flohr C. The role of topical timolol in the treatment of infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Acta Dermato-Venereologica*. 2017;97(8-9):1167-71.
10. Stringari G, Barbato G, Zanzucchi M, Marchesi M, Cerasoli G, Tchana B, et al. Propranolol treatment for infantile hemangioma: a case series of sixty-two patients. *La Pediatria Medica e Chirurgica*. 2016.
11. Walter JW, Blei F, Anderson JL, Orlow SJ, Speer MC, Marchuk DA. Genetic mapping of a novel familial form of infantile hemangioma. *American Journal of Medical Genetics*. 1999;82(1):77-83.
12. Li J, Chen X, Zhao S, Hu X, Chen C, Ouyang F, et al. Demographic and clinical characteristics and risk factors for infantile hemangioma: a Chinese case-control study. *Archives of Dermatology*. 2011;147(9):1049-56.
13. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatric Dermatology*. 2008;25(2):168-73.
14. Turhan-Haktanır N, Haktanır A, Ayçiçek A. HEMANJİOM VE VASKÜLER MALFORMASYONLARIN İSİMLENDİRME VE SINIFLAMASI. Hemanjiom ve vasküler malformasyonların isimlendirme ve sınıflaması. *Journal of Surgical Arts/Cerrahi Sanatlar Dergisi*. 2008;1(2):1-11.

15. Dilek M, Bekdaş M, Göksügür SB, Demircioğlu F, Karataş Z, Erkoçoğlu M, et al. İnfantil hemanjiom ve oral propranolol tedavisi. Şişli Etfal Tıp Bülteni.49(2):148-51.
16. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118(3):882-7.
17. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2015;136(4):e1060-e104.
18. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *The Lancet*. 2017;390(10089):85-94.
19. Brandling-Bennett HA, Metry DW, Baselga E, Lucky AW, Adams DM, Cordisco MR, et al. Infantile hemangiomas with unusually prolonged growth phase: a case series. *Archives of Dermatology*. 2008;144(12):1632-7.
20. Ersoy Evans S. İnfantil Hemanjiyomlar. *Turkderm* 45 (2011): 133.
21. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *The Journal of pediatrics*. 2007;151(6):684-9. e1.
22. Baselga E, Roe E, Coulie J, Muñoz FZ, Boon LM, McCuaig C, et al. Risk factors for degree and type of sequelae after involution of untreated hemangiomas of infancy. *JAMA dermatology*. 2016;152(11):1239-43.
23. Janmohamed SR, Madern GC, de Laat PC, Oranje AP. Educational paper: therapy of infantile haemangioma—history and current state (part II). *European Journal of Pediatrics*. 2015;174(2):259-66.
24. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers in surgery medicine & Health*. 2016;48(3):221-33.
25. Grzesik P, Wu JK. Current perspectives on the optimal management of infantile hemangioma. *Pediatric health, medicine therapeutics and Clinical Risk Management*. 2017;8:107.
26. Wildgruber M, Sadick M, Müller-Wille R, Wohlgemuth WA. Vascular tumors in infants and adolescents. *Insights into*. 2019;10(1):30.
27. Goelz R, Poets CF. Incidence and treatment of infantile haemangioma in preterm infants. *Archives of Disease in Childhood-Fetal Neonatal Edition*. 2015;100(1):F85-F91.
28. Çelik E, Doğramacı AÇ. İNFANTİL HEMANJİYOM TEDAVİSİNDE BETA BLOKERLER. *Güncel Dermatoloji Dergisi*.3(1):1-9.
29. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, et al. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics and Neonatology*. 2008;122(2):360-7.
30. Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PH. Untreated hemangiomas: growth pattern and residual lesions. *Plastic reconstructive surgery*. 2011;127(4):1643-8.
31. Liang MG, Frieden IJ, editors. *Infantile and congenital hemangiomas. Seminars in Pediatric Surgery*; 2014: Elsevier.
32. Torres EB, Wittel JB, van Ezzo Arbolave DL, Bosch MIF, Sanz AC, de Lucas Laguna R, et al. Spanish consensus on infantile haemangioma. *Anales de Pediatría*. 2016;85(5):256-65.

33. Ma EH, Robertson SJ, Chow CW, Bekhor PS. Infantile hemangioma with minimal or arrested growth: further observations on clinical and histopathologic findings of this unique but underrecognized entity. *Pediatric Dermatology*. 2017;34(1):64-71.
34. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Archives of Dermatology*. 2002;138(12):1567-76.
35. Bayer ML, Frommelt PC, Blei F, Breur JM, Cordisco MR, Frieden IJ, et al. Congenital cardiac, aortic arch, and vascular bed anomalies in PHACE syndrome (from the International PHACE Syndrome Registry). *The American journal of cardiology*. 2013;112(12):1948-52.
36. Yeh I, Bruckner AL, Sanchez R, Jeng MR, Newell BD, Frieden IJ. Diffuse infantile hepatic hemangiomas: a report of four cases successfully managed with medical therapy. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(3):267-75.
37. Goss JA, Greene AK. Congenital Vascular Tumors. *Otolaryngologic Clinics of North America*. 2018;51(1):89-97.
38. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemangioma: evidence of accelerated involution. *The Journal of pediatrics*. 1996;128(3):329-35.
39. Berenguer B, Mulliken JB, Enjolras O, Boon LM, Wassef M, Josset P, et al. Rapidly involuting congenital hemangioma: clinical and histopathologic features. *Pediatric Developmental Pathology*. 2003;6(6):495-510.
40. Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Wassef M, Kozakewich H, Burrows PE. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plastic reconstructive surgery*. 2001;107(7):1647-54.
41. Arnold R, Chaudry G. Diagnostic imaging of vascular anomalies. *Clinics in Plastic Surgery*. 2011;38(1):21-9.
42. Feito-Rodríguez M, Sánchez-Orta A, De Lucas R, López-Gutiérrez JC, Ruiz-Bravo E, Baselga E, et al. Congenital tufted angioma: A multicenter retrospective study of 30 cases. *Pediatric Dermatology*. 2018;35(6):808-16.
43. Silva CMd, Schettini APM, Santos M, Chirano CAR. Tufted angioma. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2017;92(5):742-3.
44. Jones EW, Orkin M. Tufted angioma (angioblastoma): a benign progressive angioma, not to be confused with Kaposi's sarcoma or low-grade angiosarcoma. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1989;20(2):214-25.
45. Lowe LH, Marchant TC, Rivard DC, Scherbel AJ, editors. *Vascular malformations: classification and terminology the radiologist needs to know*. *Seminars in Roentgenology*; 2012.
46. Adams DM, Hammill A, editors. *Other vascular tumors*. *Seminars in Pediatric Surgery*; 2014: Elsevier.
47. Colmenero I, Hoeger P. Vascular tumours in infants. Part II: vascular tumours of intermediate dignity and malignant tumours. *British Journal of Dermatology*. 2014;171(3):474-84.
48. Martínez AV, Sánchez LC, Martínez AE, Cubells JE, Bosch IF, de Miquel VA, et al. Tufted angiomas in childhood: A series of 9 cases and a literature review. *Anales de Pediatría*. 2015;83(3):201-8.
49. Osio A, Fraitag S, Hadj-Rabia S, Bodemer C, de Prost Y, Hamel-Teillac D. Clinical spectrum of tufted angiomas in childhood: a report of 13 cases and a review of the literature. *Archives of Dermatology*. 2010;146(7):758-63.

50. Mittal R, Tripathy D. Tufted angioma (Angioblastoma) of eyelid in adults-report of two cases. *Diagnostic Pathology*. 2013;8(1):153.
51. Arai E, Kuramochi A, Tsuchida T, Tsuneyoshi M, Kage M, Fukunaga M, et al. Usefulness of D2-40 immunohistochemistry for differentiation between kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2006;33(7):492-7.
52. O'Connell JX, Nielsen GP, Rosenberg AE. Epithelioid vascular tumors of bone: a review and proposal of a classification scheme. *Advances in Anatomic Pathology*. 2001;8(2):74-82.
53. Thevenin F, Feydy A, Drapé J, Anract P, Guerini H, Campagna R, et al. Intraosseous epithelioid hemangioma of the femur. *Journal de Radiologie*. 2010;91(11 Pt 1):1158.
54. Patrice SJ, Wiss K, Mulliken JB. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma): a clinicopathologic study of 178 cases. *Pediatric Dermatology*. 1991;8(4):267-76.
55. Lee J, Sinno H, Tahiri Y, Gilardino MS. Treatment options for cutaneous pyogenic granulomas: a review. *Journal of plastic, reconstructive aesthetic Surgery Journal*. 2011;64(9):1216-20.
56. Yoon SY, Kwon HH, Jeon HC, Lee JH, Cho S. Congenital and multiple hobnail hemangiomas. *Annals of dermatology*. 2011;23(4):539-43.
57. Napekoski KM, Fernandez AP, Billings SD. Microvenular hemangioma: a clinicopathologic review of 13 cases. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2014;41(11):816-22.
58. John I, Folpe AL. Anastomosing Hemangiomas Arising in Unusual Locations. *The American journal of surgical pathology*. 2016;40(8):1084-9.
59. Gupta J, Kandhari R, Ramesh V, Singh A. Glomeruloid hemangioma in normal individuals. *Indian Journal of Dermatology*. 2013;58(2):160.
60. Clearkin K, Enzinger F. Intravascular papillary endothelial hyperplasia. *Archives of pathology laboratory medicine*. 1976;100(8):441-4.
61. Johnson EF, Davis DM, Tollefson MM, Fritchie K, Gibson LE. Vascular tumors in infants: case report and review of clinical, histopathologic, and immunohistochemical characteristics of infantile hemangioma, pyogenic granuloma, noninvoluting congenital hemangioma, tufted angioma, and kaposiform hemangioendothelioma. *The American Journal of Dermatopathology*. 2018;40(4):231-9.
62. Holland KE, Drolet BA. Infantile hemangioma. *Pediatric Clinics of North America*. 2010;57(5):1069-83.
63. Rotter A, de Oliveira ZNP. Das infantile Hämangiom: Pathogenese und Wirkmechanismus von Propranolol. *JDDG: Journal der Deutschen Dermatologischen Gesellschaft*. 2017;15(12):1185-91.
64. López Gutiérrez JC, Avila LF, Sosa G, Patron M. Placental anomalies in children with infantile hemangioma. *Pediatric Dermatology*. 2007;24(4):353-5.
65. Hoeger P, Colmenero I. Vascular tumours in infants. Part I: benign vascular tumours other than infantile haemangioma. *British Journal of Dermatology*. 2014;171(3):466-73.
66. Le Huu AR, Jokinen CH, Ruben BP, Mihm MC, Weiss SW, North PE, et al. Expression of prox1, lymphatic endothelial nuclear transcription factor, in

- Kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *The American journal of surgical pathology*. 2010;34(11):1563-73.
67. Debelenko LV, Perez-Atayde AR, Mulliken JB, Liang MG, Archibald TH, Kozakewich HP. D2-40 immunohistochemical analysis of pediatric vascular tumors reveals positivity in kaposiform hemangioendothelioma. *Modern Pathology*. 2005;18(11):1454-60.
 68. Miteva M, Galimberti M, Ricotti C, Breza T, Kirsner R, Romanelli P. D2-40 highlights lymphatic vessel proliferation of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2009;36(12):1316-22.
 69. Wang L, Gao T, Wang G. Expression of Prox1, D2-40, and WT1 in spindle cell hemangioma. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2014;41(5):447-50.
 70. Shon W, Billings SD. Epithelioid vascular tumors: a review. *Advances in Anatomic Pathology*. 2019;26(3):186-97.
 71. Trindade F, Tellechea Ó, Torrelo A, Requena L, Colmenero I. Wilms tumor 1 expression in vascular neoplasms and vascular malformations. *The American Journal of Dermatopathology*. 2011;33(6):569-72.
 72. Lawley LP, Cerimele F, Weiss SW, North P, Cohen C, Kozakewich HP, et al. Expression of Wilms tumor 1 gene distinguishes vascular malformations from proliferative endothelial lesions. *Archives of Dermatology*. 2005;141(10):1297-300.
 73. Tsuta K, Kato Y, Tochigi N, Hoshino T, Takeda Y, Hosako M, et al. Comparison of different clones (WT49 versus 6F-H2) of WT-1 antibodies for immunohistochemical diagnosis of malignant pleural mesothelioma. *Applied Immunohistochemistry Molecular Morphology*. 2009;17(2):126-30.
 74. Funk T, Lim Y, Kulungowski AM, Prok L, Crombleholme TM, Choate K, et al. Symptomatic congenital hemangioma and congenital hemangiomatosis associated with a somatic activating mutation in GNA11. *JAMA dermatology*. 2016;152(9):1015-20.
 75. Periocular I, Lip I, Breast I, editors. *Infantile hemangiomas, complications and treatments. Seminars in Cutaneous Medicine and Surgery*; 2016.
 76. Castrén E, Salminen P, Gissler M, Stefanovic V, Pitkäranta A, Klockars T. Risk factors and morbidity of infantile haemangioma: preterm birth promotes ulceration. *Acta Paediatrica Academiae Scientiarum Hungaricae*. 2016;105(8):940-5.
 77. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile Hemangiomas: Current Knowledge, Future Directions. *Proceedings of a Research Workshop on Infantile Hemangiomas: April 7–9, 2005 Bethesda, Maryland. Pediatric Dermatology*. 2005;22(5):383-406.
 78. Stockman A, Boralevi F, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology*. 2007;214(1):40-5.
 79. Reem RE, Golden RP. Periocular hemangiomas and lymphangiomas. *Pediatric Clinics*. 2014;61(3):541-53.
 80. Dubois J, Milot J, Jaeger BI, McCuaig C, Rousseau E, Powell J. Orbit and eyelid hemangiomas: is there a relationship between location and ocular problems? *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2006;55(4):614-9.
 81. Faguer K, Dompmartin A, Leroy D, Labbe D, Barrellier MT, Theron J. Early surgical treatment of Cyrano-nose haemangiomas with Rethi incision. *British Journal of Plastic Surgery*. 2002;55(6):498-503.

82. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics*. 2010;126(2):e418-e26.
83. Hess CP, Fullerton H, Metry D, Drolet B, Siegel D, Auguste K, et al. Cervical and intracranial arterial anomalies in 70 patients with PHACE syndrome. *American Journal of Neuroradiology*. 2010;31(10):1980-6.
84. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *New England Journal of Medicine*. 2015;372(8):735-46.
85. Ji Y, Chen S, Xu C, Li L, Xiang B. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *British Journal of Dermatology*. 2015;172(1):24-32.
86. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *The Journal of pediatrics*. 1997;131(4):643-6.
87. Badi AN, Kerschner JE, North PE, Drolet BA, Messner A, Perkins JA. Histopathologic and immunophenotypic profile of subglottic hemangioma: multicenter study. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology Extra*. 2009;73(9):1187-91.
88. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, Dubois J, Kozakewich HP, Lane TS, et al. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *Journal of Pediatric Surgery*. 2007;42(1):62-8.
89. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemangiomas and infantile hemangioma: missing links. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2004;50(6):875-82.
90. Chamlin SL, Mancini AJ, Lai J-S, Beaumont JL, Cella D, Adams D, et al. Development and validation of a quality-of-life instrument for infantile hemangiomas. *Journal of Investigative Dermatology*. 2015;135(6):1533-9.
91. Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics*. 1998;101(3):446-52.
92. Rangwala S, Wysong A, Tollefson MM, Khuu P, Benjamin LT, Bruckner AL. Rapidly involuting congenital hemangioma associated with profound, transient thrombocytopenia. *Pediatric Dermatology*. 2014;31(3):402-4.
93. O'Rafferty C, O'Regan GM, Irvine AD, Smith OP. Recent advances in the pathobiology and management of Kasabach–Merritt phenomenon. *British Journal of Haematology*. 2015;171(1):38-51.
94. Wong SN, Tay YK. Tufted angioma: a report of five cases. *Pediatric Dermatology*. 2002;19(5):388-93.
95. Nielsen GP, Srivastava A, Kattapuram S, Deshpande V, O'Connell JX, Mangham CD, et al. Epithelioid hemangioma of bone revisited: a study of 50 cases. *The American journal of surgical pathology*. 2009;33(2):270-7.
96. Perkins P, Weiss SW. Spindle cell hemangioendothelioma: an analysis of 78 cases with reassessment of its pathogenesis and biologic behavior. *The American journal of surgical pathology*. 1996;20(10):1196-204.
97. Fletcher C, Beham A, Schmid C. Spindle cell haemangioendothelioma: a clinicopathological and immunohistochemical study indicative of a non-neoplastic lesion. *Histopathology*. 1991;18(4):291-301.

98. Swerlick RA, Cooper PH. Pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma) within port-wine stains. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1983;8(5):627-30.
99. Campbell JP, Grekin RC, Ellis CN, Matsuda-John SS, Swanson NA, Voorhees JJ. Retinoid therapy is associated with excess granulation tissue responses. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1983;9(5):708-13.
100. Mills SE, Cooper PH, Fechner RE. Lobular capillary hemangioma: the underlying lesion of pyogenic granuloma. A study of 73 cases from the oral and nasal mucous membranes. *The American journal of surgical pathology*. 1980;4(5):470-9.
101. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, Frommelt PC, Orbach DB, Baylis AL, et al. PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *The Journal of pediatrics*. 2016;178:24-33. e2.
102. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS syndrome. *Archives of Dermatology*. 2006;142(7):884-8.
103. ATALAR MH, SOLAK O, ARSLAN M, GÖZE F, YILDIZ E. Maffucci sendromu: radyolojik ve histopatolojik bulgular. *The Turkish Journal of Pathology*.
104. Schwartz HS, Zimmerman NB, Simon M, Wroble R, Millar E, Bonfiglio M. The malignant potential of enchondromatosis. *The Journal of bone joint surgery American volume*. 1987;69(2):269-74.
105. Klippel M. Du naevus variquex osteohypertrophique. *Arch Gen Med*. 1900;185:641-72.
106. Karalezli A, Sevgili S, Ernam Turgut D, Hasanoglu A, Hasanoglu H. Pulmonary embolism in a patient with Klippel-Trenaunay-Weber syndrome. *Tuberk Toraks*. 2006;54(3):281-7.
107. Baskerville P. Thromboembolic disease and congenital venous abnormalities. *Phlebologie*. 1987;40(2):531-6.
108. Usta S, Günday M. Klippel Trenaunay sendromu. *Türk Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Dergisi* 2013;21(1):179-182.
109. Menapace D, Mitkov M, Towbin R, Hogeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatric Radiology*. 2016;46(11):1494-506.
110. ÇITAK EÇ, Aynur O. Çocukluk çağı hemanjiomlarının klinik özellikleri ve tedavi yöntemleri. *Gaziantep Medical Journal*. 15(1):71-9.
111. Spring MA, Bentz ML. Cutaneous vascular lesions. *Clinics in Plastic Surgery*. 2005;32(2):171-86.
112. DeHart A, Richter G. Hemangioma: Recent Advances. *FRResearch*. 2019;8.
113. Alberola FT, Betlloch I, Montero LC, Nortés IB, Martínez NL, Paz AM. Congenital tufted angioma: case report and review of the literature. *Dermatology Online Journal*. 2010;16(5).
114. Barco D, Baselga E, Ribé A, Alomar A. Congenital self-limiting tufted angioma. *Actas Dermo-Sifiliograficas*. 2008;99(5):423-5.
115. Browning J, Frieden I, Baselga E, Wagner A, Metry D. Congenital, self-regressing tufted angioma. *Archives of Dermatology*. 2006;142(6):749-51.
116. Miyamoto T, Mihara M, Mishima E, Hagari Y, Shima S. Acquired tufted angioma showing spontaneous regression. *British Journal of Dermatology*. 1992;127(6):645-8.

117. Briggs PL. Kimura disease is not angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: clinical and pathological correlation with literature review and definition of diagnostic criteria. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2006;81(2):167-73.
118. Akdeniz N, Kösem M, Çalka Ö, Bilgili SG, Metin A, Gelincik İ. Intralesional bleomycin for angiolymphoid hyperplasia. *Archives of Dermatology*. 2007;143(7):841-4.
119. Léauté-Labreze C, Taïeb A, editors. Efficacy of beta-blockers in infantile capillary haemangiomas: the physiopathological significance and therapeutic consequences. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*; 2008.
120. Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U, Dai Y, Richter GT. Propranolol for infantile hemangiomas: early experience at a tertiary vascular anomalies center. *The Laryngoscope*. 2010;120(4):676-81.
121. Admani S, Feldstein S, Gonzalez EM, Friedlander SF. Beta blockers: an innovation in the treatment of infantile hemangiomas. *The Journal of clinical aesthetic dermatology*. 2014;7(7):37.
122. Xu T, Xiao X, Zheng S, Zheng J, Zhu H, Ji Y, et al. Antiangiogenic effect of propranolol on the growth of the neuroblastoma xenografts in nude mice. *Journal of Pediatric Surgery*. 2013;48(12):2460-5.
123. Storch C, Hoeger P. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *British Journal of Dermatology*. 2010;163(2):269-74.
124. Zhang L, Mai H-M, Zheng J, Zheng J-W, Wang Y-A, Qin Z-P, et al. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *International journal of clinical experimental pathology*. 2014;7(1):48.
125. Smith SKS, Smith DM. Beta blockade induces apoptosis in cultured capillary endothelial cells. *In Vitro Cellular Developmental Biology-Animal*. 2002;38(5):298-304.
126. Zhang D, Ma Q, Shen S, Hu H. Inhibition of pancreatic cancer cell proliferation by propranolol occurs through apoptosis induction: the study of β -adrenoceptor antagonist's anticancer effect in pancreatic cancer cell. *Pancreas*. 2009;38(1):94-100.
127. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatric Dermatology*. 2013;30(2):182-91.
128. Li LL, Yan L, Luo MX, Cai YX, Mi XB, Zhang TD. Propranolol in the Treatment of Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis in Chinese Patients. *Pediatric Dermatology*. 2015;32(5):e210-e4.
129. Zheng L, Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. *Archives of dermatological research*. 2018;310(4):261-9.
130. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2011;128(2):e259-e66.
131. Price CJ, Lattouf C, Baum B, McLeod M, Schachner LA, Duarte AM, et al. Propranolol vs corticosteroids for infantile hemangiomas: a multicenter retrospective analysis. *Archives of Dermatology*. 2011;147(12):1371-6.

132. Mhanna A, Franklin WH, Mancini AJ. Hepatic infantile hemangiomas treated with oral propranolol—a case series. *Pediatric Dermatology*. 2011;28(1):39-45.
133. Hermans D, Bauland C, Zweegers J, Van Beynum I, Van Der Vleuten C. Propranolol in a case series of 174 patients with complicated infantile haemangioma: indications, safety and future directions. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(4):837-43.
134. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics*. 2013;131(1):128-40.
135. Yarbrough KB, Tollefson MM, Krol AL, Leitenberger SL, Mann JA, MacArthur CJ. Is Routine electrocardiography necessary before initiation of propranolol for treatment of infantile hemangiomas? *Pediatric Dermatology*. 2016;33(6):615-20.
136. Streicher JL, Riley EB, Castelo-Soccio LA. Reevaluating the need for electrocardiograms prior to initiation of treatment with propranolol for infantile hemangiomas. *JAMA pediatrics*. 2016;170(9):906-7.
137. Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FA, de Graaf M, Slieker MG, Pasmans SG, et al. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas?: a cohort study. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2015;72(3):465-72.
138. Fernandez-Pineda I, Williams R, Ortega-Laureano L, Jones R. Cardiovascular drugs in the treatment of infantile hemangioma. *World Journal of Cardiology*. 2016;8(1):74.
139. Bayart CB, Tamburro JE, Vidimos AT, Wang L, Golden AB. Atenolol versus propranolol for treatment of infantile hemangiomas during the proliferative phase: a retrospective noninferiority study. *Pediatric Dermatology*. 2017;34(4):413-21.
140. Ji Y, Wang Q, Chen S, Xiang B, Xu Z, Li Y, et al. Oral atenolol therapy for proliferating infantile hemangioma: a prospective study. *Medicine*. 2016;95(24).
141. Frieden I, Spring S. Infantile hemangiomas. *Journal of drugs in dermatology: JDD*. 2015;14(5):443.
142. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, Maki E, Weinstein M. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *British Journal of Dermatology*. 2013;168(1):222-4.
143. Ji Y, Chen S, Wang Q, Xiang B, Xu Z, Zhong L, et al. Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: frequency, risk factors and management. *Scientific Reports*. 2018;8(1):4264.
144. Bernabeu-Wittel J, Narváez-Moreno B, de la Torre-García JM, Fernández-Pineda I, Domínguez-Cruz JJ, Coserría-Sánchez F, et al. Oral nadolol for children with infantile hemangiomas and sleep disturbances with oral propranolol. *Pediatric Dermatology*. 2015;32(6):853-7.
145. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics*. 2009;124(3):e423-e31.
146. Hermans DJJ, van Beynum IM, Kool LJS, van de Kerkhof PCM, Wijnen MHWA, van der Vleuten CJM. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: a study of 20 cases with matched historical controls. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2011;64(5):833-8.

147. Sethuraman G, Yenamandra VK, Gupta V. Management of infantile hemangiomas: current trends. *Journal of cutaneous aesthetic Surgery Journal*. 2014;7(2):75.
148. Klein M, Chang AK, Vasudevan SA, Blatt J, Iacobas I, Lee S. Clinically significant ascites as an indication for resection of rapidly involuting congenital hepatic hemangiomas. *Pediatric blood cancer and Metastasis Reviews*. 2018;65(8):e27222.
149. Gourgiotis S, Moustafellos P, Zavos A, Dimopoulos N, Vericouki C, Hadjiyannakis EI. Surgical treatment of hepatic haemangiomas: A 15-year experience. *ANZ Journal of Surgery*. 2006;76(9):792-5.
150. Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Degli Atti MC, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *European Journal of Pediatrics*. 2015;174(7):855-65.
151. Chiu YE, Drolet BA, Blei F, Carcao M, Fangusaro J, Kelly ME, et al. Variable response to propranolol treatment of kaposiform hemangioendothelioma, tufted angioma, and Kasabach–Merritt phenomenon. *Pediatric blood cancer and Metastasis Reviews*. 2012;59(5):934-8.
152. Yamamoto Y, Kounami S, Okuhira H, Nakamura Y, Furukawa F. Successful treatment of tufted angioma with propranolol. *The Journal of dermatology*. 2014;41(12):1120-2.
153. Schneider MH, Garcia CFV, Aleixo PB, Kiszewski AE. Congenital cutaneous pyogenic granuloma: Report of two cases and review of the literature. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2019.
154. Lim YH, Douglas SR, Ko CJ, Antaya RJ, McNiff JM, Zhou J. Somatic activating RAS mutations cause vascular tumors including pyogenic granuloma. *The Journal of investigative dermatology*. 2015;135(6):1698.
155. Mallet S, Rebelle C, Ligi I, Scavarda D, Bouvier C, Petit P, et al. Congenital and disseminated pyogenic granuloma-like vascular lesions. *Acta Dermato-Venereologica*. 2015;95(7):860-1.
156. Alharbi M, Eber AE, Perper M, ALFalah M, Al-Khenaizan S, Alomair IA, et al. Multifocal congenital pyogenic granuloma successfully treated with oral propranolol. *Pediatric Dermatology*. 2019;36(1):e41-e3.
157. Wine Lee L, Goff KL, Lam JM, Low DW, Yan AC, Castelo-Soccio L. Treatment of pediatric pyogenic granulomas using β -adrenergic receptor antagonists. *Pediatric Dermatology*. 2014;31(2):203-7.
158. Lee N, Isenstein A, Zedek D, Morrell DS. A case of childhood subcutaneous pyogenic granuloma (lobular capillary hemangioma). *Clinical Pediatrics*. 2012;51(1):88-90.
159. Hasan Q, Tan ST, Gush J, Peters SG, Davis PF. Steroid therapy of a proliferating hemangioma: histochemical and molecular changes. *Pediatrics*. 2000;105(1):117-20.
160. Greenberger S, Boscolo E, Adini I, Mulliken JB, Bischoff J. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *New England Journal of Medicine*. 2010;362(11):1005-13.
161. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, Psutka S, Melero-Martin JM, Bartsch TC, et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *The Journal of clinical investigation*. 2008;118(7):2592-9.

162. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: part II. Risks, complications and treatment. *Journal of the european academy of dermatology venereology*. 2011;25(11):1254-60.
163. Bennett ML, Fleischer Jr AB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Archives of Dermatology*. 2001;137(9):1208-13.
164. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Archives of Dermatology*. 2004;140(8):963-9.
165. Lie E, Püttgen K. Corticosteroids as an adjunct to propranolol for infantile haemangiomas complicated by recalcitrant ulceration. *British Journal of Dermatology*. 2017;176(4):1064-7.
166. Baselga E, Cordisco M, Garzon M, Lee M, Alomar A, Blei F. Rapidly involuting congenital haemangioma associated with transient thrombocytopenia and coagulopathy: a case series. *British Journal of Dermatology*. 2008;158(6):1363-70.
167. Hackett BC, Phelan E, Ryan A, Kenny L, Murphy M, Irvine AD, et al. Use of systemic corticosteroids in management of a large congenital haemangioma of the scalp. *Pediatric Dermatology*. 2013;30(6):e121-e4.
168. Munn S, Jackson J, Jones RR. Tufted haemangioma responding to high-dose systemic steroids: a case report and review of the literature. *Clinical experimental dermatology*. 1994;19(6):511-4.
169. Boccara O, Fraitag S, Lasne D, Fontaine J, Bughin V, Hamel-Teillac D, et al. Kaposiform haemangioendothelioma-spectrum lesions with Kasabach-Merritt phenomenon: retrospective analysis and long-term outcome. *Acta Dermato-Venereologica*. 2016;96(1):77-81.
170. Rao RN, Spurlock BO, Springton RO. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: report of a case with penile lesions. *Cancer*. 1981;47(5):944-9.
171. Baler GR. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia. A report of two cases. *The Journal of dermatologic surgery oncology (Williston Park, NY)*. 1981;7(3):229-34.
172. Lembo S, Balato A, Cirillo T, Balato N. A long-term follow-up of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia treated by corticosteroids: when a traditional therapy is still up-to-date. *Case Reports in Dermatology*. 2011;3(1):64.
173. Tursen U, Demirkan F, Ikizoglu G. Giant recurrent pyogenic granuloma on the face with satellitosis responsive to systemic steroids. *Clinical Experimental Dermatology: Clinical dermatology*. 2004;29(1):40-1.
174. Semkova K, Kazandjieva J. Topical timolol maleate for treatment of infantile haemangiomas: preliminary results of a prospective study. *Clinical Experimental Dermatology: Clinical dermatology*. 2013;38(2):143-6.
175. Calvo M, Garcia-Millán C, Villegas C, Fueyo-Casado A, Burón I. Topical timolol for infantile hemangioma of the eyelid. *International Journal of Dermatology*. 2013;52(5):603-4.
176. Moehrle M, Léauté-Labrèze C, Schmidt V, Röcken M, Poets CF, Goelz R. Topical timolol for small hemangiomas of infancy. *Pediatric Dermatology*. 2013;30(2):245-9.
177. Oranje A, Janmohamed S, Madern G, De Laat P. Treatment of small superficial haemangioma with timolol 0.5% ophthalmic solution: a series of 20 cases. *Dermatology*. 2011;223(4):330-4.

178. Frommelt P, Juern A, Siegel D, Holland K, Seefeldt M, Yu J, et al. Adverse events in young and preterm infants receiving topical timolol for infantile hemangioma. *Pediatric Dermatology*. 2016;33(4):405-14.
179. Püttgen K, Lucky A, Adams D, Pope E, McCuaig C, Powell J, et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas. *Pediatrics*. 2016;138(3):e20160355.
180. Dalla Costa R, Prindaville B, Wiss K. Doing the math: A simple approach to topical timolol dosing for infantile hemangiomas. *Pediatric Dermatology*. 2018;35(2):276-7.
181. Sorrell J, Chamlin SL. Topical timolol 0.5% gel-forming solution for small deep facial infantile hemangiomas. *Pediatric Dermatology*. 2013;30(5):592-4.
182. Xue K, Hildebrand GD. Deep periocular infantile capillary hemangiomas responding to topical application of timolol maleate, 0.5%, drops. *JAMA ophthalmology*. 2013;131(9):1246-8.
183. Zhang Q, Chantasart D, Li SK. Evaluation of β -blocker gel and effect of dosing volume for topical delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2015;104(5):1721-31.
184. Zhang B, Zhang N, Wei L, Li L, Qiu L, Ma L. Topical timolol maleate for treatment of tufted angioma. *The Journal of dermatology* 4611 (2019): e402-e403.
185. Malik M, Murphy R. A pyogenic granuloma treated with topical timolol. *British Journal of Dermatology*. 2014;171(6):1537-8.
186. Neri I, Baraldi C, Balestri R, Piraccini BM, Patrizi A. Topical 1% propranolol ointment with occlusion in treatment of pyogenic granulomas: An open-label study in 22 children. *Pediatric Dermatology*. 2018;35(1):117-20.
187. Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, Kumar V, Gupta DK, Gopal SC. Evaluation of topical steroids in the treatment of superficial hemangioma. *Skinmed*. 2010;8(1):9-11.
188. Espinoza GM, Lueder GTJO. Conjunctival pyogenic granulomas after strabismus surgery. *Ophthalmology*. 2005;112(7):1283-6.
189. McCuaig CC, Dubois J, Powell J, Belleville C, David M, Rousseau E, et al. A phase II, open-label study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma. *Pediatric Dermatology*. 2009;26(2):203-12.
190. Eedy D. Imiquimod: a potential role in dermatology? *British Journal of Dermatology*. 2002;147(1):1-6.
191. Redondo P, Del Olmo J, Idoate M. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia successfully treated with imiquimod. *British Journal of Dermatology*. 2004;151(5):1110-1.
192. Gencoglan G, Karaca S, Ertekin B. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia successfully treated with imiquimod. *Dermatology*. 2007;215(3):233-5.
193. Martinez MI, Sanchez-Carpintero I, North PE, Mihm MC. Infantile hemangioma: clinical resolution with 5% imiquimod cream. *Archives of Dermatology*. 2002;138(7):881-4.
194. Harms J, Swick BL, Wanat KA. Pyogenic granuloma-like orf in a transplant patient treated successfully with excision and imiquimod. *JAAD Case Reports*. 2019;5(6):566.

195. Zaharia D, Kanitakis J, Pouteil-Noble C, Euvrard S. Rapidly growing orf in a renal transplant recipient: favourable outcome with reduction of immunosuppression and imiquimod. *Transplant International*. 2010;23(10):e62-e4.
196. Ara M, Zaballos P, Sánchez M, Querol I, Zubiri ML, Simal E, et al. Giant and recurrent orf virus infection in a renal transplant recipient treated with imiquimod. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2008;58(2):S39-S40.
197. Tritton SM, Smith S, Wong LC, Zagarella S, Fischer G. Pyogenic granuloma in ten children treated with topical imiquimod. *Pediatric Dermatology*. 2009;26(3):269-72.
198. Miller T, Frieden IJ. Hemangiomas: new insights and classification. *Pediatric Annals*. 2005;34(3):179-87.
199. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon alfa-2a therapy for life-threatening hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine*. 1992;326(22):1456-63.
200. WILMER A, KAATZ M, BOCKER T, WOLLINA U. Tufted angioma. *European Journal of Dermatology*. 1999;9(1):51-3.
201. ROBENZADEH A, DON PC, WEINBERG JM. Treatment of tufted angioma with interferon alfa: role of bFGF. *Pediatric Dermatology*. 1998;15(6):482-.
202. Suarez SM, Pensler JM, Paller AS. Response of deep tufted angioma to interferon alfa. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1995;33(1):124-6.
203. Michaud AP, Bauman NM, Burke DK, Manaligod JM, Smith RJ. Spastic diplegia and other motor disturbances in infants receiving interferon-alpha. *The Laryngoscope*. 2004;114(7):1231-6.
204. Chan Y-C. Current treatment practices in the management of cutaneous haemangioma. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2004;5(9):1937-42.
205. Seo SK, Suh JC, Na GY, Kim Is, Sohn Kr. Kasabach–Merritt syndrome: identification of platelet trapping in a tufted angioma by immunohistochemistry technique using monoclonal antibody to CD61. *Pediatric Dermatology*. 1999;16(5):392-4.
206. Romano C, Maritati E, Miracco C, Andreassi L, Fimiani M. Partial response to treatment with recombinant interferon-alpha2a in an adult patient with tufted angioma. *Journal of the european academy of dermatology venereology*. 2004;18(1):115-6.
207. Shenefelt PD, Rinker M, Caradonna S. A case of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia treated with intralesional interferon alfa-2a. *Archives of Dermatology*. 2000;136(7):837-9.
208. Rampini P, Semino M, Drago F, Rampini E. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: successful treatment with interferon alpha 2b. *Dermatology*. 2001;202(4):343-.
209. Tosios K, Gouveris I, Sklavounou A, Koutlas IG. Spindle cell hemangioma (hemangioendothelioma) of the head and neck: case report of an unusual (or underdiagnosed) tumor. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, Endodontology*. 2008;105(2):216-21.
210. Herwig-Carl MC, Grossniklaus HE, Müller PL, Atzrodt L, Loeffler KU, Auw-Haedrich C. Pyogenic granuloma associated with conjunctival epithelial neoplasia: report of nine cases. *British Journal of Ophthalmology*. 2019;bjophthalmol-2018-312960.

211. Ran M, Lee M, Gong J, Lin Z, Li R. Oral Acyclovir and Intralesional Interferon Injections for Treatment of Giant Pyogenic Granuloma–Like Lesions in an Immunocompromised Patient With Human Orf. *JAMA dermatology*. 2015;151(9):1032-4.
212. Enjolras O, Breviere G, Roger G, Tovi M, Pellegrino B, Varotti E, et al. Traitement par vincristine des hémangiomes graves du nourrisson. *Archives de Pédiatrie*. 2004;11(2):99-107.
213. 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. *Pediatric blood cancer and Metastasis Reviews*. 2015;62(4):577-80.
214. Shin HY, Ryu KH, Ahn HS. Stepwise multimodal approach in the treatment of Kasabach–Merritt syndrome. *Pediatrics International*. 2000;42(6):620-4.
215. Fabbri N, Quarantotto F, Caruso A, Montinari E, Rubino S, Tamburini N, et al. Surgical excision of a tufted angioma of the hand in an adult—a rare case report with a review of literature. *AME case reports*. 2019;3.
216. Liu XH, Li JY, Qu XH, Yan WL, Zhang L, Yang C, et al. Treatment of kaposiform hemangioendothelioma and tufted angioma. *International Journal of Cancer*. 2016;139(7):1658-66.
217. Luu M, Frieden I. Haemangioma: clinical course, complications and management. *British Journal of Dermatology*. 2013;169(1):20-30.
218. Padilla RS, Orkin M, Rosai J. Acquired" tufted" angioma (progressive capillary hemangioma). A distinctive clinicopathologic entity related to lobular capillary hemangioma. *The American Journal of Dermatopathology*. 1987;9(4):292-300.
219. Park JS, Lee MJ. A case of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (ALHE) in the genital area accompanied by varicocele. *International Journal of Dermatology*. 2009;48(11):1264-6.
220. Cheney ML, Bhatt S, Googe P, Hibberd PL. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia (histiocytoid hemangioma): evaluation of treatment options. *Annals of Otolaryngology Rhinology Laryngology*. 1993;102(4):303-8.
221. Niiyama S, Amoh Y, Katsuoka K. Pyogenic granuloma that responded to local injection of steroid. *Journal of plastic, reconstructive aesthetic Surgery Journal*. 2009;62(6):e153-e4.
222. Parisi E, Glick P, Glick M. Recurrent intraoral pyogenic granuloma with satellitosis treated with corticosteroids. *Oral Diseases*. 2006;12(1):70-2.
223. Millsop JW, Trinh N, Winterfield L, Berrios R, Hutchens KA, Tung R. Resolution of recalcitrant pyogenic granuloma with laser, corticosteroid, and timolol therapy. *Dermatology Online Journal*. 2014;20(3).
224. Shorr N, Seiff SR. Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. *Ophthalmic Surgery, Lasers Imaging Retina*. 1986;17(4):229-31.
225. Couto JA, Greene AK. Management of problematic infantile hemangioma using intralesional triamcinolone: efficacy and safety in 100 infants. *Journal of plastic, reconstructive aesthetic Surgery Journal*. 2014;67(11):1469-74.
226. Rabe E, Pannier-Fischer F, Gerlach H, Breu F, Guggenbichler S, Zabel M. Guidelines for Sclerotherapy of Varicose Veins (ICD 10: I83. 0, I83. 1, I83. 2, and I83. 9). *Dermatologic Surgery*. 2004;30(5):687-93.

227. Orsini C, Brotto M. Immediate pathologic effects on the vein wall of foam sclerotherapy. *Dermatologic Surgery*. 2007;33(10):1250-4.
228. ÇALIŞKAN E, KOÇ E, KÖSE O. Dermatolojik Hastalıklarda Skleroterapi. *Türkiye Klinikleri Journal of Dermatology*. 2008;18(2):91-7.
229. Corrêa PH, Nunes LCC, Johann ACBR, Aguiar MCFd, Gomez RS, Mesquita RA. Prevalence of oral hemangioma, vascular malformation and varix in a Brazilian population. *Brazilian Oral Research*. 2007;21(1):40-5.
230. Zvulunov A, Metzker A. Hemangiomas and vascular malformations: unapproved treatments. *Clinics in Dermatology*. 2002;20(6):660-7.
231. Patel A, De Leacy R, Berenstein A. Angiographic and Clinical Features of Noninvoluting Congenital Hemangiomas. *American Journal of Neuroradiology*. 2019;40(5):845-8.
232. Christou E, Parsi K. Non-involuting congenital haemangioma of the eyelid: successful treatment with fluroscopic ultrasound guided sclerotherapy and surgical excision. *Phlebology*. 2014;29(1):4-8.
233. Matulich J, Wood G, Sugo E. Case of non-involuting congenital haemangioma. *Australasian Journal of Dermatology*. 2005;46(3):165-8.
234. Goh S, Calonje E. Cutaneous vascular tumours: an update. *Histopathology*. 2008;52(6):661-73.
235. Kramer D, Downey C, Vargas P, Castro A. Multifocal spindle cell hemangioma: Report of two cases. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, Leprology*. 2016;82(1):93.
236. Hemal A, Aron M, Wadhwa S. Intralesional sclerotherapy in the management of hemangiomas of the glans penis. *The Journal of urology*. 1998;159(2):415-7.
237. Ratnavel G. Foam sclerotherapy in various vascular and lymphatic malformations. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, Leprology*. 2011;77(3):336.
238. Khunger N, Sacchidanand S. Standard guidelines for care: sclerotherapy in dermatology. *Indian Journal of Dermatology, Venereology, Leprology*. 2011;77(2):222.
239. Matsumoto K, Nakanishi H, Seike T, Koizumi Y, Mihara K, Kubo Y. Treatment of pyogenic granuloma with a sclerosing agent. *Dermatologic Surgery*. 2001;27(6):521-3.
240. Landthaler M, Hohenleutner U. Laser therapy of vascular lesions. *Photodermatology, photoimmunology photomedicine and Laser Surgery*. 2006;22(6):324-32.
241. Acland K, Barlow R. Lasers for the dermatologist. *British Journal of Dermatology*. 2000;143(2):244-55.
242. Lai SW, Goldman MP. Treatment of facial reticular veins with dynamically cooled, variable spot-sized 1064 nm Nd: YAG laser. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2007;6(1):6-8.
243. Parkin JL, Dixon JA. Argon laser treatment of head and neck vascular lesions. *Otolaryngology—Head Neck Surgery*. 1985;93(2):211-6.
244. Garden JM, Bakus AD. Clinical efficacy of the pulsed dye laser in the treatment of vascular lesions. *The Journal of dermatologic surgery oncology (Williston Park, NY)*. 1993;19(4):321-6.

245. David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. *British Journal of Plastic Surgery*. 2003;56(4):317-27.
246. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;48(4):477-96.
247. Scheepers J, Quaba A. Does the pulsed tunable dye laser have a role in the management of infantile hemangiomas? Observations based on 3 years' experience. *Plastic reconstructive surgery*. 1995;95(2):305-12.
248. Ashinoff R, Geronemus RG. Failure of the flashlamp-pumped pulsed dye laser to prevent progression to deep hemangioma. *Pediatric Dermatology*. 1993;10(1):77-80.
249. Al Buainian H, Verhaeghe E, Dierckxsens L, Naeyaert J. Early treatment of hemangiomas with lasers. *Dermatology Nursing*. 2003;206(4):370-3.
250. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *New England Journal of Medicine*. 1999;341(3):173-81.
251. Batta K, Goodyear HM, Moss C, Williams HC, Hiller L, Waters R. Randomised controlled study of early pulsed dye laser treatment of uncomplicated childhood haemangiomas: results of a 1-year analysis. *The Lancet*. 2002;360(9332):521-7.
252. Kessels JP, Hamers ET, Ostertag JU. Superficial hemangioma: pulsed dye laser versus wait-and-see. *Dermatologic Surgery*. 2013;39(3pt1):414-21.
253. Nasser E, Piram M, McCuaig CC, Kokta V, Dubois J, Powell J. Partially involuting congenital hemangiomas: a report of 8 cases and review of the literature. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2014;70(1):75-9.
254. Ashinoff R, Geronemus RG. Flashlamp-pumped pulsed dye laser for port-wine stains in infancy: earlier versus later treatment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1991;24(3):467-72.
255. Garden JM, Bakus AD, Paller AS. Treatment of cutaneous hemangiomas by the flashlamp-pumped pulsed dye laser: prospective analysis. *The Journal of pediatrics*. 1992;120(4):555-60.
256. Morelli JG, Tan O, Weston WL. Treatment of ulcerated hemangiomas with the pulsed tunable dye laser. *American Journal of Diseases of Children*. 1991;145(9):1062-4.
257. Descours H, Grézard P, Chouvet B, Labeille B, editors. Acquired tufted angioma in an adult. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*; 1998.
258. Mahendran R, White SI, Clark AH, Sheehan-Dare RA. Response of childhood tufted angioma to the pulsed-dye laser. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2002;47(4):620-2.
259. Dewerd S, Callens A, Machet L, Grangepon M, Vaillant L, Lorette G, editors. Acquired tufted angioma in an adult: failure of pulsed dye laser therapy. *Annales de Dermatologie et de Venereologie*; 1998.
260. Lertzman BH, McMeekin T, Gaspari AA. Pulsed dye laser treatment of angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia lesions. *Archives of Dermatology*. 1997;133(7):920-1.
261. Rohrer TE, Allan AE. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia successfully treated with a long-pulsed tunable dye laser. *Dermatologic Surgery*. 2000;26(3):211-4.

262. Abrahamson TG, Davis DA. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia responsive to pulsed dye laser. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2003;49(2):195-6.
263. Tay Y-K, Weston WL, Morelli JG. Treatment of pyogenic granuloma in children with the flashlamp-pumped pulsed dye laser. *Pediatrics*. 1997;99(3):368-70.
264. Pagliai KA, Cohen BA. Pyogenic granuloma in children. *Pediatric Dermatology*. 2004;21(1):10-3.
265. Kagami S, Kuwano Y, Shibata S, Uwajima Y, Yamada D, Miyamoto A, et al. Propranolol is more effective than pulsed dye laser and cryosurgery for infantile hemangiomas. *European Journal of Pediatrics*. 2013;172(11):1521-6.
266. Sur A, Manraj H, Lavoie PM, Lim K, Courtemanche D, Brooks P, et al. Multiple successful angioembolizations for refractory cardiac failure in a preterm with rapidly involuting congenital hemangioma. *American Journal of Perinatology Reports*. 2016;6(01):e99-e103.
267. Andreu-Barasoain M, Naz E, Díaz M, López-Estebarez JL. Rapidly involuting congenital hemangioma associated with transient anemia and thrombocytopenia. *International Journal of Dermatology*. 2013;52(8):1025-6.
268. Scalise R, Bolton J, Gibbs NF. Rapidly involuting congenital hemangioma (RICH): a brief case report. *Dermatology Online Journal*. 2014;20(11).
269. Krol A, MacArthur CJ. Congenital hemangiomas: rapidly involuting and noninvoluting congenital hemangiomas. *Archives of Facial Plastic Surgery*. 2005;7(5):307-11.
270. da Silva AD, Ramos GdO, Gomes RFT, Martins MAT, Lamers ML, Santa'Ana Filho M, et al. Tufted angioma in children: report of two cases and a review of the literature. *Case reports in dentistry*. 2014;2014.
271. Heagerty A, Rubin A, Robinson T. Familial tufted angioma. *Clinical experimental dermatology*. 1992;17(5):344-5.
272. HYUN CHO K, HOON KIM S, CHAN PARK K, YOUNG LEE A, YONG SONG K, CHI JG, et al. Angioblastoma (Nakagawa)—is it the same as tufted angioma? *Clinical experimental dermatology*. 1991;16(2):110-3.
273. Hollo P, Marschalko M, Sikos G, Harsing J, Horvath A. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia in pregnancy. *Journal of the european academy of dermatology venereology*. 2005;19(5):645-6.
274. Azizzadeh M, Namazi MR, Dastghaib L, Sari-Aslani F. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia and nephrotic syndrome. *International Journal of Dermatology*. 2005;44(3):242-4.
275. Bernhards J, Aebert H, Maschek H, Ehrenheim C, Werner M. Epithelioid hemangioma of the heart. Case report with review of the literature. *Der Pathologe*. 1992;13(1):39-44.
276. Hong S-Y, Park K-T, Lee Y-H, Cho K-H, Seo J-S, Han I-Y. Cardiac hemangioma: a case report. *The Korean journal of thoracic cardiovascular surgery*. 2014;47(2):149.
277. Chun SI, Ji HG. Kimura's disease and angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: clinical and histopathologic differences. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1992;27(6):954-8.
278. Mutgi KA, Swick BL. Multifocal Epithelioid Hemangioma of the Penis: A Diagnostic and Therapeutic Challenge. *Journal of Cutaneous Pathology*. 2015;42(5):303-7.

279. Machado I, Chong A, Serrano A, Naranjo Ugalde AM, Pineda D, Savón L, et al. Epithelioid hemangioma (angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia) of the heart with peripheral eosinophilia and nephrotic syndrome. *International Journal of Surgical Pathology*. 2016;24(1):59-65.
280. Olsen TG, Helwig EB. Angiolymphoid hyperplasia with eosinophilia: a clinicopathologic study of 116 patients. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1985;12(5):781-96.
281. Tsukamoto S, Honoki K, Shimada K, Fujii H, Kido A, Takano M, et al. Periosteal spindle cell hemangioma of the fibula: a case report. *Skeletal Radiology*. 2013;42(8):1165-8.
282. Kirschner RE, Low DW. Treatment of pyogenic granuloma by shave excision and laser photocoagulation. *Plastic reconstructive surgery*. 1999;104(5):1346-9.
283. EDITION T-F. THE HARRIET LANE HANDBOOK. 2018.
284. Leung A, Lam J, Leong K, Hon K. Infantile Hemangioma: An Updated Review. *Current Pediatric Reviews*. 2020.
285. Metry DW, editor Ten lessons learned from a hemangioma clinic. *Seminars in Plastic Surgery*; Vol. 20. No. 03: Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA., 2006.
286. Dourmishev L, Dourmishev A. Craniofacial cavernous hemangioma: succesful treatment with methylprednisolone. *Acta Dermatovenerol Alp Panonica Adriat*. 2005;14(2):49-52.
287. Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner S. Strawberry hemangioma in preterm infants. *Pediatric Dermatology*. 1986;3(4):331-2.
288. Kaneko T, Sasaki S, Baba N, Koh K, Matsui K, Ohjimi H, et al. Efficacy and safety of oral propranolol for infantile hemangioma in Japan. *Pediatrics International*. 2017;59(8):869-77.
289. Xu P, Yu Q, Huang H, Zhang W, Li W. A self-controlled study of intralesional injection of diprospan combined with topical timolol cream for treatment of thick superficial infantile hemangiomas. *Dermatologic Therapy*. 2018;31(3):e12595.
290. Wang L, Xia Y, Zhai Y, Li C, Li Y. Topical propranolol hydrochloride gel for superficial infantile hemangiomas. *Journal of Huazhong University of Science Technology and Health Care*. 2012;32(6):923-6.
291. Chakkittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, Siegfried E, Lara-Corrales I, Lam J, et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatric Dermatology*. 2012;29(1):28-31.
292. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5-to 24-week-olds. *Pediatrics and Neonatology*. 2013;131(6):e1739-e47.
293. Erbay A, Sarialioglu F, Malbora B, Yildirim SV, Varan B, Tarcan A, et al. Propranolol for infantile hemangiomas: a preliminary report on efficacy and safety in very low birth weight infants. *The Turkish journal of pediatrics*. 2010;52(5):450.
294. Chambers CB, Katowitz WR, Katowitz JA, Binenbaum G. A controlled study of topical 0.25% timolol maleate gel for the treatment of cutaneous infantile capillary hemangiomas. *Ophthalmic Plastic Reconstructive Surgery*. 2012;28(2):103-6.

295. Painter SL, Hildebrand GD. Topical timolol maleate 0.5% solution for the management of deep periocular infantile hemangiomas. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology Strabismus*. 2016;20(2):172-4. e1.
296. Manunza F, Syed S, Laguda B, Linward J, Kennedy H, Gholam K, et al. Propranolol for complicated infantile haemangiomas: a case series of 30 infants. *British Journal of Dermatology*. 2010;162(2):466-8.



8. EKLER

Ek 1. Hemanjiyom Dosya Takip Formu

HEMANJİOM DOSYA TAKİP FORMU

Demografik Veriler	
Dosya No:	Cinsiyet:
Hasta No:	Yaş(prematüre/matür):
Adı Soyadı:	Kilo: (kg/Percantil):
Boy(cm/Percantil):	Telefon:

Tedavi şekli ve dozu		
İlaçsız takip	Oral propranolol	Topikal timolol

Hemanjiom boyut/reng değişikliği/ hacim/ ultrasonografi değerlendirmeleri				
	Başvuru	1. ay	4. ay	6. ay
Boyut				
Soluklaşma				
Kabarıklıkta azalma				
Ultrasonografi				

Ekokardiyografi (Eko) sonucu:	

Tansiyon/nabız/kan şekeri/yan etki değerlendirmeleri ve ölçümleri					
	Başvuru	1. gün	1. ay	4. ay	6. ay
Tansiyon					
Nabız					
Kan şekeri					
Ek yan etki					

KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ

GİRİŞİMSEL OLMAYAN ARAŞTIRMALAR ETİK KURUL KARARI

Toplantı Tarihi: 18/12/2019

Toplantı Sayısı:2019/20

Karar No:2019.12.01

Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Etik Kurulu 18.12.2019 tarihinde Çarşamba günü saat 10.00'da Prof. Dr. Berkant ÖZPOLAT' in başkanlığında toplanmıştır.

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK 'ın danışmanlığında yürütülecek olan Araş. Gör. Dr. Kerim Faruk YÜKSEL 'in uzmanlık tezi " **Çocukluk Çağı Hemanjiomlarının Tedavisinde Topikal ve Oral Beta-Blokörlerin Etkinliğinin Karşılaştırılması** " isimli başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkeleri gereğince değerlendirilmiştir.

KARAR:

Kırıkkale Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Prof. Dr. Meryem ALBAYRAK 'ın danışmanlığında yürütülecek olan Araş. Gör. Dr. Kerim Faruk YÜKSEL 'in uzmanlık tezi " **Çocukluk Çağı Hemanjiomlarının Tedavisinde Topikal ve Oral Beta-Blokörlerin Etkinliğinin Karşılaştırılması** " isimli başvurusu Kırıkkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Araştırmalar Etik Kurulu Yönergesinde belirtilmiş olan Etik İlkelere uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Berkant ÖZPOLAT

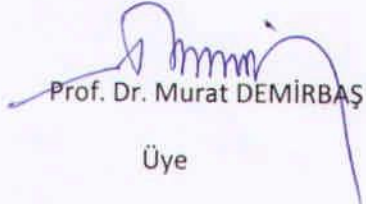

Başkan

Prof. Dr. Ali Ahmet DOĞAN

(Katılmadı)Başkan Vekili

Doç. Dr. Mehmet Zahit ADIŞEN


Üye


Prof. Dr. Murat DEMİRBAŞ

Üye

Doç. Dr. Oktay AYDIN

(Katılmadı)Üye

Prof. Dr. Teoman Zafer APAN

(Katılmadı)Üye

Dr. Öğr. Üyesi Funda ERDUGAN


Üye

Doç. Dr. Meral SERTEL


Üye

Dr. Öğr. Üyesi Birhan OKTAŞ


Üye