



# İnfantil Hemanjiyomlar

Uzm. Dr. Gökhan Şahin<sup>1</sup>, Prof. Dr. Fatma Aydın<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Bayburt Devlet Hastanesi, Dermatoloji Polikliniği

<sup>2</sup> Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Deri ve Zührevi Hastalıkları Anabilim Dalı

**Yazışma Adresi:** : Dr. Fatma Aydın, Ondokuz Mayıs Üniversitesi Tıp Fakültesi Dermatoloji Anabilim Dalı 55139 Kurupelit Samsun Türkiye

E-posta: bennet@mynet.com

## Özet

### İnfantil Hemanjiyomlar

Hemanjiyomlar infant döneminde en sık görülen vasküler tümörlerdir. Düşük doğum ağırlığı, plasental yetersizlik, çoğul gebelik, ileri anne yaşı bilinen risk faktörleri olmakla birlikte otozomal dominant ailesel geçiş de bildirilmiştir. İnfantil hemanjiyomlar hayatın ilk aylarında büyüme, takip eden yıllarda ise yavaş spontan involüsyon ile karakterizedir. İnfantil hemanjiyomların patogenezinde hipoksinin anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir. Lezyonların büyük bir çoğunluğu tektir. Klinik olarak yüzeysel, derin ve kombine olarak üç farklı şekilde görülebilir. Hemanjiyomların çoğunluğu müdahale gerektirmez; ancak bazı lezyonlar ülserasyona, ağrıya, kanamaya, sikatris oluşumuna ve enfeksiyona yol açabilir. Hemanjiyom tedavisinde hastalar; lezyonun boyutu, morfolojisi, lokasyonu, olası komplikasyonların varlığı, sikatris veya yapısal bozukluk bırakma potansiyeli, büyüme veya involüsyon hızı ve hastanın yaşına bağlı olarak kişisel değerlendirilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** İnfantil hemanjiyom, patogenezi, tedavi

## Abstract

### Infantile Hemangiomas

Hemangiomas are the most common vascular tumors in infancy. Low birth weight, placental insufficiency, multiple pregnancy, advanced maternal age are known risk factors, however autosomal dominant familial transmission has also been reported. Infantile hemangiomas are characterized by growth in the first months of life and slow spontaneous involution in subsequent years. Hypoxia thought to play a key role in the pathogenesis of infantile hemangiomas. The majority of lesions are unique. Clinically it can be seen in 3 different ways as superficial, deep and combined. The majority of hemangiomas do not require intervention, but some lesions may cause ulceration, pain, bleeding, scar formation and infection. Patients in the treatment of hemangioma should be assessed individually depending on lesion size, morphology, location, presence of potential complications, potential for scar or structural impairment, growth or involution rate and age of the patient.

**Keywords:** Infantile hemanjioma, pathogenesis, treatment.

Şahin G, Aydın F. İnfantil Hemanjiyomlar. *Dermatoz* 2019; 10 (2): dermatoz19102d2

## Giriş

İnfantil hemanjiyomlar; endotelial hücrelerin ve destekleyici bağ dokusunun benign proliferasyonu ve infant döneminde en sık görülen vasküler tümördür (1). Kafkas infantlarda görülme sıklığı %10'a kadar çıktığı belirtilse de; %4-5 oranında görüldüğü kabul edilmektedir (2,3).

İnfantil hemanjiyomlar medikal literatürde nevüs maternus, angioma simpleks, angioma kavernozum, anjiyodisplazi, çilek nevüsü ve kapiller hemanjiyom gibi çok çeşitli isimlerle anılmıştır (4,5).

## Epidemiyoloji

K/E oranı 2-5 olarak kabul edilse de ağır-komplike infantil hemanjiyomlarda bu oran 7-9'a kadar çıkmaktadır. Düşük doğum ağırlığı infantil hemanjiyom gelişmesinde bağımsız risk faktörüdür. 1000 gr'dan düşük doğan infantlarda %25-30, 1000-1500 gr arasında doğan infantlarda %15 oranında infantil hemanjiyom görüldüğü bildirilmektedir (6,7). Plasental yetersizlik ile ilgili faktörler (preeklampsi, plasenta previa gibi) infantil hemanjiyom gelişimi ile ilgilidir. Çoğul gebeliklerin multifokal infantil hemanjiyom gelişimi ile ilgili olduğu gösterilmiştir (8-10). Bir çalışmada koryonik villus örnekleme sonrası

ası doğan infantlarda üç kat daha fazla infantil hemanjiyom oluştuğu bildirilmişken, amniosentez sonrası artış belirtilmemiştir (11). Ancak prospektif yapılan bir diğer çalışmada ise koryonik villus örneklemesinin hemanjiyom oluşumunda anlamlı rol oynamadığı, ileri anne yaşının hemanjiyom gelişimi ile ilgili olabileceği belirtilmiştir (10). Hemanjiyomların çoğunluğu sporadik olarak meydana gelse de, otozomal dominant ailesel geçiş de bildirilmiştir (12).

İnfantil hemanjiyomlar hayatın ilk aylarında büyüme, takip eden yıllarda ise yavaş spontan involüsyon ile karakterizedir. Vasküler tümörler hücrelerin anormal proliferasyonu veya neoplazmaları; vasküler malformasyonlarda selülarite artmadan vasküler ağlar anormal morfolojik düzen gösterir (13). Uluslararası vasküler anomalileri araştırma topluluğunun 2014 yılında güncellenen vasküler tümör ve vasküler malformasyon sınıflandırmaları (Tablo 1)'de gösterilmiştir (14) (Tablo 2)'de infantil heman-

jiyomlar ve vasküler malformasyonların farklılıkları karşılaştırılmıştır (5).

### Patogenez

İnfantil hemanjiyomun patogenezini açıklamada pek çok hipotez öne sürülmüştür, ancak infantil hemanjiyomların bütün özelliklerini açıklayabilecek tek bir teori bulunmamaktadır.

İnfantil hemanjiyomların patogenezinde hipoksinin anahtar bir rol oynadığı düşünülmektedir (15,16). Plasental hipoksik durumlar (düşük doğum ağırlığı, prematur retinopatisi, çoğul gebelikler, plasenta anomalileri) ile infantil hemanjiyom ilişkisi 10 ve proliferatif hemanjiyomlarda VEGF-A (Vascular Endothelial Growth Factor), GLUT1 (Glucose Transporter isoform), IGF-2 (Insulin-like Growth Factor) gibi hipoksinin indüklediği hedeflerin demonstre edilmesi bu durumu desteklemektedir (17). North ve ark. GLUT1'in plasenta gibi infantil hemanjiyomun tüm evrelerinde eksprese edildiğini, ancak diğer vasküler tümörler ve vasküler malformasyonlarda eksprese edilmediğini göstermiştir (18,19). Merozin, FcγRII ve Lewis Y antijen gibi diğer plasenta ilişkili vasküler antijenler de hemanjiyom spesmenleri

**Tablo 1.** Vasküler Tümör ve Vasküler Malformasyon sınıflandırması

Vasküler Tümörler	Benign	Lokal agresif/borderline	Malign	
	İnfantil hemanjiyomlar	Kaposiform hemanjiyoendotelyoma	Anjiosarkom	
	Konjenital hemanjiyomlar (RICH, NICH, PICH)	Retiform hemanjiyoendotelyoma	Epiteloid hemanjiyoendotelyoma	
	Tufted anjioma	Kaposi sarkomu	Diğerleri	
	İğ hücreli hemanjiyom	Diğerleri		
	Epiteloid hemanjiyom			
	Diğerleri			
Vasküler Malformasyonlar	Basit	Kombine	Diğer anomalilerle ilişkili	Etkilenen major damara göre adlandırılan*
	CM	CM + VM	Klippel-Trenaunay sendromu	
	LM	CM + LM	Parkes-Weber sendromu	
	VM	CM + AVM	Servelle-Martorell sendromu	
	AVM	LM + VM	Sturge-Weber sendromu	
	Arteriovenöz fistül	M + LM + AVM	Mafucci sendromu	
	Telenjektazi	Diğerleri	Diğerleri	
	Diğerleri			

**Tablo 2.** İnfantil hemanjiyom ve vasküler malformasyonlar arasındaki farklar

	İnfantil Hemanjiyomlar	Vasküler Malformasyonlar
<b>Klinik</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genellikle doğumda yoktur, nadir olarak ince prekürsör lezyonu bulunabilir. <ul style="list-style-type: none"> <li>Hızlı proliferasyon gösterir.</li> </ul> </li> <li>İlerleyen yıllarda spontan gerileme görülür.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Genellikle doğumda mevcuttur. <ul style="list-style-type: none"> <li>Yavaş genişleme ve orantılı büyüme görülür.</li> <li>Yetişkinlikte de kalıcıdır.</li> </ul> </li> </ul>
<b>Epidemiyoloji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>K/E oranı 2-5'tir.</li> <li>Prematüre ve düşük doğum ağırlıklı infantlarda daha siktir.</li> <li>Anne yaşlıysa veya gebelikte koryonik villüs örnekleme yapılmışsa daha sık olarak görülebilir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Cinsiyet veya gebelikte farklılık göstermemektedir.</li> </ul>
<b>Patoloji</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Proliferasyon fazı: Endotelial hücre hiperplazisi, lobul formasyonu, mast hücreler, belirgin bazal membran.</li> <li>İnvolusyon fazı: Fibröz yağ dokusu ile yer değişim, mast hücre azalması</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Tipine bağlı olarak değişmekle birlikte genellikle irregüler vasküler kanallar mevcuttur.</li> </ul>
<b>İmmunokimya</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GLUT 1, Lewis Y antijen, merozin, FcγRII, Wilms tümör protein 1 (WT1) pozitifdir.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>GLUT 1, Lewis Y antijen, merozin, FcγRII, WT1 negatiftir.</li> </ul>

ve plasental koryonik villüs örneklerinde mevcutken; normal deri ve subkutis mikrodamarlarında bu antijenlerin bulunmadığı gözlenmiştir (19).

Mevcut kanıtlar; hemanjiyomaların anjiogenezisten (önceden var olan damarlardan yeni damar gelişimi) ziyade, vaskulogenezis (anjioblastlardan pirimitif yeni kan damarı oluşumu) ile endotelial hücrelerden klonal proliferasyon sonucu oluştuğunu düşündürmektedir (20,21).

Hemajiom oluşmasında başka bir teori ise 2 VEGF reseptör tirozin kinazının (VEGFR1 ve VEGFR2) dengesizliği VEGF fazlalığına yol açıp, hemanjiyom kökenli endotelial hücrelerin proliferasyonuna yol açabilmesidir (22,23).

### Klinik Özellikler

Hemanjiyomların büyük çoğunluğu doğumda görülmezler, hayatın ilk birkaç gününde görünür hale gelmeye başlarlar. Prekürsör hemanjiyom lezyonları; etrafında solukluk olan telenjiektaziler, pembe maküller, mavimsi yama benzeri lezyonlardır. Pembe maküller ve yamalar kapiller malformasyonu taklit edebilir, tanıyı netleştirmek için takip eden haftalarda lezyonun muayenesi gereklidir.

Lezyonların büyük bir çoğunluğu tektir, fakat infantların %20'sinde çoklu lezyonlar meydana gelebilir (24). Hemanjiyomlar deri ve mukozada hemen her yerde ortaya çıkabilir, ancak en fazla baş ve gövdeyi tutmayı tercih eder. 10 Hemanjiyom boyutları birkaç mm'den birkaç cm'ye kadar değişkenlik gösterebilir. Klinik olarak yüzeysel, derin ve kombine olarak 3 farklı şekilde ortaya çıkarlar.

Yüzeysel hemanjiyomlar daha siktir ve klinik olarak normal deri üzerinde kırmızı papül, nodül veya plak etrafında yükselir. Yüzeysel hemanjiyomlar; çilek hemanjiyom veya kapiller hemanjiyom olarak da isimlendirilmektedir (Resim 1).

Derin hemanjiyomlar derin dermiste veya subkutiste yerleşirler. Genellikle yenidoğanda görülmezler, sıklıkla doğumdan birkaç hafta-ay sonra ortaya çıkarlar. Çoğunlukla mavimsi bir ton veya deri renginde, deriden yükselmiş olarak görülürken; bazen de merkezi telenjiektatik bir yama eşlik edebilir.

Yüzeysel hemanjiyomlar %50-60 oranında en sık görülen tiptir. Kombine hemanjiyomlar %25-35 (Resim 2), derin hemanjiyomlar %15 oranında görülür. Hastaların yaklaşık %25'inde multipl hemanjiyomlar görülür ki bunlar visseral hemanjiyomatozis ile ilişkili olabilir (25,26).

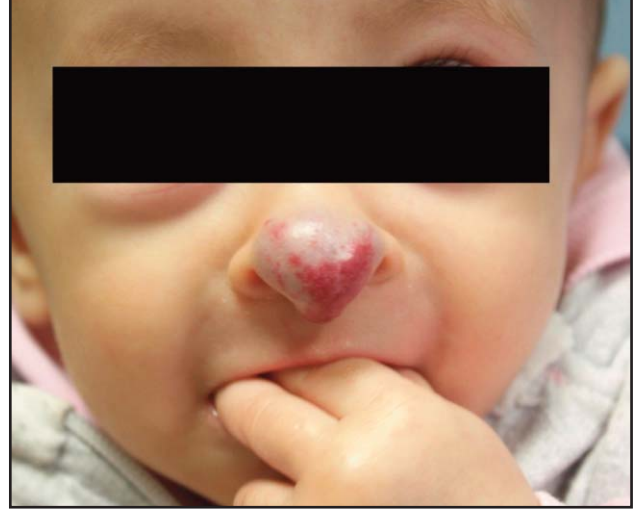
Hemanjiyomlar karakteristik olarak ilk aylarda hızlı büyüme fazı içerisinde olurlar. Yavaş proliferasyon ilk 6-12 ay devam edebilir. Birinci yıldan sonra proliferasyonun devam etmesi nadirdir (27,28). Derin hemanjiyomlar yüzeysel hemanjiyomlara göre daha uzun proliferasyon fazı olma eğilimindedir, kombine hemanjiyomlarda da yüzeysel komponentin büyümesi plato yaptığında derin komponentin büyümesi devam edebilir.

Bir çalışmada infantil hemanjiyomu olan infantlarda; erken proliferatif fazın sonunda hemanjiyomların çoğunluğunun nihai boyutlarının %80'ine ulaştıkları görülmüş. Erken proliferasyon fazının sonu ortalama üç ay olduğu belirtilirken, büyümenin ise en hızlı 5-8. haftalarda olduğu tespit edilmiş (28). Başka bir çalışmada ise hemanjiyom büyümesinin nonlineer olduğu ve en hızlı büyümenin 5,5-7,5 haftalar arasında olduğu belirtilmiştir (29).

Spontan involusyon fazı bir yaşından sonra başlar ve takip eden yıllarda devam eder. Yüzeysel hemanjiyomlar involusyon fazına derin hemanjiyomlardan daha erken girer. İnvolusyonun klinik olarak ilk işareti renk değişimidir. Parlak kırmızıdan koyu renge veya morumsu kırmızıdan griye



Resim 1. Yüzeysel infantil hemanjiyom



Resim 2. Burun üzerinde kombine infantil hemanjiyom

doğru renk değişimi olurken, tümör merkezinde yumuşama ve yassılaşıma ortaya çıkar. Üç aydan daha küçük infantlarda tümör yüzeyinde meydana gelen beyaz renk değişikliği involusyonun değil, ülserasyonun habercisidir (30).

Tedavi edilmemiş hemanjiyomların doğal seyrini klasik çalışmalar; 3 yaşın sonunda %30'u, 5 yaşın sonunda %50'si, 7 yaşın sonunda %70'i, 9 yaşın sonunda %90'ı involusyona uğrar şeklinde belirtmekteydi (6,31). Ancak son çalışmalara göre involusyonun tamamlandığı median yaş 36 ay iken, 4 yaşından sonra çocukların %90'ında ek gelişme gözlenmediği bildirilmiştir (32). Hemanjiyomlu çocukların yaklaşık yarısında hemanjiyom sonrası sikatris, atrofi, artık deri parçası, diskolorasyon ve telenjektazi gibi kalıcı değişiklikler ortaya çıkabilir. Hemanjiyom sonrası bu değişikliklerden ne kadar kalabileceğini tahmin edip ona uygun hemanjiyom yönetimini belirleyebilmek, hemanjiyom yönetiminin belki de en zor kısmıdır.

İnfantil hemanjiyomların nadir görülen klinik varyasyonları bulunmaktadır.

### Asgari Büyüyen veya Büyümesi Durmuş İnfantil Hemanjiyomlar: (Infantile Hemangiomas With Minimal or Arrested Growth)(IH-MAG)

Vakaların az bir kısmında, hemanjiyomlar telenjektatik bir yamanın ötesine geçebilecek proliferasyonu yapamayabilir veya lezyonun sadece küçük bir bölümü proliferere olabilir. Bu lezyonların büyük çoğunluğu gövdenin alt kısmında meydana gelir ve akrall lokasyon eğilimi gösterir. IH-MAG port-wine lekeleri ile karışabilir. Perilezyonel renk açılması ile mürekkep leke benzeri kırmızı-mavi yamalar ve hem ince hem kalın telenjektazilerin bulunması hemanjiyom tanısı lehinedir. Genellikle lezyon periferinde küçük bir pro-

liferatif bileşen bir diğer yararlı ipucudur. Ancak proliferatif komponent lezyonların üçte birinden azında bulunur.(33).

### Segmental Hemanjiyomlar

İnfantil hemanjiyomların büyük çoğunluğu fokal lezyonlardır ve yüzde embriyonik birleşme çizgilerine yakın çıkma eğilimindedirler (26). Segmental hemanjiyomların yüzdeki dağılımları ise klasik embriyonik yüz çıkıntıları ile paralellik göstermektedir. Araştırmacılar yüz hemanjiyomlarında dört primer segment (S1:Frontotemporal, S2:Maksiller çıkıntı, S3:Mandibular çıkıntı, S4:Frontonazal çıkıntı) tanımlamışlardır. Tanımlanan segmentin tamamında lezyon olmayabilir ve bazı hemanjiyomlar birden fazla segmenti tutabilir. Segmental hemanjiyomlar PHACE(S) ve LUMBAR sendromlar gibi bölgesel ekstrakutanöz anomaliler ile birlikte olabilir. Ekstremitelerde daha küçük segmental hemanjiyom tutulumunda tipik olarak parmakların distali korunup; bisikletçi eldiveni paterni oluşabilir. Segmental hemanjiyomlar, lokalize lezyonlar ile karşılaştırıldığında kadın infantlarda daha sık ortaya çıkar ve komplikasyonlarla daha fazla ilişkilidir (34,35).

### PHACE(S) Sendromu

EPHACE(S) sendromu; büyük çoğunluğu beyinde yapısal veya serebrovasküler konjenital malformasyonlarla ilişkili, yüzde veya saçlı deride geniş segmental hemanjiyom mevcudiyetiyle tanımlı nörovasküler bir sendromdur. P (Posterior fossa ve diğer yapısal beyin malformasyonları), H (Hemangioma), A (servikal ve beyin damarlarının Arteriyal anomalileri), C (Kardiyak 'Cardiac' defektler, özellikle aort koarktasyonu), E (Göz 'Eye' anomalileri), S (Sternal defektler) sendromuna nadir olarak işitme kaybı ve hipopituitarizm ve hipotiroidizm gibi ek hastalıklar eşlik edebilir(36). Serebrovasküler ve kardiyovasküler değişiklikler iskemik

stroke gibi potansiyel komplikasyonlar açısından progresif olabilirler.

### Lumbosakral Lezyonlar

Ortahat lumbosakral alandaki hemanjiyomlar gizli spinal distrafizm için bir markerdir. 2,5 cm'den büyük involusyone hemanjiyom rezidüsü veya izole orta hat hemanjiyomu olan infant veya çocuklarda spinal distrafizm riski yaklaşık %35'tir. Geniş veya ülsere hemanjiyom, gluteal yarık deviasyonu, lipom, deri eki gibi ek kütanöz markerlar riski artıran faktörlerdir (37).

Vücut alt bölgesindeki geniş hemanjiyomlar, özellikle geniş segmental IH-MAG'lar bölgesel kütanöz anormalileri ile ilişkili olabilir. LUMBAR (38). (vücut alt 'Lower' bölgesi hemanjiyomu ve diğer kütanöz defektler, Ürogenital anomaliler, Ülserasyon, Myelopati, kemik 'Bony' deformiteleri, Anorektal malformasyonlar, Arteriyal anomaliler ve Renal anomaliler), PELVIS (39). (Perineal hemanjiyom, Eksternal genital malformasyonlar, Lipomyelomeningosel, Vezi-korenal anomaliler, Imperfore anus ve Skin tag) ve SACRAL (40). (Spinal distrafizm, lumbosakral lokalizasyonlu Anjiomayla ilişkili Anogenital, kütanöz 'Cutaneous', Renal ve ürolojik anomaliler, 'associated with an Angioma of Lumbosacral localization') anomaliler vücudun alt bölgesinde tanımlanmış segmental hemanjiyomlar ile ilişkili sendromlardır.

Lumbosakral omurgaları ve gluteal yarıkların üzerinden orta hattı geçen segmental lezyonlar bulunduğu sistematik tutulum açısından MR görüntülemesi yapılmalıdır (39).

### Havayolu Hemanjiyomları

Alt yüz veya sakal hemanjiyomları sıklıkla laringeal hemanjiyomatozisin bir bulgusu olabilir ve kütanöz tutulumun boyutu ile risk artmaktadır. Havayolu hemanjiyomları hiç kütanöz lezyonu olmayan infantlarda da gelişebileceği gibi; servikofasyal, mandibular veya sakal dağılımlı segmental hemanjiyomlarda risk artmaktadır. Havayolu hemanjiyomları tipik olarak subglottiktir. Havayolu hemanjiyomu olan infantlarda ses kısıklığı veya stridor gelişebilir, bu semptomlar hemanjiyom proliferasyonunun en hızlı olduğu 6-12. haftalar arasında ortaya çıkabilir. Solunum güçlüğü, öksürük ve siyanoz görülebilir. Havayolu tutulumuna endoskopik görüntüleme ile tanı konabilir (41).

### Viseral Hemanjiyomatozis

Hemanjiyomlu infantların %10-15'inde multifokal lezyonlar bulunur ve bu durum visseral hemanjiyomatozis ile ilişkili olabilir (42). Beşten fazla deri tutulumu olduğunda karaciğer tutulumu değerlendirilmesi önerilmektedir. Nadir

olarak, bir tane geniş ve toplam hemanjiyom sayısı 5'ten küçük olan infantlarda da karaciğer tutulumu olabilir(43).

Multifokal hepatik hemanjiyomlar en sık multipl deri hemanjiyomlarının (risk 5'ten fazla olduğunda katlanarak artar) varlığında artar ve genellikle asemptomatiktir. Multifokal hepatik hemanjiyomlar nadir olarak geniş damar şantları ile kalp yetmezliğine neden olabilir. Deri hemanjiyomlarının yokluğunda da ortaya çıkabilen difüz karaciğer hemanjiyomları masif hepatomegali sonucunda abdominal kompartman sendromu, ventilasyon bozukluğu, venöz dönüş azalması, renal ven kompresyonu ve artmış mortalite riski ile ilişkilidir (44).

Viseral hemanjiyomların diğer nadir komplikasyonları tutulan spesifik organ ile ilişkilidir; gastrointestinal hemoraji, tıkanma sarılığı ve kitle etkisine bağlı santral sinir sistemi sekeli görülebilir (33).

Prolifere olan hemanjiyomlarda, tiroid hormonunu deaktive eden tip 3 iyodotironin deiyodinizasyon enzimi seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bu enzim proliferasyon yapan hemanjiyom dokularında tanımlanmıştır. Bu durum geniş volümlü hemanjiyomu olan infantlarda hipotiroidizme yol açabilir (45). Tüketim hipotiroidizmi genellikle karaciğer hemanjiyomları ile ilgili bulunmasına rağmen, parotis bölgesinde geniş hemanjiyomu olan hastalarda da tanımlanmıştır (46).

### Komplikasyonlar

Hemanjiyomların çoğunluğu komplike değildir ve müdahale gerektirmez. Buna rağmen bazı lezyonlar ülserasyon, ağrıya yol açma, kanama, sikatris oluşumu ve enfeksiyona yol açabilir (33).

### Ülserasyon

Ülserasyon infantil hemanjiyomların %10 kadarında görülebilir, en sık görülen komplikasyondur (47). Dudak, anogenital bölge ve deri katlantıları üzerindeki hemanjiyomlar ülsere olmaya daha fazla eğilimlidirler. Hızlı proliferasyon evresindeki ve travma-basınca maruz kalan alanlardaki hemanjiyomlar daha fazla ülsere olurlar. Üç aydan küçük çocuklarda yüzey beyazlaşması ülserasyonun habercisidir. Ülserasyon ağrıya neden olmasının yanında enfeksiyon riski artar, meydana gelen yapısal değişikliklerden dolayı sikatris oluşumu ile sonuçlanır. Kanama daha nadir meydana gelir ve genellikle tampon uygulanması ile kontrol edilir.

### Kanama

Hemanjiyomlu çocuklarda aileler her ne kadar kanamadan korksalar da, kanama nadiren bol miktarda olur ve genellikle direkt basınç uygulanması ile durdurulabilir.

## Periorbital Hemanjiyomlar

Sıklıkla oftalmik komplikasyonlarla ilişkilidir. Periokuler hemanjiyomlar göz küresine bası uygulayarak astigmatizme, korneayı deformasyona uğrattırıp asimetrik refraktör bozukluklara neden olabilir. Görüş aksını obstrükte ederek veya orbital kasları invaze ederek görüş anormalliklerine yol açabilirler.

## Meme Başı Hemanjiyomları

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

## Kasabach-Meritt Fenomeni

Bir vasküler tümör tarafından plateletlerin harcanması ile oluşan ağır trombositopeni ve/veya koagulopati Kasabach-Meritt fenomeni olarak adlandırılır. Geniş hemanjiyomu olan çocukların bu komplikasyon açısından riskli olduğu düşünülse de Kasabach-Meritt fenomeni genellikle kaposiform hemanjioendotelyoma ve tufted hemanjiyoma ile ilişkilidir (48).

Atipik lokasyon, palpasyonda sert yapı, doğumda mevcut olma ve hızlı genişleme malignansiden şüphelendiren durumlardır ve görüntüleme gerektirir (49).

## Ayrırcı Tanı

Hemanjiyom prekürsörleri ve erken proliferen olan lezyonlar, bazen kapiller malformasyon ve telenjektaziler ile karıştırılabilir. Piyojenik granulomlar da sıklıkla çocuklarda meydana gelir ve yüzeysel hemanjiyomları taklit edebilir. Ancak piyojenik granulomlar doğumdan birkaç ay sonra ortaya çıkarlar ve pediküle lezyonlardır. Tufted anjiom, trombositopeni ile birlikte multifokal lenfonjioendotelyomatozis, infantil hemanjioperisitoma, iğ hücreli hemanjiyom, verrüköz venöz malformasyonlar ve anjiomatöz hamartomlar yüzeysel hemanjiyomlarla ayrırcı tanıya giren diğer vasküler lezyonlardır.

Derin hemanjiyomlara tanı koymada radyolojik yöntemler yardımcı olur. Derin hemanjiyomlar; venöz, lenfatik ve kombine venöz-lenfatik malformasyonlarla ayrırcı tanıya girer. Konjenital hemanjiyomlar ve kaposiform hemanjiyomaendotelyoma da ayrırcı tanıda bulunan hastalıklardandır.

Pleksiform nörofibroma, infantil fibrosarkoma, dermatofibrosarkoma protuberans, rbdomyosarkoma, nazal glioma, dermoid kist ve infantil myofibroma nadir olarak infantil hemanjiyomu taklit eden diğer lezyonlardır.

Sonuç olarak; klinik ve radyolojik olarak lezyon tanısı net konulamadıysa veya lezyon atipikse histopatolojik değerlendirme endike hale gelir (5).

## Tedavi

Hemanjiyom tedavisinde hastalar; lezyonun boyutu, morfolojisi, lokasyonu, olası komplikasyonların varlığı, sikatris veya yapısal bozukluk bırakma potansiyeli, hastanın yaşı, büyüme veya involusyon hızı göz önünde bulundurularak kişisel olarak değerlendirilmelidir (50). Hastalığın doğal seyri, potansiyel komplikasyonlar, tedavi endikasyonları, tedavi risk ve yararları ile uygun tedavi seçenekleri hakkında hastanın ailesi bilgilendirilmelidir. Bazı çalışmalarda hemanjiyom ağırlık indeksi belirlenip, hemanjiyomun özelliklerine göre tedavi planlanması gerektiği bildirilmektedir (51).

İnfantil hemanjiyomda hasta yönetiminin temel amaçları; hayatı veya fonksiyonu tehdit eden komplikasyonlardan korunmak, ülserasyonu tedavi etmek, kalıcı yapısal bozukluklardan korunmak, hastanın ve ailenin psikolojik sıkıntısını minimize etmek, büyük olasılıkla involusyona uğradığında anlamlı rezidü lezyon kalmayacak lezyonlarda agresif ve potansiyel olarak sikatris yapıcı olan prosedürlerden uzak durmaktır (52).

## Komplike Olmayan Hemanjiyom Tedavisi Aktif Müdahale Etmeme

Spontan rezolüsyona uğrayacağı düşünülen küçük hemanjiyomlar aktif müdahale etmeme ile yakın takip altında izlenebilir. Bu lezyonların sikatrisiz iyileşeceği düşünülse de birçok aileye sorun yaratabileceği göz ardı edilmemelidir. Aktif müdahale etmeme yönteminden aileler memnun olmayabilirler (53). Periyodik olarak hastanın fotoğrafını çekme, hemanjiyom monitorizasyonu açısından gereklidir. Fotoğraf arşivinin gözden geçirilmesi ile aktif müdahale etmemenin doğru karar olduğu ailelere gösterilebilecektir.

## Lokal Tedaviler

Küçük yüzeysel infantil hemanjiyomlarda primer olarak lokal farmakoterapi kullanılır.

## Topikal Beta Blokörler

Başlangıç kalınlığı 1 mm'den küçük yüzeysel infantil hemanjiyomlarda non-selektif beta bloker olan timolol maleatın topikal kullanımı etkili olabilir. Timololün %0,5'lik solusyonu ve %0,5'lik jel formunda solusyonu mevcuttur ve infantil hemanjiyomları tedavi etmede genellikle günde 2 kez bir damla (0,25 mg) kullanılır. 2,5 cm'den küçük, ince, ülser olmayan kütanöz infantil hemanjiyomlarda hastanın 5-24.

haftalarında %0,5'lik timolol jel kullanımının etkili ve güvenli olduğu bulunmuş, tedavinin 8-16. haftalarından sonra yarar görüldüğü belirtilmiştir (54).

2015 yılında yayınlanmış sistemik bir derlemede topikal propranolol ve topikal timolole infantil hemanjiyomların %80'inin cevap verdiği gösterilmiştir (55).

Günde 2 kez uygulanan %0,5'lik timolol ile 731 çocukta yapılan çok merkezli retrospektif bir kohort çalışmasında tedaviden 6-9 ay sonra hastaların %92'sinde lezyonların renginde, %77'sinde boyut, genişlik ve hacminde azalma olduğu belirtilmiş, hastaların 25'inde (%3,4) yan etki (12'sinde lokal irritasyon, 4'ünde ülserasyon, 3'ünde bronkospazm) ortaya çıkmıştır (56).

Topikal timolol genellikle iyi tolere edilir. Timolol uygulanan 22 yüksek riskli infantın (preterm infantlar, günde 2 damladan fazla timolol kullanan hastalar, sistemik absorpsiyon riski olan yerlere timolol uygulanan hastalar) değerlendirildiği bir kohort çalışmasında; hastaların sadece 2'sinde timolol kesilmesini gerektirecek apne veya hipotermi ile ilişkili semptomatik bradikardi gelişmiş, ancak bu iki hastanın ilaç kullanımını öncesi de semptomatik bradikardi hikayesi varmış (57).

Timolol jelin kullanıldığı 40 hasta içeren bir diğer çalışmada hastalarda herhangi bir yan etki saptanmazken, 20 çocuğun idrarında ve tüm çocukların serumunda sistemik semptomlara yol açamayacak kadar az miktarda timolol tespit edilmiş (58,59).

## Topikal ve İntralezyonel Kortikosteroidler

$\beta$ -blokerlerin kullanımından önce lokalize infantil hemanjiyomların tedavisinde intralezyonel ve topikal kortikosteroidler sıkça kullanılırdı. Rekürren ülser olan minör hemanjiyomlarda topikal kortikosteroidler yardımcı olabilir.

Küçük, lokalize, derin hemanjiyomlarda triamsinolon asetonitin 10-40 mg/ml kullanımı sınırlıdır. Bireysel uygulama dozu 3 mg/kg'ı geçmemelidir. Cevap iki hafta içinde ortaya çıkmaya başlar. 4 haftada bir uygulanmayı gerektirebilir. Yan etki olarak deri atrofisi oluşabilir, lokalize kullanım olsa da sistemik olarak absorbe olup adrenal supresyon yapma olasılığı da vardır(50).

## İmiquimod

Antianjiyogenik ve proapoptotik özellikleri olan topikal immün cevap düzenleyicisidir. İnfantil hemanjiyomlarda kullanımına dair yapılmış randomize kontrollü bir çalışma yoktur; gözlemsel çalışmalar ve vaka raporlarında fikir ayrılıkları vardır. Yapılan Faz II bir çalışmada; infantil hemanjiyomu olan çocukların tedavisinde, 16 hafta boyunca

haftada 7 defaya kadar uygulanan imiquimodun genellikle iyi tolere edildiği belirtilmiştir. Lezyonda iyileşmenin özellikle lezyonun renginde olup, boyutunda olmadığı not edilmiştir (60).

## Komplike Hemanjiyomların Tedavisi

Sikatriks veya yapısal bozukluk kalma riski olan geniş hemanjiyomlar, hayatı tehdit eden hemanjiyomlar, fonksiyonel bozukluk riski taşıyan hemanjiyomlar ve standart yara bakımı tedavilerine cevap vermeyen ülser hemanjiyomlar komplike hemanjiyom olarak tanımlanabilirler.

## Propranolol

Selektif olmayan  $\beta$ -bloker olan propranololün infantil hemanjiyom tedavisinde 2008 yılında kullanımının şans eseri keşfi (hem kalp yetmezliği, hem de hemanjiyomu olan 2 çocukta kullanımı ile), bu sık görülen tümörün yönetiminde devrim niteliğinde olmuştur (61). Sonrasında birçok geniş vaka raporları ve randomize kontrollü çalışmalar yayınlanmış; 2014 yılında FDA tarafından kullanımı onaylanmış, şu anda infantil hemanjiyom tedavisinde birinci basamak tedavi olarak kabul edilmektedir (62). Propranolol; vazokonstriksiyon, VEGF ve bFGF ekspresyonunda azalma, apoptozisi indüklemeye ile etki gösterdiği düşünülmektedir. Böylece infantil hemanjiyomlarda büyümeyi inhibe edip, regresyonu indüklediği düşünülmektedir (63,64).

1-5 aylık 456 infant ile yapılan randomize bir çalışmada hastalara 3-6 ay boyunca plasebo, 1 mg/kg propranolol ve 3 mg/kg propranolol verilmiş; 6. ayın sonunda tamamen veya neredeyse rezolusyona uğrayan hemanjiyom oranı 3 mg/kg propranolol grubunda %60 olurken, plasebo grubunda %4 olduğu görülmüş. Propranololün bilinen yan etkilerinin (hipoglisemi, hipotansiyon, bradikardi ve bronkospazm) hastalarda nadir olarak gözlemlendiği bildirilirken; bu yan etkilerin görülme sıklığının plasebodan anlamlı derecede fazla olmadığı belirtilmiştir (65).

Propranololün proliferasyon fazı haricinde kullanımının değerlendirildiği 7 aylık-10 yaş arasındaki 42 çocuğun olduğu bir çalışmada 1-8 ay boyunca 1,5-3 mg/kg/gün propranolol kullanılmasıyla hemanjiyom büyümesinin durduğu; propranolol kullanan grupta involüsyon hızında daha fazla artış olduğu gösterilmiştir (66).

Propranolol kullanımı öncesi hastanın olabilecek kardiyovasküler ve respiratuar sorunları üzerine odaklanılmalıdır. Aritmi veya kalp bloğu açısından aile hikayesi değerlendirilmelidir. Hastanın EKG ve kan basıncı değerlendirilmesi de propranolol başlanılmadan önce yapılması gerekenler arasındadır. Eğer ek bir hastalığı veya deformitesi yoksa MR, EKO gibi ek görüntülemelere gerek yoktur (67).

Kardiyojenik şok, kronik veya anlamlı sinüs bradikardisi, kronik veya anlamlı hipotansiyon, birinci dereceden büyük kalp bloğu, kalp yetmezliği, bronkospazm veya wheezing hikayesi, propranolol hipersensitivitesi varlığı ve hastanın düzeltilmiş yaşı (doğumdan sonraki hafta – preterm hafta sayısı) beş haftadan küçük olan preterm infant olması propranolol tedavisinin kontrendike olduğu durumlardır.

Beş haftalıktan küçük infantlar, düzeltilmiş yaşı beş haftalıktan büyük olan preterm infantlar, yetersiz sosyal desteği olan herhangi bir yaştaki infant, kardiyovasküler veya respiratuar ek bir sorunu olan tüm infantlar, kan şekeri düzenlenmesinde sorun oluşabilecek durumu olan tüm infantlar oral propranolol başlanacak ise yatırılarak takip edilmelidir (50,67).

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

İnfantil hemanjiyomlarda propranolol kullanımının tedavi öncesi, doz ve monitorizasyon değerlendirmeleri (Tablo 3)'te özetlenmiştir.

Propranolol tedavisi ile anlamlı iyileşme (3-4. aylarda) gelişene kadar veya spontan involusyon fazının başladığı döneme kadar tedavinin sürdürülmesi önerilmektedir (68).

Propranolol tedavisine yanıt alınmaması nadirdir. 1130 çocuğun değerlendirildiği retrospektif bir çalışmada sadece

10 (%0.9) hastanın propranolol dirençli hemanjiyomu olduğu belirtilmiştir. Propranolol rezistan; oral propranololün 4 hafta 2 mg/kg dozundan yüksek dozlarda, 4 haftadan fazla kullanımından sonra proliferasyon fazında büyümenin durmaması veya postproliferatif fazdan sonra involusyonun olmaması olarak tanımlanmıştır. Bu çalışmada propranolole cevap alınamayan 10 çocuktan beşi tedavinin başlangıcında sekiz aylıktan büyükmüş ve postproliferatif evrede olduğu belirtilmiş. Proliferatif evredeki çocukların üçü tedaviye sistemik kortikosteroid eklenmesi ile hızlı cevap alınmış (69).

Propranolol kesimi sonrası hastaların %14-25'inde rebound büyüme not edilmiş. Rebound büyümeye neden olan faktörler net olarak bilinmemektedir. Hemanjiyomun segmental olması ve derin olması ile ilgili olabileceği düşünülmektedir (70-72). Orta-hafif derecedeki relapslarda topikal  $\beta$ -blokerler etkili olabilir.

Propranolole bağlı hipotansiyon, bradikardi, hiperkalemi, bronkospazm ve hipoglisemi seyrek görülen ciddi yan etkilerdir. Uyku bozukluğu, konstipasyon veya diare, soğuk ekstremiteler veya akrosiyanoz daha sık olarak görülebilir.

Yapılan bir derlemede propranolol kullanan hastaların %9'unda bir veya daha fazla yan etkinin görüldüğü; %2,6'sında ise ciddi yan etkilerin görüldüğü belirtilmiştir (73).

### Diğer $\beta$ -Bloklerler

Selektif  $\beta_1$  bloker olan atenolol; non-selektif  $\beta$  blokör olan propranolol yerine daha az yan etki görülebilir düşüncesi

**Tablo 3.** İnfantil hemanjiyomlarda propranolol kullanımı; tedavi öncesi değerlendirme, doz ve monitorizasyon

Tedavi öncesi değerlendirme
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bronkospazm veya reaktif havayolu hastalığı varsa; göğüs hastalıkları hekimi önerisi al veya başka bir tedavi düşün</li> <li>PHACE(S) sendromu riski varsa; hastanın baş-boyun MRG ile arteriyel ve kardiyovasküler anomalileri dışlamak için EKO'sunu değerlendir, gerek görüldüğü takdirde nöroradyolog, nörolog ve kardiyolog görüşü al</li> <li>Kalp hızı, kan basıncı, EKG değerlendirmesi yap</li> </ul>
Doz
<ul style="list-style-type: none"> <li>Başlangıç: 1 mg/kg/gün 2'ye (veya 3'e) bölünmüş şekilde.</li> <li>Amaç: 2-3 mg/kg/gün 2'ye (veya 3'e) bölünmüş şekilde. FDA tarafından onaylanan hedef dozu 3,4 mg/kg/gün'dür.</li> <li>İnfantil hemanjiyomun proliferasyon evresinde tedavi lezyonun kliniğine göre 6-12 ay devam etmelidir. Doz bu sürede kilo durumuna ve hedeflenen doz durumuna göre güncellenmelidir.</li> <li>Rebound büyüme olmaması için doz 2-4 haftada bir azaltılarak kesilmelidir.</li> </ul>
Monitorizasyon
<ul style="list-style-type: none"> <li>Bradikardi, hipotansiyon, hipoglisemi, uyku bozukluğu ve bronkospazm gibi propranolole bağlı yan etkilere karşı dikkatli ol</li> <li>Kardiyovasküler veya serebrovasküler anomalisi olan veya 5 haftalıktan küçük infantlarda tedaviye yatırılarak başla</li> <li>Tedaviye ayakta başlanan hastalarda; tedavi başlangıcında veya anlamlı doz artırımlarında doz alımından 2 saat sonra kan basıncını ve kalp hızını kontrol et. Sabit dozlarda kan basıncını ve kalp hızını 4-8 haftada bir kontrol et.</li> <li>Hipogliseminin belirtileri hakkında aileyi bilgilendir</li> <li>Tedavinin günde 2 kez, &gt;9 saat aralıklarla yemekle birlikte veya yemekten hemen sonra alınmasını öner. Oral alımı bozan eşlik eden hastalık varsa doz düşürülmesini veya tedaviye ara verilmesini belirt</li> </ul>



ile hemanjiyomlarda denenmiştir. Ancak yapılan çalışmalar dar kapsamlıdır. Yapılan küçük bir randomize kontrollü çalışmada atenolol ile propranolol arasında etki ve yan etki açısından anlamlı bir farka rastlanılmamıştır (74). Non-selektif bir  $\beta$ -bloker olan nadolol ile propranolol küçük örneklemli bir çalışmada karşılaştırılmış, nadololün daha az yan etkiye ve daha fazla etkiye sahip olabileceği belirtilmiştir (75).

## Sistemik Kortikosteroidler

Oral  $\beta$ -blokerler, hemanjiyom tedavisinde sistemik kortikosteroidlerin yerini almadan önce; sistemik kortikosteroidler hayatı veya fonksiyonları tehdit eden hemanjiyomların tedavisinde ilk basamak tedavi ajanlarıydı. Kortikosteroidler, VEGF sentezini baskırlar ve vaskülogenezisi inhibe ederler (76). Sistemik steroidler halen havayolu obstruksiyonu, difüz karaciğer hemanjiyomu olduğu durumlarda  $\beta$ -blokerlerle kombine veya  $\beta$ -bloker tedavisi kontrendike olduğu durumlarda kullanılabilirler.

Propranolol ile prednizolonun karşılaştırıldığı randomize kontrollü bir çalışmada; iki ajanın da etkilerinin benzer olduğu, prednizolonün daha hızlı etki ettiği, ancak propranololün daha az yan etki profili ile daha iyi tolere edildiği belirtilmiştir (77).

Prednizolonün başlangıç dozu için bazı klinisyenler 5-6 mg/kg/gün gibi yüksek dozlar tavsiye etse de prednizolon genellikle 2-3 mg/kg/gün dozunda başlanır.50 Adrenal dozu asgari düzeye indirmek için tek bir sabah dozu tercih edilir. Cevap genellikle ilk birkaç haftada görülür. Tedavi cevaba göre birkaç ay devam edilir. Rebound proliferasyondan kaçınmak için doz azaltılarak kesilir.

En sık görülen komplikasyon cushingoid yüz gelişimidir, tedaviden 1-2 ay sonra görülmeye başlar. Tedavinin ilk 2 ayında infantların üçte birinde kişilik değişiklikleri (depresif duygudurumu, ajitasyon, uykusuzluk, huzursuzluk) ortaya çıkabilir. Kollajen sentezinin geçici inhibisyonuna bağlı büyüme gecikmesi görülebilir. Ancak bu yan etki ilaç kesimi sonrasında azalır ve çocuklar neredeyse normal büyüme eğrilerini yakalarlar. İnfantların yaklaşık %20'sinde gastrik rahatsızlık meydana gelir, tedaviye H2 blokeri eklenebilir. Çocuklarda kortikosteroidin ciddi yan etkileri olan femur başının aseptik nekrozu, hipertansiyon, osteoporoz ve katarakt çok nadir meydana gelir (78).

Sistemik kortikosteroid alan infantlarda ciddi infeksiyonlar nadir olarak meydana gelse de Pneumocystis jirovecii pnomonisi sıklığı arttığı için bazı klinisyenler trimetoprim sulfametaksazol profilaksisi önermektedir. İki haftadan fazla >20 mg/gün veya 10 kg'dan küçük infantlarda 2 mg/kg/günden fazla prednizolon kullanımında canlı virus aşılarının uygulanmaması önerilmektedir. Bu aşuların uygulan-

ması tedavi bitimini takiben dört hafta sonrasına ertelenmelidir. Ayrıca preterm infantlarda kortikosteroid kullanımı ile nörotoksite arttığı bildirilse de term infantlarda benzer etkinin görüldüğüne dair veri yoktur.5 Difteri ve tetanoz aşuları kortikosteroid tedavisi alan hastalarda etkili olmayabilir, bu yüzden bu aşuların etkisini değerlendirmede titre kontrolü yapılabilir (79). Suprafizyolojik kortikosteroid kullanımı hipotalomik-pituiter-adrenal aksı etkileyebilir. İnfantil hemanjiyomu için steroid tedavisi alan hastalarda; medikal veya cerrahi operasyon gerektiğinde 'stres dozu' steroid uygulanması gerekebilir (80).

## Vinkristin

Çocukluk çağı neoplazmlarında kullanılan kemoterapitik bir ajandır. Mitoz sırasında mikrotübül formasyonunu inhibe eder, tümör ve endotel hücrelerinin apoptozisini indükler. Kaposiform hemanjiyoendotelyoma ve tufted hemanjiyoma ile ilişkili Kasabach-Meritt fenomeninde kullanılır. Propranolol ve kortikosteroidlere dirençli hayatı tehdit eden hemanjiyomlarda kullanılabilir (81). Vinkristin toksisitesi sonucunda periferik nöropati, konstipasyon, çene ağrısı ve anemi oluşabilir.

## İnterferon $\alpha$

Potent bir anjiogenez inhibitörüdür. Geçmişte kortikosteroidlere dirençli agresif hemanjiyomlarda alternatif bir tedavi ajanı olarak kullanılmaktaydı. Geri dönüşümsüz spastik diplejiye yol açması ve olası diğer komplikasyonları (ateş, iritabilite, nötropeni, karaciğer enzim anomalileri) yüzünden infantil hemanjiyom tedavisinde çok nadir kullanılır.

## Rapamisin (Sirolimus)

Hücre büyümesi ve proliferasyonunda önemli rol oynayan mTOR sinyal yolağını inhibe eder. Kasabach-Meritt fenomeni ile alakalı kaposiform hemanjiyoendotelyoma gibi kompleks vasküler anomalilerde kullanılabilir. Rapamisin tedavisinin PHACE(S) sendromu olan konvansiyonel tedavilere dirençli bir çocukta başarılı olduğuna dair bir vaka raporu bulunmaktadır (82). Potansiyel yan etkileri; mukozit, hiperlipidemi, baş ağrısı, hepatotoksite ve nötropenidir.

## Cerrahi Tedaviler ve Lazer Tedavileri

Sistemik, topikal ve intralezyonel tedavilere ek olarak; cerrahi tedaviler ve lazer tedavileri de hemanjiyom tedavisinde seçenekler arasındadır. Ancak koterizasyon, radyoterapi ve kriyoterapi; lezyonların tedavisiz bırakılmasından daha fazla sikatrik bırakabileceğinden ötürü genellikle infantil hemanjiyom tedavisi için önerilmezler.

Pulsed Dye Laser (PDL), yüzeysel hemanjiyomların tedavisi için iyi bir seçenek olarak durmaktadır. Derin dermal veya subkutanöz hemanjiyomlarda, hemanjiyomun yüzeysel komponentinin renginde açılma meydana getirebilir (83). Birkaç haftada bir, çoklu tedavi seansları gerektirir. Tedavi genellikle iyi tolere edilir, tedavi sonucunda pigment değişikliği, ülserasyon ve atrofik sikatris oluşabilir. PDL, involusyona uğrayan hemanjiyomların üzerindeki telenjektaziler için de iyi bir tedavi seçeneğidir. Nd:YAG lazer de infantil hemanjiyomların tedavisinde tek başına veya PDL lazer ile kombine kullanılabilir, derin lezyonlarda PDL lazere göre daha etkilidir. Ancak sikatris oluşumunda yüksek risk taşıması kullanımını sınırlandırmaktadır. Yapılan retrospektif bir çalışmada PDL'in oral propranolol ile kombine edilmesiyle lezyonların anlamlı derecede daha hızlı iyileştiği gözlenmiştir (84).

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

Geniş visseral (özellikle hepatik) hemanjiyomlarda medikal tedavi başarısızlığından sonra son çare olarak arteryal embolizasyon uygulanabilir (85). Direk şanti bulunan infantil hepatik hemanjiyomlu çocuklarda steroid tedavisinin başarısız olma olasılığı fazladır, bu hastalar embolizasyon tedavisinden fayda görebilir (86).

## Özel Durumlarda Yaklaşım Periorbital Hemanjiyomlar

Yüzeysel perioküler hemanjiyomlar topikal  $\beta$ -blokerler ile başarılı bir şekilde tedavi edilebilir(87). Küçük lokalize lezyonlarda cerrahi eksizyon bir tercih olabilir (88). Görmeyi tehdit eden lezyonlarda genellikle sistemik propranolol kullanılması (89). önerilirken, daha seyrek olarak intralezyonel kortikosteroid uygulanabilir. Göz etrafına uygulanan intralezyonel kortikosteroidin göz kapağı nekrozu, santral retinal arter oklüzyonu ve adrenal supresyon yapıcı yan etkileri olabileceği göz ardı edilmemelidir (50).

## Ülsere Hemanjiyomlar

Ülsere hemanjiyomlarda amaç; ülserasyonu iyileştirmek, infeksiyondan korunmak ve ağrıyı azaltmaktır. Yüzeysel ülserasyonlar lokal yara bakımı ile tedavi edilebilir. Lokal yara

bakımı ağrıyı azaltır, sekonder infeksiyonlardan korunmada yardımcıdır. Yara bakımında topikal antibiyotikler, bariyer kremleri ve yapışmayan yara örtüleri kullanılır. Kurutlanma reepitelizasyonu önlediğinden, kurutlu yaraları salin solusyonuyla yumuşatıp, kurutların yumuşak bir şekilde debride edilmesi ülserasyonun iyileşmesine yardımcıdır.

30 çocukla yapılan retrospektif bir çalışmada; intertrijnoz alanda bulunan fokal 3 cm'lik ülser hemanjiyomların, günde bir kez topikal timolol %0,5 jel uygulanması ile ortalama 67 günde rezolusiyona uğradığı belirtilmiştir (90).

Perineal alan gibi intertrijnoz ve nemli alanlardaki ülserasyonların tedavisinde, topikal metronidazol jelin topikal mupirosin ile kombine olarak kullanımı güvenli ve etkili bulunmuştur (91).

Becaplermin (rekombinant platelet derived growth factor) %0,01 jel uygulanan kronik ülser infantil hemanjiyomlarda iyileşmeyi hızlandırdığına dair vaka serileri bulunmaktadır (92). Bu pahalı tedavi FDA tarafından erişkinlerde diyabetik ülser tedavisinde onay almıştır. Bu hastalarda 3 veya daha fazla 15 gr'lık becaplermin jel kullanımının malignensi mortalitesinin (insidansını değil) artışıyla ilişkili olduğu belirtilmektedir (5).

Oral propranololün lokal yara bakımıyla iyileşmeyen geniş ülser hemanjiyomlarda kullanımı faydalı olabilir. Ortalama yedi haftadır ülser hemanjiyomu olan hastalarda propranolol kullanılması ile ortalama dört hafta içinde ülserde iyileşme, hastaların çoğunda 15 gün içinde ağrıda azalma olduğu belirtilmiştir (93).

Lokal yara bakımı ve okluzif pansumanlar ağrı kontrolüne yardımcı olabilir. Oral asetaminofen ve topikal lidokain merhem de ağrıyı azaltmada etkili olabilir, yalnız lidokain merhem sistematik lidokain toksisitesine neden olabileceği unutulmamalıdır.

Eutectic mixture of local anesthetics (EMLA)'in üç aylıktan küçük çocuklarda kullanımından sakınılmalıdır. Çünkü EMLA infantil methemoglobinemiye neden olabilecek pri-lokain hidroklorid içerir. Üç aylıktan küçük infantlarda methemoglobin redüktaz seviyeleri düşüktür.

Ülsere hemanjiyomlarda, 2-4 haftada bir 595 nm PDL lazer uygulanması medikal tedavi ve iyi bir yara bakımı ile birlikte etkili olabilir.

## Havayolu Hemanjiyomları

Büyüyen havayolu hemanjiyomları, infant havayollarının dar çaplı olması nedeni ile hayatı tehdit eden havayolu obstrüksiyonlarına neden olabilirler. Havayolu hemanjiyomlarında sistemik propranolol kullanımı birinci basamak tedavidir. Bazen ikinci basamak tedavi olarak lazer ablasyon

gerekebilir (94). Nadir olarak da trakeotomi de bir seçenek olabilir.

1-5 aylık havayolu hemanjiyomu olan 27 infantta yapılan çok merkezli bir çalışmada; hastalara 1-34 hafta boyunca (median süre 15 ay) 2 mg/kg/gün oral propranolol verilmiş (95). Stridorun genellikle propranololün başlandığı gün azaldığı tespit edilmiş. Ancak solunumsal semptomların rekürrensi nedeni ile 16 çocukta sistemik steroid, lazer ablasyon veya cerrahi eksizyon gibi ek tedavi gereksinimi olduğu not edilmiş.

## Hepatik Hemanjiyomlar

Hepatik hemanjiyomlar yüksek çıktılı kalp yetmezliğine neden olabilirler. Tedavide yine birinci basamak propranolol ve/veya glukokortikosteroidler, bu tedavilere yanıt yoksa vinkristin veya interferon kullanılabilir. Seçili vakalarda hepatic arter embolizasyonu uygulanabileceği gibi endike olursa kalp yetmezliği tedavisi de (su kısıtlaması, diüretikler, digoksin) verilebilir.

## PHACE(S) Sendromu

PHACE(S) sendromlu infantlarda propranolol tedavisine başlanmadan; MRI/MRA ile baş ve boyun, kardiyak görüntüleme ile de aortik ark değerlendirilmelidir. Tutulum olan hastalar nöroloji ve kardiyoloji uzmanları ile birlikte değerlendirilerek propranolol için risk-fayda analizi yapılmalıdır. Eğer potansiyel faydalar risklerden daha fazla ise en düşük dozda propranolol başlanmalı ve doz artırımı normalden daha yavaş yapılmalıdır. Özellikle inme için risk faktörü olan sistolik kan basıncında ani değişiklikler olmasından kaçınılmaya çalışılmalıdır(67).

## Sonuç

Hemanjiyomlar infant döneminde en sık görülen vasküler tümörlerdir ve büyük bir çoğunluğu zamanla kendiliğinden resorbe olur. Segmental hemanjiyomlarda eşlik edebilecek diğer hastalıkların araştırılması ve komplikasyon gelişen hastaların yönetimi ne kadar önemliyse spontan rezolüsyona uğrayabilecek lezyonları önceden tahmin edip aktif müdahale etmeme seçeneğini hasta ve hasta yakınları ile birlikte uygulamak da en az o kadar önemlidir. Topikal veya sistemik tedavi gerektiren hastalarda verilen ilaçların faydalarını ve yan etkilerini iyi bilmek; hastalarımızın, önünde yaşam için uzun bir yol olan yakınmasını anlatamayacak infant olması nedeni ile mecburidir.

## Kaynaklar

1. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017; 390: 85-94.

- Alper JC, Holmes LB. The incidence and significance of birthmarks in a cohort of 4,641 newborns. *Pediatr Dermatol* 1983; 1: 58-68.
- Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol* 2008; 25: 168-73.
- Mulliken JB. Classification of vascular anomalies. Mulliken and Young's Vascular Anomalies: Hemangiomas and Malformations. Ed. Mulliken JB, Burrows PE, Fishman SJ. 2nd ed. Oxford, Oxford University Press 2013; 21-39.
- Haggstrom AN, Garzon MC. Infantile Hemangiomas. *Dermatology*. Ed. Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. Fourth Ed. Elsevier Limited 2018; 1786-1804.
- Mulliken JB. Diagnosis and natural history of hemangiomas. *Vascular Birthmarks: Hemangiomas and Malformations*. Ed. Mulliken JB, Young AE. Philadelphia, WB Saunders 1988; 41-62.
- Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ. Hemangioma Investigator Group. Infantile hemangiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr* 2008; 153: 712-15.
- Garzon MC, Drolet BA, Baselga E, ve ark. Hemangioma Investigator Group. Comparison of infantile hemangiomas in preterm and term infants: a prospective study. *Arch Dermatol* 2008; 144: 1231-2.
- Gey A, Ezzedine K, Diallo A, ve ark.. Stay in NICU and infantile haemangioma development. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2015; 29: 566-73.
- Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E. ve ark. Hemangioma Investigator Group. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007; 150: 291-294.
- Burton BK, Schulz CJ, Angle B, ve ark. An increased incidence of hemangiomas in infants born following chronic villus sampling (CVS). *Prenat Diagn* 1995; 15: 209-214.
- Blei F, Walter J, Orlov SJ, ve ark. Familial segregation of hemangiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait. *Arch Dermatol* 1998; 134(6): 718-22.
- Mulliken JB, Glowacki J. Hemangiomas and vascular malformations in infants and children: a classification based on endothelial characteristics. *Plast Reconstr Surg* 1982; 69: 412-422.
- Wassef M, Blei F, Adams D, ve ark. ISSVA Board and Scientific Committee. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics* 2015; 136: e203-214.
- Colonna V, Resta L, Napoli A, ve ark. Placental hypoxia and neonatal haemangioma: clinical and histological observations. *Br J Dermatol*. 2010; 162: 208-209.
- de Jong S, Itinteang T, Withers AH, ve ark. Does hypoxia play a role in infantile hemangioma? *Arch Dermatol Res* 2016; 308: 219-27.

17. Ritter MR, Dorrell MI, Edmonds J, ve ark. Insulin-like growth factor 2 and potential regulators of hemangioma growth and involution identified by large-scale expression analysis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002; 99: 7455-60.
18. North PE, Waner M, Mizeracki A, ve ark. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol* 2000; 31: 11-22.
19. North PE, Waner M, Mizeracki A, ve ark. A unique microvascular phenotype shared by juvenile hemangiomas and human placenta. *Arch Dermatol* 2001; 137: 559-70.
20. Boye E, Yu Y, Paranya G, ve ark. Clonality and altered behavior of endothelial cells from hemangiomas. *J Clin Invest* 2001; 107: 745-52.
21. Nguyen VA, Fürhapter C, Romani N, ve ark. Infantile hemangioma is a proliferation of beta 4-negative endothelial cells adjacent to HLA-DR-positive cells with dendritic cell morphology. *Hum Pathol* 2004; 35: 739-44.
22. Claesson-Welsh L. Healing hemangiomas. *Nat Med* 2008; 14: 1147-8.
23. Jinnin M, Medici D, Park L, ve ark. Suppressed NFAT-dependent VEGFR1 expression and constitutive VEGFR2 signaling in infantile hemangioma. *Nat Med* 2008; 14: 1236-46.
24. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med* 1999; 341: 173-81.
25. Esterly NB. Cutaneous hemangiomas, vascular stains and malformations, and associated syndromes. *Curr Probl Dermatol* 1995; 7: 69-107.
26. Waner M, North PE, Scherer KA, ve ark. The nonrandom distribution of facial hemangiomas. *Arch Dermatol* 2003; 139: 869-75.
27. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, ve ark. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics* 2006; 117: 698-703.
28. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, ve ark. Hemangioma Investigator Group. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics* 2008; 122: 360-307.
29. Tollefson MM, Frieden IJ. Early growth of infantile hemangiomas: what parents' photographs tell us. *Pediatrics* 2012; 130: e314-320.
30. Maguiness SM, Hoffman WY, McCalmont TH, ve ark. Early white discoloration of infantile hemangioma: a sign of impending ulceration. *Arch Dermatol* 2010; 146: 1235-1239.
31. Bowers RE, Graham EA, Tomlinson KM. The natural history of the strawberry nevus. *Arch Dermatol* 1960; 82: 667-680.
32. Couto RA, Maclellan RA, Zurakowski D, ve ark. Infantile hemangioma: clinical assessment of the involuting phase and implications for management. *Plast Reconstr Surg* 2012; 130: 619-624.
33. Metry DW, Levy ML, Corona R. (2018) Infantile hemangiomas: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and complications. <www.uptodate.com/contents/infantile-hemangiomas-epidemiology-pathogenesis-clinical-features-and-complications>accessed:18.12.2018.
34. Chiller KG, Passaro D, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy: clinical characteristics, morphologic subtypes, and their relationship to race, ethnicity, and sex. *Arch Dermatol* 2002; 138: 1567-1576.
35. Metry DW, Garzon MC, Drolet BA, et al. PHACE syndrome: current knowledge, future directions. *Pediatr Dermatol* 2009; 26(4): 381-98.
36. Garzon MC, Epstein LG, Heyer GL, ve ark. PHACE syndrome: consensus-derived diagnosis and care recommendations. *J Pediatr* 2016; 178: 24-33.
37. Drolet BA, Chamlin SA, Garzon MC, ve ark. Prospective study of spinal anomalies in children with infantile hemangiomas of the lumbosacral skin. *J Pediatr* 2010; 157: 789-94.
38. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, ve ark. LUMBAR: association between cutaneous infantile hemangiomas of the lower body and regional congenital anomalies. *J Pediatr* 2010; 157: 795-801 .e1-7.
39. Girard C, Bigorre M, Guillot B, ve ark.. PELVIS syndrome. *Arch Dermatol* 2006; 142: 884-888.
40. Stockman A, Boralevi F, Taïeb A, ve ark.. SACRAL syndrome: spinal dysraphism, anogenital, cutaneous, renal and urologic anomalies, associated with an angioma of lumbosacral localization. *Dermatology* 2007; 214: 40-45.
41. Orlow SJ, Isakoff MS, Blei F. Increased risk of symptomatic hemangiomas of the airway in association with cutaneous hemangiomas in a "beard" distribution. *J Pediatr* 1997; 131: 643-646.
42. Achauer BM, Chang C, Vander Kam VM. Management of hemangiomas of infancy: review of 245 patients. *Plast Reconstr Surg* 1997; 99: 1301-1308.
43. Cauty KM, Horii KA, Ahmad H, ve ark. Multiple cutaneous and hepatic hemangiomas in infants. *South Med J* 2014; 107: 159-164.
44. Christison-Lagay ER, Burrows PE, Alomari A, ve ark. Hepatic hemangiomas: subtype classification and development of a clinical practice algorithm and registry. *J Pediatr Surg* 2007; 42: 62-67; discussion 67-8.
45. Huang SA, Tu HM, Harney JW, ve ark. Severe hypothyroidism caused by type 3 iodothyronine deiodinase in infantile hemangiomas. *N Engl J Med* 2000; 343: 185-189.
46. De Corti F, Crivellaro C, Zanon GF, ve ark. Consumptive hypothyroidism associated with parotid infantile hemangioma. *J Pediatr Endocrinol Metab* 2015; 28: 467-469.
47. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, ve ark. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr* 2007; 151: 684-689.

48. Enjolras O, Wassef M, Mazoyer E, ve ark. Infants with Kasabach-Merritt syndrome do not have "true" hemangiomas. *J Pediatr* 1997; 130: 631-640.
49. Menapace D, Mitkov M, Towbin R, ve ark. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol.* 2016; 46: 1494-506.
50. Metry DW, Levy ML, Corona R. (2018) Infantile hemangiomas: Management. <www.uptodate.com/contents/infantile-hemangiomas-manegement>accesse d:18.12.2018.
51. Semkova K, Kazandjieva J, Kadurina M, ve ark. Hemangioma Activity and Severity Index (HASI), an instrument for evaluating infantile hemangioma: development and preliminary validation. *Int J Dermatol* 2015; 54: 494-498.
52. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *Br J Dermatol* 2013; 169: 20-30.
53. Tanner JL, Dechert MP, Freiden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics* 1998; 101: 446-451.
54. Chan H, McKay C, Adams S, ve ark. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics* 2013; 131: e1739-1747.
55. Ovidia SA, Landy DC, Cohen ER, ve ark. Local administration of  $\beta$ -blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Ann Plast Surg* 2015; 74: 256-62.
56. Püttgen K, Lucky A, Adams D, ve ark. Hemangioma Investigator Group. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2016; 138:.
57. Frommelt P, Juern A, Siegel D, ve ark. Adverse events in young and preterm infants receiving topical timolol for infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: 405-414.
58. Weibel L, Barysch MJ, Scheer HS, ve ark.. Topical timolol for infantile hemangiomas: evidence for efficacy and degree of systemic absorption. *Pediatr Dermatol* 2016; 33: 184-190.
59. Chen MT, Yeong EK, Horng SY. Intralesional corticosteroid therapy in proliferating head and neck hemangiomas: a review of 155 cases. *J Pediatr Surg* 2000; 35: 420-423.
60. McCuaig CC, Dubois J, Powell J, ve ark. A phase II, open-label study of the efficacy and safety of imiquimod in the treatment of superficial and mixed infantile hemangioma. *Pediatr Dermatol* 2009; 26: 203-212.
61. Léauté-Labrèze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, ve ark. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med* 2008; 358: 2649-2651.
62. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2014/205410s0001bl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205410s0001bl.pdf) (Accessed on December 26, 2018)
63. Ozeki M, Nozawa A, Hori T, ve ark. Propranolol for infantile hemangioma: Effect on plasma vascular endothelial growth factor. *Pediatr Int* 2016; 58: 1130.
64. Kum JJ, Khan ZA. Mechanisms of propranolol action in infantile hemangioma. *Dermatoendocrinol* 2014; 6: e979699.
65. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, ve ark. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med* 2015; 372: 735-746.
66. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, ve ark. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol* 2011; 28: 94-98.
67. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, ve ark. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013; 131: 128-140.
68. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, ve ark. Section on dermatology, section on otolaryngology-head and neck surgery and section on plastic surgery. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics* 2015; 136: e1060-104.
69. Caussé S, Aubert H, Saint-Jean M, ve ark. Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique. Propranolol-resistant infantile haemangiomas. *Br J Dermatol* 2013; 169: 125-129.
70. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, ve ark. Rebound growth of infantile hemangiomas after propranolol therapy. *Pediatrics* 2016; 137:
71. Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD, ve ark. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European Propranolol In the Treatment of Complicated Haemangiomas (PITCH) Taskforce survey. *Br J Dermatol* 2016; 174: 594.
72. Ahogo CK, Ezzedine K, Prey S, ve ark. Factors associated with the relapse of infantile haemangiomas in children treated with oral propranolol. *Br J Dermatol* 2013; 169: 1252.
73. Prey S, Voisard JJ, Delarue A, ve ark. Safety of propranolol therapy for severe infantile hemangioma. *JAMA* 2016; 315: 413-415.
74. Ábarzúa-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, ve ark. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: a randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 70: 1045-1049.
75. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, ve ark. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *Br J Dermatol* 2013; 168: 222-224.
76. Greenberger S, Boscolo E, Adini I, ve ark. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med* 2010; 362: 1005-10013.
77. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, v ark. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2014; 140: 323-30.
78. Boon LM, MacDonald DM, Mulliken JB. Complications of systemic corticosteroid therapy for problematic hemangioma. *Plast Reconstr Surg* 1999; 104: 1616-1623.

79. Kelly ME, Juern AM, Grossman WJ, ve ark. Immunosuppressive effects in infants treated with corticosteroids for infantile hemangiomas. *Arch Dermatol* 2010; 146: 767.
80. George ME, Sharma V, Jacobson J, ve ark. Adverse effects of systemic glucocorticosteroid therapy in infants with hemangiomas. *Arch Dermatol* 2004; 140: 963.
81. Payarols P, Masferrer P, Bellvert G. Treatment of life-threatening hemangiomas with vincristine. *N Engl J Med* 1995; 333: 69.
82. Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of infantile hemangiomas with sirolimus in a patient with PHACE syndrome. *Pediatr Dermatol* 2013; 30: e194-197.
83. Kwon SH, Choi JW, Byun SY, ve ark. Effect of early long-pulse pulsed dye laser treatment in infantile hemangiomas. *Dermatol Surg* 2014; 40: 405-11.
84. Reddy KK, Blei F, Brauer JA, ve ark. Retrospective study of the treatment of infantile hemangiomas using a combination of propranolol and pulsed dye laser. *Dermatol Surg* 2013; 39: 923-933.
85. Enjolras O, Mulliken JB. The current management of vascular birthmarks. *Pediatr Dermatol* 1993; 10: 311-313.
86. Kassarian A, Zurakowski D, Dubois J, ve ark. Infantile hepatic hemangiomas: clinical and imaging findings and their correlation with therapy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 182: 785-795.
87. Ni N, Langer P, Wagner R, ve ark. Topical timolol for periocular hemangioma: report of further study. *Arch Ophthalmol* 2011; 129: 377-379.
88. Schneider D, Lee MS, Harrison AR, ve ark. Excision of periorbital hemangiomas to correct visual abnormalities. *Arch Facial Plast Surg* 2011; 13(3): 195-198.
89. Taban M, Goldberg RA. Propranolol for orbital hemangioma. *Ophthalmology* 2010; 117: 195-195.e4.
90. Boos MD, Castelo-Soccio L. Experience with topical timolol maleate for the treatment of ulcerated infantile hemangiomas (IH). *J Am Acad Dermatol*. 2016; 74: 567-570.
91. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol*. 2001; 44: 962-972.
92. Metz BJ, Rubenstein MC, Levy ML, ve ark. Response of ulcerated perineal hemangiomas of infancy to becaplermin gel, a recombinant human platelet-derived growth factor. *Arch Dermatol* 2004; 140: 867-870.
93. Saint-Jean M, Léauté-Labrèze C, Mazereeuw-Hautier J, ve ark. Groupe de Recherche Clinique en Dermatologie Pédiatrique. Propranolol for treatment of ulcerated infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol* 2011; 64: 827-832.
94. Rahbar R, Nicollas R, Roger G, ve ark. The biology and management of subglottic hemangioma: past, present, future. *Laryngoscope* 2004; 114: 1880-1891.
95. Elluru RG, Friess MR, Richter GT, ve ark. Multicenter evaluation of the effectiveness of systemic propranolol in the treatment of airway hemangiomas. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2015; 153: 452-60.