

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HEMANJİYOMLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Didem YILDIRIMÇAKAR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI
UZMANLIK TEZİ

2018

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
KOCAELİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**ÇOCUKLUK ÇAĞI HEMANJİYOMLARININ KLİNİK ÖZELLİKLERİ VE
TEDAVİ YANITLARININ DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Didem YILDIRIMÇAKAR

ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI

UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof Dr. Funda ÇORAPCIOĞLU

Etik Kurul Onayı: KOÜ KAEK 2017/25

2018

İÇİNDEKİLER DİZİNİ

İÇİNDEKİLER DİZİNİ.....	i
TEŞEKKÜR	iv
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vi
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. İnfantil hemanjiyom tanımı	2
2.2. Vasküler anomalilerin sınıflandırılması	2
2.3. İnfantil hemanjiyomların özellikleri.....	4
2.3.1. Epidemiyoloji	4
2.3.2. Patogenez.....	4
2.3.2.1. Endotelial öncü hücre teorisi	6
2.3.2.2. Plasental orjin teorisi	6
2.3.2.3. Hipoksi teorisi	6
2.3.3. Klinik özellikler.....	7
2.3.4. İnfantil hemanjiyomlar ile ilişkili sendromlar	9
2.3.4.1. PHACES sendromu	10
2.3.4.2. LUMBAR sendrom	13
2.4. İnfantil hemanjiyom dışı vasküler anomaliler ve ayırıcı tanı	13
2.4.1. Vasküler tümörlerin klinik özellikleri	13
2.4.1.1. Konjenital hemanjiyomlar	13
2.4.1.2. Pyojenik granülom (lobüle kapiller hemanjiyom).....	14
2.4.1.3. Kaposiform hemanjiyoendotelyoma	14
2.4.1.4. Anjiyosarkom	15
2.4.2. Vasküler malformasyonların klinik özellikleri.....	15
2.4.2.1. Kapiller malformasyonlar	17
2.4.2.1.1. Basit nevüs (Salmon lekesi)	17
2.4.2.1.2. Kutanoz kapiller malformasyon (Porto şarabı lekesi)	17
2.4.2.2. Lenfatik malformasyonlar	17
2.4.2.3. Venöz malformasyonlar	18
2.4.2.4. Arteriyovenöz malformasyonlar	18
2.4.3. Vasküler anomalilerin radyolojik özellikleri.....	18
2.5. İnfantil hemanjiyomların neden olduğu komplikasyonlar	20
2.5.1. Ülserasyon	21

2.5.2. Kanama.....	21
2.5.3. Solunum sistemi sorunları	22
2.5.4. Konjestif kalp yetmezliği	22
2.5.5. Oküler komplikasyonlar	23
2.5.6. Hipotiroidizm	23
2.5.7. Kasabach-Merritt sendromu	23
2.6. Özel yerleşimli infantil hemanjiyomlar	24
2.6.1. Periokuler infantil hemanjiyomlar	24
2.6.2. Burun ve dudak yerleşimli infantil hemanjiyomlar	24
2.6.3. Hepatik infantil hemanjiyomlar	25
2.6.4. Parotis bezi yerleşimli infantil hemanjiyomlar.....	25
2.7. Tanı yöntemleri	25
2.7.1. Görüntüleme yöntemlerinin kullanım alanları	26
2.8. İnfantil hemanjiyomların tedavisi.....	27
2.8.1. Medikal tedavi	29
2.8.1.1. Medikal tedavilerin tarihçesi	29
2.8.1.2. Beta adrenerjik blokerler	30
2.8.1.2.1. Propranololün etki mekanizması	30
2.8.1.2.2. Propranolol tedavisi öncesi değerlendirme, kontrendikasyonlar ve komplikasyonlar	30
2.8.1.2.3. Propranolol tedavi uygulamaları ve tedavi takibi.....	31
2.8.1.2.4. Diğer selektif beta adrenerjik blokerler	32
2.8.1.2.5. Topikal beta adrenerjik blokerler	32
2.8.1.3. Kortikosteroidler.....	33
2.8.1.3.1. Sistemik kortikosteroidler	33
2.8.1.3.2. İntralezyoner kortikosteroidler	34
2.8.1.3.3. Topikal kortikosteroidler	35
2.8.1.4. Diğer medikal tedaviler	35
2.8.1.4.1. Vinkristin	35
2.8.1.4.2. İnterferon alfa	35
2.8.1.4.3. İmiquimod	36
2.8.1.4.4. Antianjiyojenik ajanlar	36
2.8.2. Lazer tedavisi.....	36
2.8.3. Cerrahi tedavi	37
2.8.4. Embolizasyon	37
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	38
3.1. Çalışma grubunun seçimi	38
3.2. Çalışma grubunun değerlendirilmesi.....	39
3.2.1. Demografik ve klinik özellikler.....	39
3.2.3. Tedavi yöntemleri ve takip.....	41

3.2.3. Tedavi yanıtları.....	46
3.3. İstatistiksel değerlendirme.....	47
4. BULGULAR	48
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri.....	48
4.2. Tedavi ile ilgili özellikler	53
4.3. Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi.....	60
7. ÖZET	79
8. İNGİLİZCE ÖZET	80
9. KAYNAKLAR.....	81



TEŞEKKÜR

Asistanlık dönemim boyunca yanımda çalışmaktan büyük zevk aldığım, çalışma disipliniyle bizlere örnek olan, tez çalışmam süresince yardım ve desteğiyle her an yanımda olan Hocam Prof. Dr. Funda Çorapcıoğlu'na, başta Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Nazan Sarper olmak üzere, bizlere mutlu bir çalışma ortamı sağlayan, hepsi birbirinden değerli tüm Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı Öğretim Üyesi hocalarıma,

Öğrencilik ve asistanlık yıllarımı birlikte geçirdiğim, birlikte güzel anılar biriktirdiğimiz canım arkadaşım Dr. Aslı Ece Yakıcı'ya ve birlikte çalıştığım tüm uzman ve asistan doktor arkadaşlarıma,

Yaşamım boyunca sevgileri ve destekleri ile hep yanımda olan annem, babam ve kardeşime, her daim hayatımı kolaylaştıran yol arkadaşım, eşim Dr. Cebbar Yıldırımçakar'a, gülen yüzüyle en büyük hayat kaynağım oğlum Barış'a sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Didem Yıldırımçakar

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

EPC: Endotelyal öncü hücre

İH: İnfantil hemanjiyom

HemSc: Hemanjiyom kök hücresi

GLUT-1: Glukoz taşıyıcısı-1

sFLT-1: Çözünebilir fms benzeri tirozin kinaz

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

MMP-9: Matriks metalloproteinaz-9

bFGF: “Basic” fibroblast büyüme faktörü

ISSVA: *International Society for the Study of Vascular Anomalies*

AVM: Arteriyovenöz malformasyon

CM: Kapiller malformasyon

LM: Lenfatik malformasyon

NICH: Gerilemeyen tip konjenital hemanjiyom

PICH: Kısmen gerileyen tip konjenital hemanjiyom

RICH: Hızlı gerileyen tip konjenital hemanjiyom

VM: Venöz malformasyon

USG: Ultrasonografi

MRG: Manyetik rezonans görüntüleme

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Hemanjiyomun doğal seyri	5
Şekil 2: Prekürsör lezyonlar	7
Şekil 3: İnfantil hemanjiyom tipleri	9
Şekil 4: A:Segmental infantil hemanjiyoların yüzdeki yerleşim alanları B: Maksiller yayılımı olan ülsere segmental infantil hemanjiyom.....	9
Şekil 5: A: PHACES sendromlu hastada frontotemporal segmentte infantil hemanjiyom B: Sternal kleft	10
Şekil 6: Salmon lekesi	17
Şekil 7: Porto şarabı lekesi	17
Şekil 8: Hemanjiyomlar ve vasküler malformasyonlar – radyolojik veriler klavuzluğunda tanısal yaklaşım	20
Şekil 9: Sakal dağılım alanında bulunan infantil hemanjiyom	22
Şekil 10: Sakal dağılım alanı.....	22
Şekil 11: A: Üst göz kapağı yerleşimli infantil hemanjiyom, B: Pitozise neden olmuş periokuler infantil hemanjiyom	24
Şekil 12: A: Segmental fasiyal infantil hemanjiyom, 2 aylık hasta B: Aynı hastanın 4 ay propranolol tedavisi sonrası lezyonundaki belirgin soluklaşma ve küçülme	30
Şekil 13: Görme alanını tamamen dolduran preseptal infantil hemanjiyom, tedavi öncesi ve 3 gün pulse metilprednizolon tedavisi sonrası	34
Şekil 14: Risk grup A'ya göre tedavi algortiması	43
Şekil 15: Risk grup B'ye göre tedavi algortiması	44
Şekil 16: Risk grup C'ye göre tedavi algortiması	45
Şekil 17: Dil üzerinde yerleşimli infantil hemanjiyom , tedavi öncesi, 2 kür bevacizumab tedavisi sonrası	56
Şekil 18: Parotis loju yerleşimli infantil hemanjiyom, tedavi öncesi, 2 kür bevacizumab tedavisi sonrası	56

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Vasküler anomalilerin sınıflandırılması (ISSVA sınıflaması).....	3
Tablo 2: İnfantil hemanjiyomların derinliğine göre sınıflandırılması.....	8
Tablo 3: PHACES sendromu diagnostik kriterler konsensusu	12
Tablo 4: Konjenital hemanjiyom ve infantil hemanjiyom arasındaki farklar	14
Tablo 5: İnfantil hemanjiyomlar ve vasküler malformasyonlar arası farklar.....	16
Tablo 6: İnfantil hemanjiyomlarda görüntüleme endikasyonları.....	27
Tablo 7: Hemanjiyomlarda boyut, anatomik yapı, kalınlık ve klinik davranışa göre risk sınıflaması	27
Tablo 8:Sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri.....	33
Tablo 9: İnfantil hemanjiyom risk sınıflaması	42
Tablo 10: Tek ve multipl infantil hemanjiyomların primer lezyon özelliklerine göre karşılaştırılması	49
Tablo 12: Tek başına propranolol ile steroidle kombine propranolol tedavilerinin karşılaştırılması	53
Tablo 13: İkinci basamak tedavisi olarak bevacizumab kullanılan hastaların özellikleri... 57	
Tablo 14: İkinci basamak tedavisi olarak cerrahi yöntemlere başvuru alan hastaların özellikleri	59
Tablo 15: Tedaviye %50'nin üzerinde ve %50 ve altında yanıt alınan grupların karşılaştırılması	61
Tablo 16: Tedavi yanıtının lezyon özelliklerine göre karşılaştırılması.....	62
Tablo 17: Rekürren hasta grubunun özelliklerinin rekürren olmayan grupla karşılaştırılması	64

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfantil hemanjiyomlar süt çocukluğu döneminin en sık karşılaşılan iyi huylu vasküler tümörleridir ¹. Çocukluk çağında sıklığı %1-10 arasında değişmektedir.²

En sık tutulum yeri baş ve boyundur. Kafkas ırkında, kızlarda, düşük doğum ağırlıklı ve prematüre bebeklerde görülme sıklığı artmıştır.³ İleri anne yaşı, çoğul gebelik, plasenta previa gibi plasenta anomalileri ve preeklampsi gibi durumlarda da infantil hemanjiyom sıklığının arttığına dair çalışmalar bulunmaktadır.⁴

Patogenez ile ilgili hipotezlerin ortak noktası hemanjiyomların endotelial hücre proliferasyonu ile büyüdüğü yönündedir. Anjiyojenik ve vaskülojenik faktörler bu proliferasyonu yönetmektedir.⁵

Genelde selim karakterde olup kozmetik deformiteye neden olsalar da bulunduğu yer ve karakterine göre beslenme ve solunum güçlüğü, görme bozuklukları, kalp yetmezliği, lezyon üzerinde ülser ve kanama gibi birçok komplikasyona neden olabilir.⁶

Klinik olarak sırasıyla hızlı büyüme (proliferasyon dönemi) ve sonrasında kendiliğinden gerileme (invölüsyon dönemi) dönemini, yağlı fibröz doku oluşumu izlemektedir. Hemanjiyomların büyük çoğunluğu tedavisiz izlenebilirken gelişen çeşitli komplikasyonlar nedeni ile tedavi başlanması gerekebilmektedir.¹

Tedavide kortikosteroidler iyi bir seçenek olsa da yan etkileri fazladır.⁷ İki bin sekiz yılında Leaute-Labreze ve ark. tarafından non-selektif bir beta bloker olan propranololün infantil hemanjiyom tedavisindeki etkisi gösterilmiştir ve bundan sonra propranolol tedavide ilk tercih olarak steroidlerin yerini almıştır.⁸ Bunların yanında kemoterapötikler ve spesifik anti-vasküler endotelial büyüme faktörü (anti-VEGF) ikinci basamak medikal tedaviler olarak kullanılmakta, gerekli durumlarda cerrahi yöntemlere, lazer ve embolizasyon tedavilerine başvurulmaktadır.⁵

Bu çalışmada Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı tarafından 2007-2017 yılları arasında izlenen infantil hemanjiyom tanılı ve tedavi alan hastaların klinik özellikleri, uygulanan tedavi yöntemleri ve tedaviyle ilgili özellikleri değerlendirilerek, tedavi yanıt oranlarını karşılaştırmak ve böylece infantil hemanjiyomların izleminde ve tedavisinde dikkat edilecek noktaları ortaya çıkarmak amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. İnfantil hemanjiyom tanımı

Çocukluk çağında görülen vasküler anomaliler; vasküler tümörler ve vasküler malformasyonlar olarak iki grupta incelenmektedir. En sık görülen vasküler tümör olan infantil hemanjiyomlar (İH) erken ve hızlı proliferasyon fazını, spontan ve yavaş involüsyonun izlediği, sıklıkla parlak kırmızı yüzeyel lezyon şeklinde görülmesiyle birlikte ciltte derin dermise ve iç organlara da yerleşebilen, oluşturduğu komplikasyonlar ve kalıcı deformite riski nedeniyle tedavi ihtiyacı olan iyi huylu kitlelerdir.^{1, 3, 5, 6, 9}

2.2. Vasküler anomalilerin sınıflandırılması

Bin dokuz yüz seksen iki yılından önce hemanjiyom terimi, lezyonun klinik özellikleri, gelişim öyküsü ve biyolojik kökeninden bağımsız olarak tüm vasküler oluşumlar için kullanılmaktaydı. Zamanla hemanjiyomlar; karakteristik olarak büyüme ve involüsyon fazına sahip olmasıyla, anormal yapılı arter, ven ve lenfatiklerin oluşturduğu vasküler malformasyonlardan ayrıldı.¹⁰

Vasküler anomaliler ile ilgili en kapsamlı sınıflama ISSVA (*International Society for the Study of Vascular Anomalies*) tarafından yapıldı ve en son 2014 yılında yenilendi. Vasküler anomaliler tümörler ve malformasyonlar olarak iki gruba; vasküler tümörler kendi içinde benign, lokal agresif/sınırdaki ve malign olmak üzere üç gruba; vasküler malformasyonlar da basit, kombine, diğer anomalilerin eşlik ettiği sendromlar ve büyük damar hastalıkları olarak dört gruba ayrıldı. Tablo 1 'de sınıflama özetlenmiştir.⁹

Tablo 1: Vasküler anomalilerin sınıflandırılması (ISSVA sınıflaması)⁹

Vasküler Tümörler			
Benign	Lokal agresif/sınırdı		Malign
İnfanıl hemanjiyom	Kaposiform hemanjiyoendotelyoma		Anjiyosarkom
Konjenital hemanjiyom (RICH, NICH, PICH)	Retiform hemanjiyoendotelyoma		Epiteloid hemanjiyoendotelyoma
Kümelenmiş (<i>tufted</i>) anjiyom	Papiller intralenfatik anjiyoendotelyoma (PILA)		Diğer
İğsi hücreli hemanjiyom	Kaposi sarkom		-
Epiteloid hemanjiyom	Diğer		-
Piyojenik granülom (lobüle kapiller hemanjiyom)	-		-
Diğer	-		-
Vasküler Malformasyonlar			
Basit	Kombine	Diğer anomalilerin eşlik ettiği sendromlar	Büyük damar hastalıkları
CM	CM+VM	Klippel-Trenaunay sendromu	-
LM	CM+LM	Parkes-Weber sendromu	Büyük çaplı lenfatiklerin aplazi, hipoplazi, ektazisi
VM	CM+AVM	Servelle-Martorell sendromu	Büyük çaplı venlerin aplazi, hipoplazi, ektazi
AVM	LM+VM	Sturge-Weber sendromu	Büyük çaplı arterlerin aplazi, hipoplazi ve ektazisi
Arteriovenöz fistül	CM+LM+AVM	Maffucci sendromu	-
Telenjiektazi	Diğer	Diğer	-

Kısaltmalar; RICH: hızlı gerileyen tip konjenital hemanjiyom, PICH: kısmen gerileyen tip konjenital hemanjiyom, NICH: gerilemeyen tip konjenital hemanjiyom, AVM: arteriovenöz malformasyon, CM: kapiller malformasyon, LM: lenfatik malformasyon, VM: venöz malformasyon

2.3. İnfantil hemanjiyomların özellikleri

2.3.1. Epidemiyoloji

İnfantil hemanjiyomlar genel popülasyonda % 4-5 sıklıkta görülürken, bu oran Kafkas ırkında %10'a kadar çıkmaktadır.¹¹

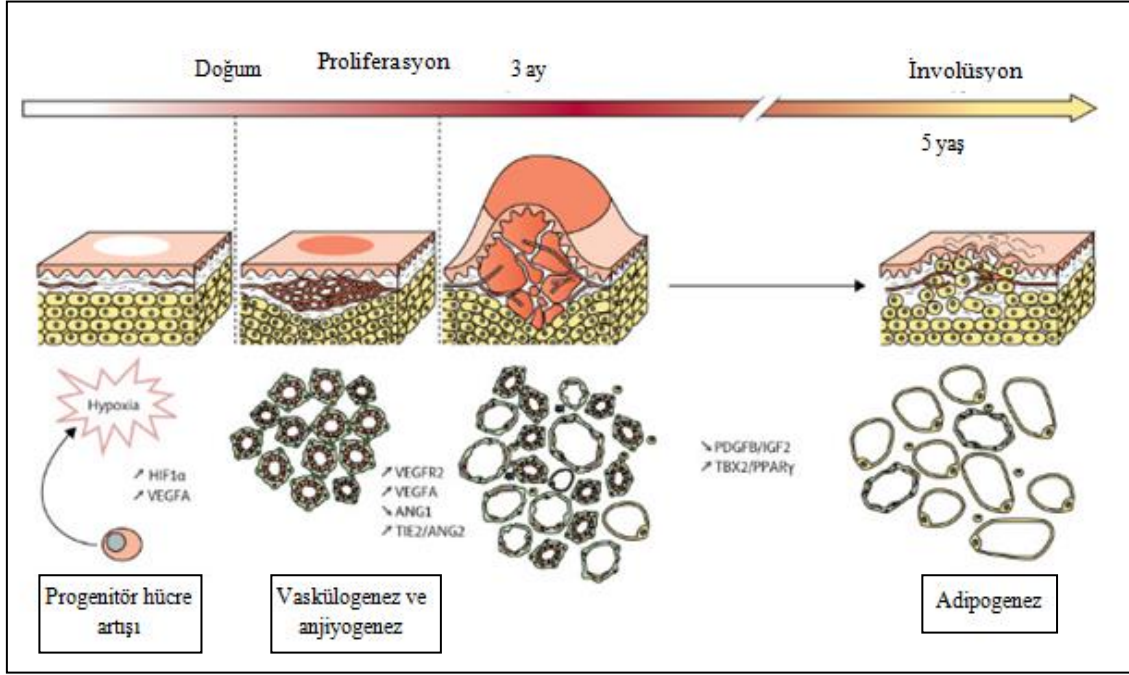
Beyaz ırkta ve kızlarda sıklık artmıştır.⁵ Kız: erkek oranı 3:1 ile 5:1 arasında değişirken en son çalışmalarda bu oran 1,4:1 ile 3:1 aralığına inmiştir.¹² Preterm infantlarda sıklığın artması ile birlikte en önemli risk faktörünün düşük doğum ağırlığı olduğu bilinmektedir. Özellikle 500 gr altındaki bebeklerde infantil hemanjiyom görülme sıklığının %25'e kadar çıktığı saptanmıştır.¹²

Hemanjiyom görülme olasılığını arttıran prenatal faktörler; ileri anne yaşı, multiparite, plasenta previa, preeklampsi ve hematoma, infarkt gibi plasental anomalilerdir. Plasental faktörlerin plasental hipoksiye neden olarak hemanjiyom riskini arttırdığı düşünülmektedir.¹² Amniyosentez ve maternal koryon villus örnekleme yapılması infantil hemanjiyom gelişimini arttırırken, bu işlemlerin transservikal yolla yapılması halinde risk oluşturmadığı bildirilmiştir.¹³

Genelde sporadik olarak ortaya çıksalar da genetik etkilerin infantil hemanjiyom oluşumunda rol oynadığına dair çalışmalar mevcuttur.¹⁴ İkiz eşlerinde hemanjiyom görülme sıklığında artışı gösteren çalışmalar buna örnektir.⁵

2.3.2. Patogenez

İnfantil hemanjiyomların patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır. Hücre kaynağını, intrinsek endotelial öncü hücrelerin (EPC) veya plasental kaynaklı anjiyoplastların oluşturduğu ve sonrasında intrinsek ve ekstrinsek faktörler aracılığıyla hemanjiyomun gelişimini tamamladığı düşünülmektedir. Anjiyojenik ve vaskülojenik faktörler intrinsek grubu oluştururken, ekstrinsek faktörler içerisinde doku hipoksisi ve yapısal anomaliler yer alır.¹² Hemanjiyomların gelişiminin bireysel farklılıklar göstermesi, infantil hemanjiyomların genetik predispozan faktörler, vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) reseptör disregülasyonu ve farklı çevresel ve lokal faktörlerin (anormal vaskülarizasyon, travma gibi) kombinasyonu sonucu oluştuğunu düşündürmektedir.¹⁵ Şekil 1'de hemanjiyomların doğal seyri özetlenmiştir.



Şekil 1: Hemanjiyomun doğal seyri¹⁵

Kısaltmalar;

HIF α : hipoksi ile indüklenen faktör alfa, VEGF: vasküler endotelial büyüme faktörü, VEGFR: vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü, ANG: anjiyopoetin, TIE: anjiyopoetin reseptörü, PDGF: trombosit kökenli büyüme faktörü, IGF: insülin benzeri büyüme faktörü, TBX: *T-box* transkripsiyon faktörü, PPAR: peroksizom proliferasyonunu aktive edici faktör

Proliferatif fazdaki hemanjiyomlar yüksek miktarda anjiyojenik faktörler salgılamaktadır. En önemlilerinden biri VEGF'dir. Vasküler endotelial büyüme faktörü; prekürsör hücrelerin hemanjiyom endotel hücrelerine dönüşümünde, hücrelerin çoğalması ve gelişiminde rol oynamaktadır.¹⁶

Renin anjiyotensin sisteminin de infantil hemanjiyomun gelişiminde etkileri olduğu düşünülmektedir. Anjiyotensin 2 normal şartlarda mezenkimal kök hücrelerden VEGF sekresyonunu indüklemektedir. Renin değerleri doğumla birlikte artar ve 1 yaş civarı, yaklaşık olarak hemanjiyomların gerileme evresinin başlangıç zamanına denk gelecek şekilde azalır. Anjiyotensin 2'nin azalmasıyla birlikte VEGF sekresyonunda azalma meydana gelir ve mezenkimal kök hücrelerin inhibisyonu ile adipoz doku oluşumu başlar. Infantil hemanjiyom tedavisinde kullanılan beta blokerler, renin ve dolayısıyla anjiyotensin 2 değerlerinde düşüşe neden olarak etki göstermektedir.¹⁷

Hemanjiyomların gerileme fazı kapiller lümenin fibrozisi ile karakterizedir. Gerileme fazındaki hemanjiyomlarda görülen mast hücrelerindeki ve doku metalloproteinaz aktivitesindeki artışın (yeni damar oluşumu inhibisyonu) ve “*basic*” fibroblast büyüme faktörünün (bFGF) azalmasının apoptozise yol açtığı düşünülmektedir.^{18,19}

2.3.2.1. Endotelial öncü hücre teorisi

Bu teoride; infantil hemanjiyomların endotelial öncü hücrelerin (EPC) klonal olarak artışı ile oluştuğu ortaya konmuştur.²⁰ Yapılan bir çalışmada infantil hemanjiyom örneklerinden alınan hemanjiyom kök hücreleri (HemSC) immünyetmezliği olan farede infantil hemanjiyom oluşturabilmiştir. İn vitro ortamda bu HemSC’ler ve kord kanı örneklerindeki EPC’ler benzer davranış gösterdiğinden EPC’lerin infantil hemanjiyom endotelial hücrelerinin öncülü olabileceği düşünülmüştür.²¹ Infantil hemanjiyomların bu hücrelerden köken alması plasental damarlar ile ortak olan özellikleri açıklamaktadır çünkü disregüle EPC’lerin birçok maternal ve fetal komorbid durum ile (preeklampsi, prematüre retinopatisi gibi) ilişkisi bulunmaktadır.¹² Hemanjiyom kök hücrelerinin adipojenik potansiyeli bulunmaktadır, bu da infantil hemanjiyomların gerileme fazında adipoz dokuya dönüşümünü açıklamaktadır.¹²

2.3.2.2. Plasental orjin teorisi

Bu teoride, prenatal olarak zarar gören plasentadan progenitor hücreler ayrılır ve fetal dolaşıma geçer.²² Plasenta, hemanjiyomun büyümesini inhibe edici antianjiyojenik faktörlerden fms benzeri tirozin kinaz (sFLT1) salgılamakta ve doğum sonrasında bu inhibitör faktörlerin azalması ile infantil hemanjiyom endotelial hücre proliferasyonu ile büyümeye başlamaktadır. Koryon villus örnekleme, plasenta previa ve preeklampsi ile hemanjiyom gelişim riskinin artması bu durumun klinik olarak göstergesidir.²³

Plasental dokuda bulunan moleküler markerlar; glukoz taşıyıcısı-1 (GLUT-1), Lewis Y antijeni, merosin, Fc-γ reseptör-IIb, indolamin 2,3 deoksijenaz ve tip 3 iyodotironin deiyodinazın infantil hemanjiyom yapısında da bulunması plasental orjin teorisini destekler.²²

2.3.2.3. Hipoksi teorisi

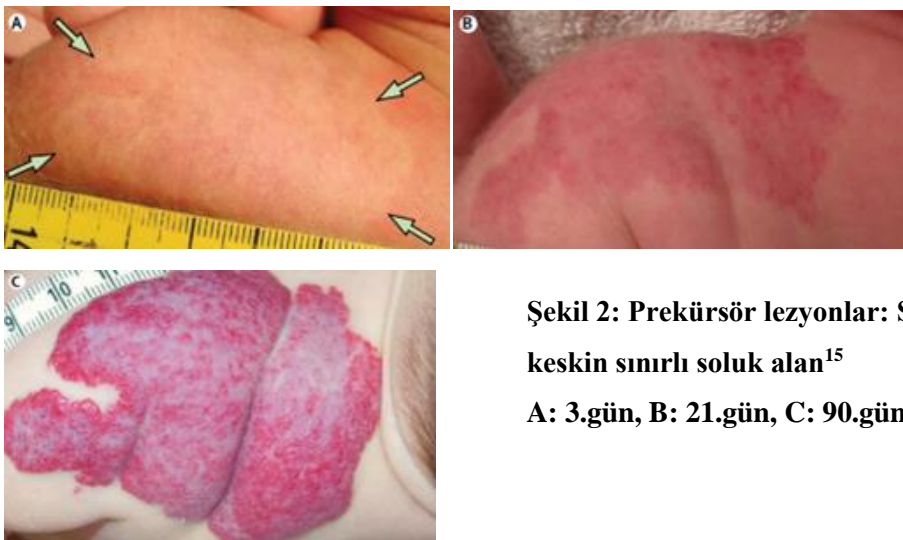
Hipoksi infantlarda belirgin bir vasküler yanıtı neden olur ve infantil hemanjiyomların gelişiminde önemli bir role sahiptir. İn utero hipoksi düşük doğum ağırlığı oluşturan en

önemli sebeplerdendir ve düşük doğum ağırlığı hemanjiyom için önemli risk faktörleri arasında bulunmaktadır. İnfantil hemanjiyomlar için marker olan GLUT-1 aynı zamanda hipoksi için önemli bir sensördür. Hipoksik kalmış umbilikal kordan elde edilen mezenkimal kök hücrelerde ve mezenkimal tümörlerin hipoksik bölgelerinde GLUT-1 ekspresyonu artmış görülmektedir.²⁴ Hipoksi ile tetiklenen ve endotelial hücrelerden salgılanan matris metalloproteinaz-9 (MMP-9), VEGF-A gibi faktörler proliferasyon fazındaki infantil hemanjiyomlu çocukların kanından izole edilmiştir. Bu faktörler progenitor hücrelerin iskemik dokuya göçünde önemlidir.¹² Klinik olarak infantil hemanjiyomun başlangıç lezyonunun soluk veya deride kan akımı azalmış bir bölgede başlaması bu teoriyi desteklemektedir.¹²

2.3.3. Klinik özellikler

İnfantil hemanjiyomlar genellikle yaşamın ilk 2-4. haftalarında fark edilirler, fakat yaklaşık %20'si doğumda mevcuttur. Lezyon başlangıçta soluk beyaz veya mavi-gri renkli makül veya papül şeklinde ortaya çıkar ve fark edilmeyebilir.²⁵ Bazen etrafı soluk telenjektazi olarak başlayabilir (Şekil 5).

Genellikle 3. ayda maksimum boyuta ulaşırlar da büyüme yaklaşık 6-9. aylara kadar devam eder. Ortalama 1 yıl süren proliferasyon fazından sonra involüsyon fazına giren hemanjiyomların %50'si 5 yaşında, %90'ı 9 yaşında regrese olur.^{25, 26} Derin hemanjiyomların büyüme evresi yüzeysel hemanjiyomlara göre daha uzun sürer.²⁷ Segmental lezyonların da proliferasyon fazları belirgin olarak daha uzundur, 10- 44 aya kadar uzayabilir ve daha uzun süreli tedavilere ihtiyaç duyarlar.¹²



**Şekil 2: Prekürsör lezyonlar: Sol omuzda keskin sınırlı soluk alan¹⁵
A: 3.gün, B: 21.gün, C: 90.gün**

İnvölüsyon fazının başladığına dair ilk işaretler genelde lezyonun merkezinden başlayan parlak kırmızıdan soluk kırmızı-gri renge dönüş ve kabarıklık dokunun yumuşamasıdır.²⁸ Hemanjiyomun gerileme fazı bittikten sonra deri tamamen normale dönebilir veya rezidü telenjektazi, hipopigmentasyon bırakabilir, lezyon yerinde skar veya yağlı fibröz doku oluşumu görülebilir.²⁵

İnfantil hemanjiyomlar en sık baş-boyun bölgesinde görülmekle birlikte derinin herhangi bir yerinde, mukozalarda veya iç organlarda da görülebilir.²⁵ Komplike olmadıkları sürece tek klinik bulgu kitledir, ağrı veya kanama gibi şikayetlere neden olmazlar.¹² İnfantil hemanjiyomlar klinik olarak, invazyon derinliği ve şekil özelliklerine göre iki farklı şekilde sınıflandırılabilir.³

Tablo 2: İnfantil hemanjiyomların derinliğine göre sınıflandırılması³

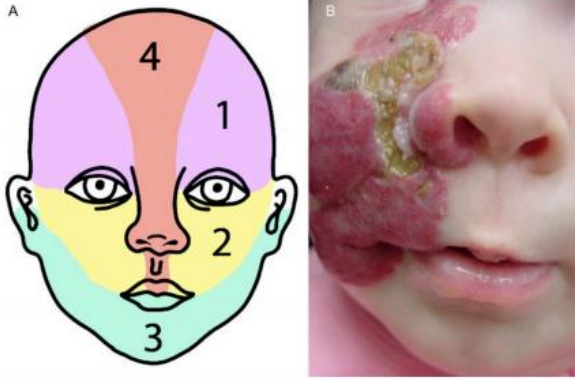
Tip	Klinik Görünüm	Lokalizasyon
Yüzeyel	Lobüle veya pürüzsüz yüzeyle papül, plak veya koyu kırmızı kitle	Yüzeyel dermis
Derin	Mavimsi veya deri renginde, bazen üzerinde yüzeyel telenjektaziler görülebilen kitle	Derin dermis Subkutan doku
Mikst	Yüzeyel komponent kitleye kırmızı rengini, derin komponent hacmini verir.	Derin Dermis Subkutan doku

Yüzeyel hemanjiyomlar, daha önceki adıyla çilek hemanjiyomlar, parlak kırmızı yüzeyle, fark edilmeyen çok küçük subkutanöz komponenti bulunabilen kitlelerdir (Şekil 3A). Derin hemanjiyomlar, daha önceki adıyla kavernoöz hemanjiyomlar, deri renginde, mavimsi renkte veya üzerinde telenjektazi bulunabilen subkutan dokuya invazyonu olan kitlelerdir (Şekil 3B) . Mikst tip her iki komponenti de içerir (Şekil 3C).¹² Vakaların yarısından fazlası yüzeyel tipte görülmektedir.²⁵



Şekil 3: İnfantil hemanjiyom tipleri A:Yüzeysel hemanjiyom, B: Derin hemanjiyom, C: Mikst hemanjiyom¹⁸

Anatomik şekle bağlı diğer sınıflamada hemanjiyomlar fokal, segmental, multifokal ve ara form olarak isimlendirilir.²⁹ İnfantil hemanjiyomlar %67 oranla en sık fokal tipte görülürken, %13 segmental, %16 ara form, %4 multifokal olarak görülmektedir.¹² Fokal hemanjiyomlar tek bir noktada lokalizeyken, segmental hemanjiyomlar embriyjenik nöroektodermal kökenli kodlanmış alanlarda yer alır, daha geniş yer kaplar. Yüzde yerleşimli segmental infantil hemanjiyomlar buldukları alana göre özel olarak isimlendirilirler (Şekil 4).³⁰



Şekil 4: A:Segmental infantil hemanjiyoların yüzdeki yerleşim alanları; segment 1 frontotemporal, segment 2 maksiller, segment 3 mandibuler, segment 4 frontonazal olarak isimlendirilir. B: Maksiller yayılımı olan ülsere segmental infantil hemanjiyom³⁰

2.3.4. İnfantil hemanjiyomlar ile ilişkili sendromlar

Segmental hemanjiyomların bir kısmı konjenital anomaliler ile birlikte görülebilir. Fasiyal büyük segmental hemanjiyomlar PHACES sendromu ile ilişkili olup, lumbosakral

veya anogenital bölgedeki büyük segmental lezyonlar LUMBAL ve PELVIC sendrom ile ilişkili olabilir.¹⁷

2.3.4.1. PHACES sendromu

Büyük fasiyal segmental hemanjiyomların bir kısmı sistemik anomaliler ile birlikte olduğunda PHACES sendromu olarak adlandırılır. İsmi mevcut anomalilerin baş harflerinden oluşturulmuştur. Bu anomaliler; posterior fossa anomalileri, hemanjiyom, arteriyel lezyon, kardiyak anomaliler, göz anomalileri, sternal kleft veya supraumbilikal rafedir.³¹

Sendromu oluşturan anomaliler ve aralarındaki ilişki, PHACES sendromunun muhtemelen 1. trimesterde erken vaskularizasyon dönemindeki sorunlar nedeniyle oluşan konjenital bir vaskülopati olduğunu ortaya koymaktadır.¹²

PHACES sendromuna eşlik eden hemanjiyom; büyük, segmental ve genellikle yüzeydendir, sıklıkla yüz yerleşimi ile birlikte kafa derisi ve boyuna da yerleşebilir. Büyük segmental fasiyal hemanjiyomu olan hastalarda PHACES sendromu görülme sıklığı %20-31 arasındadır.³² Hemanjiyomun büyük boyutlu olması, birden fazla segmenti tutması, lezyonun segment 1 veya 3'te bulunması riski artırır.^{12,33}



Şekil 5: A: PHACES sendromlu hastada frontotemporal segmentte infantil hemanjiyom B: Sternal kleft³³

Nonsendromik infantil hemanjiyomların (İH) aksine PHACES sendromuna eşlik eden İH; tekil doğumlarda, term ve normal doğum ağırlıklı bebeklerde daha sık görülür.^{12,17} Kızlarda görülme sıklığı daha fazladır.¹⁷ Çok nadir bir sendrom değildir, hatta Sturge Weber sendromundan daha sık görülmektedir. Bazen segmental hemanjiyomun görüntüsü Sturge Weber sendromunda görülen karakteristik porto şarabı lekesi ile karıştırılabilir.¹²

İki bin dokuz yılında PHACES sendromu kriterleri için bir konsensus oluşturulmuştur. Bu konsensusa göre PHACES sendromu ve muhtemel PHACES sendromu olarak iki durum belirlenmiş ve tanı kriterleri belirlenmiştir (Tablo5). Bu kriterlere göre 5cm'den büyük hemanjiyoma eşlik eden 1 major veya 2 minör kriter varlığında PHACES sendromu tanısı konmaktadır. Aşağıda verilen birliktelik durumları ise muhtemel PHACES sendromu olarak adlandırılmaktadır.³⁴

- 5cm'den büyük fasiyal hemanjiyom ve 1 minor kriter birlikteliği
- Boyun yerleşimli hemanjiyom ve 1 major kriter veya 2 minor kriter birlikteliği
- Hemanjiyom olmadan 2 major kriter varlığı

Hemanjiyoma en sık %90 oranla serebrovasküler anomaliler, sonrasında %67 oranla kardiyak anomaliler ve %52 oranla yapısal beyin anomalileri eşlik eder.³⁵

Tablo 3: PHACES sendromu diagnostik kriterler konsensusu³⁴

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

2.3.4.2. LUMBAR sendrom

LUMBAR sendrom, PHACES sendromun alt vücut yarımındaki varyantı olarak düşünülebilir. Sendromdaki İH daima segmental karakterdedir, lumbosakral veya anogenital bölgede bulunur.¹²

LUMBAR sendromun komponentleri; alt gövde yerleşimli infantil hemanjiyom, kutanöz defektler, ürogenital anomaliler, ülser, myelopati, kemik deformitesi, anorektal malformasyon, arteriyel anomaliler ve renal anomaliler olarak sayılabilir. Myelopati en sık eşlik eden ekstrakutanöz anomalidir.^{12,16}

PHACES ve LUMBAR sendrom dışında eşdeğer özellikler taşıyan iki sendrom daha tanımlanmıştır. Bunlardan biri olan SACRAL sendromda lumbosakral hemanjiyom ile birlikte spinal disrafizm, anogenital anomaliler, kutanöz anomaliler, renal ve ürolojik anomaliler görülür. PELVIS sendromda ise perineal hemanjiyoma; dış genital yapı anomalileri, lipomeningomyelosel, imperfore anüs ve skin tag eşlik eder.^{12,17}

2.4. İnfantil hemanjiyom dışı vasküler anomaliler ve ayırıcı tanı

2.4.1. Vasküler tümörlerin klinik özellikleri

Vasküler tümörler; kan damarları veya diğer vasküler yapıların neoplazmidir, endotelial hücre proliferasyonu belirgin özellikleridir.³⁶ İnfantil hemanjiyomların GLUT-1 pozitif olmasının aksine diğer vasküler tümörler GLUT-1 eksprese etmezler.³⁷

2.4.1.1. Konjenital hemanjiyomlar

Konjenital hemanjiyomlar 2000 yılından önce infantil hemanjiyomlar altında sınıflandırılırken şimdi hem mikroskopik olarak hem de davranış olarak infantil hemanjiyomlardan çok farklı olduğu bilinmektedir. Tablo 4'te bu farklar özetlenmiştir.³⁸

İnfantil hemanjiyomların doğumda küçük bir başlangıç lezyonu olabilirken, konjenital hemanjiyomlar doğumda tamamıyla oluşmuşlardır, hatta prenatal ultrasonda görülebilir.³⁹ Kızlarda ve erkeklerde eşit oranda görülür, sıklıkla baş, boyun ve ekstremitelerde yerleşir.⁴⁰

Tablo 4: Konjenital hemanjiyom ve infantil hemanjiyom arasındaki farklar³⁸

Konjenital hemanjiyom	İnfantil hemanjiyom
Nadir (%30)	Sık (%70)
Doğumda mevcut	Yaşamın 2-8 haftasında belirginleşir
Büyümesi doğumda tamamlanmıştır veya çocuğun büyümesiyle orantılı olarak büyür	6-12 aya kadar hızla büyür
Hızla geriler (12-18 ay) veya hiç gerilemez	Yavaş geriler (5-9 yaş)
GLUT-1 negatif	GLUT-1 pozitif

Konjenital hemanjiyomlar; hızlı gerileyen tip (RICH), gerilemeyen tip (NICH), kısmen gerileyen tip (PICH) olmak üzere 3 gruba ayrılır. Hızlı gerileyen tip (RICH) genellikle yaşamın ilk 6-14 ayında kendiliğinden geriler, NICH hasta ile orantılı olarak büyür, gerilemez.⁴¹

Konjenital hemanjiyomlar infantil hemanjiyonlar gibi propranolol tedavisine yanıt vermezler, tedavide cerrahi girişim ve embolizasyon kullanılabilir.³⁹

2.4.1.2. Pyojenik granülom (lobüle kapiller hemanjiyom)

Pyojenik granülom % 1-10 sıklıkta görülen, kapiller proliferasyon ve nötrofilik infiltrasyonun oluşturduğu vasküler tümörlerdir. Genellikle 1-10 mm boyutlarında olan, ekzofitik görünümlü bu vasküler papüller, minör travma sonrası sıklıkla kanamaya eğilimlidirler. Özellikle el, alt dudak ve gingivaya yerleşirler. Cerrahi çıkarım, embolizasyon ve skleroterapi gibi yöntemlerle tedavi edilebilirler.¹⁵

2.4.1.3. Kaposiform hemanjiyoendotelyoma

Kaposiform hemanjiyoendotelyoma nadir görülen, GLUT-1 negatif, doğumda veya hemen sonrasında farkedilen, lokal agresif karakterli bir vasküler tümördür. Yapısı vasküler ve lenfatik damarlardan oluşur. Sıklıkla gövde, ekstremitelerde, baş, boyun ve retroperitoneal bölgeye yerleşirler. Uzak metastaz beklenmez. Kasabach Merritt sendromuna neden olabilirler. Görüntüleme yöntemleri kullanılarak saptanan büyük boyutları ve infiltrasyon varlığı diğer vasküler tümörlerden ayırımında kullanılır.¹⁰

2.4.1.4. Anjiyosarkom

Anjiyosarkomlar nadir görülen, agresif karakterli, kötü prognozlu vasküler tümörlerdir. Sıklıkla karaciğere yerleşen ve ortalama 3,5 yaşta ve kızlarda daha sık görülen bu tümör GLUT-1 eksprese etmez. Manyetik rezonans (MR) kesitlerinde heterojen yapıları ve kuvvetli kontrast tutulumu dikkat çeker.¹⁰

2.4.2.Vasküler malformasyonların klinik özellikleri

Vasküler malformasyonlar; anormal kan damarlarının oluşturduğu lezyonlardır, endotelial proliferasyon beklenmez, statik lezyonlardır veya minimal büyüme gösterirler.⁴² İnfantil hemanjiyomlar ile vasküler malformasyonlar arasındaki farklar Tablo 5'te özetlenmiştir.³⁷

Vasküler malformasyonların akım hızı düşük veya yüksek olabilir. Düşük akım hızlı lezyonlar kapiller, venöz ve lenfatik yapıları içerirken, yüksek akım hızlı lezyonlarda mutlaka arteriyel komponent bulunur.³⁷

Tablo 5: İnfantil hemanjiyomlar ve vasküler malformasyonlar arası farklar⁴³

Özellik	İnfantil hemanjiyom	Vasküler malformasyon
Başlangıç yaşı	Yaşamın 2-8 haftalarında gelişir	Doğumda mevcuttur (klinik olarak fark edilmeyebilir)
Cinsiyet	Kızlarda daha sık	Kız ve erkeklerde eşit oranda
Lezyonun gelişim özellikleri	6-12 aya kadar hızlı büyüme sonrasında yavaş involüsyon	Hastanın büyümesiyle korele büyüme, involüsyona uğramaz
Tetikleyici faktörler	Yok	Travma, hormonal değişiklikler
Fizik muayene bulguları	Üfürüm, tril, pulsasyon yoktur	Üfürüm, tril, pulsasyon vardır
Tanı	Klinik öykü, fizik muayene ve MR anjiyografi, dopler USG	Vasküler görüntüleme yöntemleri: MR anjiyografi, dopler USG, anjiyografi
Hücrel değişiklikler	-Endotelial hücre proliferasyonunda artış -Mast hücre sayısında artış -Kalın bazal membran	-Normal sayıda endotelial hücre -Normal sayıda mast hücresi -Normal bazal membran
İmmünohistolojik değişiklikler	GLUT-1 pozitif Prolifereyon dönemi: PCNA +++, VEGF+++, bFGF +++, kollejenaz IV+++, ürokinaz++, TIMP-1- ve LYVE-1/CD31+++ İnvolüsyon dönemi: PCNA -, VEGF+, bFGF++, kollejenaz IV-, ürokinaz++, TIMP-1+++ ve LYVE-1/CD31-	GLUT-1 negatif Nadir saptanan: PCNA, VEGF, bFGF, ürokinaz Farklı boyanma: TIMP-1 Negatif boyanma: Kollejenaz-IV

2.4.2.1. Kapiller malformasyonlar

2.4.2.1.1. Basit nevüs (Salmon lekesi)

Çocukluk çağının en sık görülen vasküler anomalisi olan Salmon lekesi zayıf geçirgen bir kapiller anomalidir. Pembe-kırmızı renkli ve yüzeysel olan bu lezyonlar sıklıkla alında, kafa derisinde, üst göz kapaklarında, ensede ve sırtta yerleşim gösterirler (Şekil 6). İnternal basıncın arttığı ağlama, defekasyon, kasılma gibi durumlarda lezyonda mevcut olan kızarıklık daha da belirginleşir. 1-2 yaş civarı hastaların %95'inde lezyonun rengi solduğundan tedavi gerektirmezler.¹⁰

2.4.2.1.2. Kutanöz kapiller malformasyon (porto şarabı lekesi)

Porto şarabı lekesi; yüzeysel yerleşimi ve pembe-koyu kırmızı rengiyle vücudun farklı bölgelerinde tek taraflı görülür, orta hattı geçmez (Şekil 7). İzole kutanöz lezyon olarak görülebilmesiyle birlikte özellikle trigeminal sinir hattında yerleşim Sturge Weber sendromu ile birlikteliği düşündürür. Zamanla renginde koyulaşma ve deride kalınlaşma görülebilen, gerilemeyen bu lezyonların tedavisinde lazer kullanılabilir.¹⁰



Şekil 6: Salmon lekesi¹⁰

Şekil 7: Porto şarabı lekesi¹⁰

2.4.2.2. Lenfatik malformasyonlar

Lenfatik malformasyonlar; genişlemiş lenfatik damarlardan oluşan konjenital bir anomalidir. İçleri protein yapıda sıvı ile dolu olan bu anormal lenfatik damarlar genellikle normal lenfatik damar ağı ile bağlantılı değildir.³⁶

Lenfatik malformasyonlar yumuşak yapıda, nonpulsatil, üzeri normal deri ile örtülü kitleler oluştururlar. Nadiren prenatal olarak tanı alabilseler de sıklıkla doğumda veya erken çocukluk çağında saptanırlar. Sıklıkla baş, boyun, gövde ve ekstremitelerde yerleşirler.³⁶

2.4.2.3. Venöz malformasyonlar

Venöz malformasyonlar doğumda mevcuttur fakat her zaman gelişimi tamamen bitmemiştir. Bir kısmı, özellikle puberte ve gebelik gibi somatik büyümenin arttığı dönemlerde büyüme evresine girerler. Küçük yüzeysel lezyonlar veya yumuşak doku infiltrasyonunun eşlik ettiği daha büyük lezyonlar gibi farklı şekillerde görülebilirler. Yumuşak yapıda olan bu lezyonlar arteriyovenöz malformasyonlardan farklı olarak nonpulsatildir ve muayenede üfürüm duyulmaz. Açık maviden koyu mora değişen renkleriyle telenjektazi, varis ve ekimoz ile karışabilir. Valsalva manevrası, turnike veya ağlama ile boyutlarında artış olabilir. Genellikle hasta başvuruları kitle ve ağrı (kitle içinde oluşan tromboza bağlı olarak) nedeniyle olur.³⁶

2.4.2.4. Arteriyovenöz malformasyonlar

Arteriyovenöz malformasyonlar normal kapiller ağ ile ilişkisi olmayan bir grup displastik arterin, venlere direne olması veya onlarla şant oluşturması sonucu meydana gelir. Arteriyovenöz malformasyonların yaklaşık %40'ı doğumda saptanır ve genellikle ekstremiteler ve kalçada yerleşim gösterirler. İnfant dönemi ve çocukluk çağına genellikle latent fazda kalan bu lezyonlar adolesan dönem ile birlikte üzerinde tril alınabilen, üfürüm duyulabilen, sıcak, pembe deri lezyonu şeklinde belirmeye başlar. Daha sonra ülserasyon, ağrı, kanama ve iskemi gibi deri özellikleri ortaya çıkar. Pubertedeki hormonal değişiklikler ve lokal travma büyüme tetikler.³⁶

2.4.3. Vasküler anomalilerin radyolojik özellikleri

Vasküler anomalilerin ayırıcı tanısında görüntüleme ilk seçilecek yöntem ultrasonografi (USG) ve Doppler USG olup en iyi görüntüleme yöntemi manyetik rezonans görüntüleme (MRG)'dir. Bilgisayarlı tomografi (BT)'nin vasküler anomalilerin tanısındaki yeri BT anjiyografi uygulaması ile sınırlıdır. İntralezyonel anjiyografi ve dijital substraksiyon anjiyografi özellikle girişimsel tedavi yapılacak venöz malformasyon ve arteriyovenöz malformasyonlu hastalarda tercih edilmektedir.

Direkt grafi venöz malformasyonda görülen flebolitleri ve eşlik eden kemik patolojilerini göstermekte faydalıdır.⁴⁴

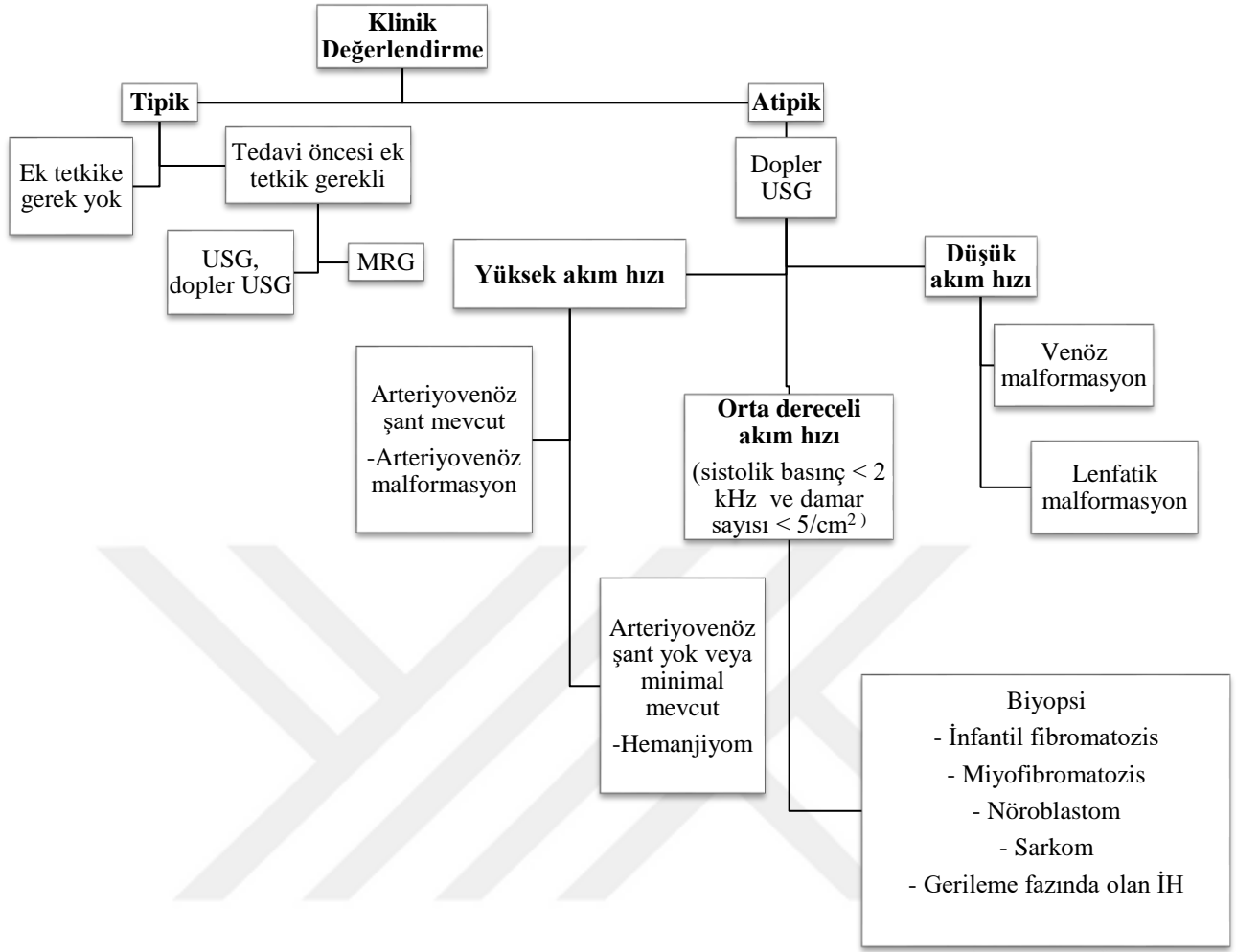
Hemanjiyomlarda genellikle görüntülemeye gerek kalmadan tanı konur. Fakat tanıda şüphede kalındığı durumlarda görüntüleme endikasyonu oluşur. Hemanjiyomların tanısına yönelik görüntüleme yöntemlerinin verileri doğrultusunda oluşturulan algoritma Şekil 8'de

görülmektedir.³⁶ Hemanjiyomlar, USG’de düzgün konturlu, homojen, solid kitle olarak izlenir. Doppler USG’de özellikle proliferatif fazda daha belirgin olmak üzere arteriyel ve venöz kanlanma saptanır. Arteriyel kanlanma düşük dirençlidir. Probu bastırmakla venöz malformasyonda olduğu gibi lezyonda kompresyon izlenmez. Bilgisayarlı tomografi ve MRG’de diffüz yoğun kontrast tutan kitle izlenir. Kitle T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde hiperintens özelliktedir. Kitle içinde T2A görüntülerde hipointens sinyal kaybı (*flow void*) izlenir.⁴⁴

Konjenital hemanjiyomların radyolojik özellikleri infantil hemanjiyomlar ile benzerdir, farklı olarak NICH ve RICH’larda değişen oranlarda heterojenite ve kalsifikasyon görülebilir.³⁷

Venöz malformasyonlarda direkt grafide flebolitler karakteristik olarak düzgün konturlu, santrali radyolusen nodüler opasiteler şeklinde izlenir. Ultrasonografide anekoik kistik yapılar izlenir. Doppler USG ile içlerinde yavaş venöz akım alınabilir veya alınmayabilir. Proba bastırıldığında kompresyon izlenir. Manyetik rezonans görüntülemesinde T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde hiperintens özellikte lobüle konturlu kistik yapılar izlenir. T2A görüntülerdeki sinyal artışı hemanjiyomlarda görülenden daha yüksektir. Kontrast madde enjeksiyonu sonrası genellikle kontrast madde tutulumu gözlenir.

Lenfatik malformasyonlar kistik olduğu zaman USG’de anekoik olarak izlenir. Sıvı seviyeleri lezyon içerisine kanamaya bağlı olarak sık görülür ve USG’de seviye veren farklı ekojenitelerde içerik gözlenebilir. Doppler USG’de kanlanma beklenmez. Manyetik rezonans görüntülemesinde T1A görüntülerde hipointens, T2A görüntülerde hiperintens olarak izlenir. Durağan akıma bağlı olarak T2A sinyal intensitesi belirgin yüksektir. Kanamaya bağlı T1A hiperintens görünüm ve sıvı-sıvı seviyesi MRG’de gözlenebilir. Normalde kontrastlanma beklenmez. Kontrastlanma sadece çevreseldir veya septalarda görülür; buna bağlı olarak ortaya çıkan halkasal kontrastlanma tipiktir (*ring arc*). Ancak mikrokistik tipinde kontrastlanma gözlenebilir ve ayırıcı tanıda karışıklığa yol açabilir. Bununla birlikte çoğu lenfatik malformasyon kontrast tutmaz ve bu venöz malformasyon ve hemanjiyomlardan ayırıcı en belirleyici özelliktir.³⁶



Şekil 8: Hemanjiyomlar ve vasküler malformasyonlar – radyolojik veriler klavuzluğunda tanısal yaklaşım³⁶

Arteriyovenöz malformasyonların radyolojik özellikleri; dopler USG’de arteriyelize venöz akım, BT ve MR anjiyografide erken arteriyel fazda venöz akım varlığıdır. Manyetik rezonans görüntüleme dilate vasküler kanallar izlenir. Anormal vasküler yapılar T2A görüntülerde hipointens “*flow void*”ler ve gradient eko görüntülerde hiperintens noktasal odaklar şeklinde kolaylıkla izlenir. Tipik olarak yumuşak doku kitlesi olmaz; ancak lezyon çevresindeki yumuşak doku sinyal değişiklikleri ve kontrast tutulumu kitle benzeri bir görünüm verebilir.⁴⁴

2.5. İnfantil hemanjiyomların neden olduğu komplikasyonlar

İnfantil hemanjiyom vakalarının yaklaşık dörtte birinde komplikasyon gelişmektedir.³⁵ Yerleşim yerlerine göre fonksiyonlarda kısıtlamaya veya hayatı tehdit eden durumlara

neden olabilirler. Komplikasyonların büyük kısmını ülserasyonlar oluşturmaktadır. Bunların dışında kanama, görme sorunları, konjestif kalp yetmezliği ve hava yolu obstrüksiyonları görülebilir.^{35,45} Komplikasyon oluşumu morfolojik tip, boyut ve anatomik lokalizasyon ile yakından ilgilidir. Segmental ve büyük boyutlu lezyonlar ile, baş-boyun yerleşimli infantil hemanjiyomlar komplikasyon gelişimine daha açıktır.¹²

Fokal İH'lar buldukları bölgeye direkt etkileri ve vital organlara yakınlıkları ile komplikasyonlara neden olur. Perioküler yerleşimliler, astigmatizm ve ambliyopiye, burun ve kulakta yerleşenler anatomik deformasyon ve kıkırdak destrüksiyonuna, dudakta yerleşenler anatomik deformasyon ve ülserasyonlara, hava yolunda yerleşenler obstrüksiyona, anogenital bölgeye yerleşenler ise ülserasyona neden olabilir.¹²

2.5.1. Ülserasyon

İnfantil hemanjiyomlarda en sık görülen komplikasyon ülserasyondur, sıklığı %10 ile %30 arasında değişmektedir. Hızlı büyüyen hemanjiyomlarda görülen kan akımı yetersizliği ve buna bağlı oluşan doku hipoksisi ve dermal fibrozisin ülserasyon oluşumuna neden olduğu düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada ülserasyonun en sık görüldüğü zamanın 4. ay yani İH'un proliferatif fazı olduğunun gösterilmesi bu hipotezi doğrulamaktadır.³² Ülserasyonun erken fazında oluşan beyaz renk değişikliği dermal fibrozisin göstergesidir ve uyarıcı bir işaret olarak kullanılabilir.¹²

Ülserasyon sıklıkla; büyük boyut, mikst morfolojik tip, segmental tip ile ilişkili olup, alt dudak, boyun ve anogenital bölgede yerleşenlerde daha sık görülmektedir.³² Yapılan bir çalışmada tüm ülsere hemanjiyomların üçte biri anogenital bölgede bulunmuştur.⁴⁶ Ülserasyonlar ağrı, kanama ve sekonder enfeksiyonlara neden olabilir, genellikle skar bırakarak iyileşirler.¹²

2.5.2. Kanama

İnfantil hemanjiyomlar yapısı gereği kanamaya yatkın bir kitle gibi görünse de kanama nadir olarak görülür, çoğu da ülsere lezyonlar üzerinde olur. Nonülsere lezyonlar üzerindeki kanama baskı ile çabuk kontrol altına alınabilir ve daha çok sürtünme veya tırnak çarpması gibi minör travmalar ile meydana gelir.¹² Yapılan büyük bir çalışmada ülsere hemanjiyomların %41'inde kanama görülmüş fakat yalnızca %2'sinde kan transfüzyonu gerektiren ciddi kanama görülmüştür.⁴⁷

2.5.3. Solunum sistemi sorunları

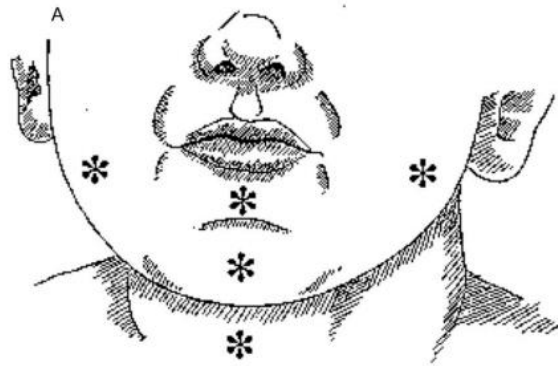
Havayolu hemanjiyomları sıklıkla subglottis, oral kavite, orofarinks, hipofarinks, larinks ve üst trakeada görülür. Bifazik stridor ve krup benzeri ağlama genellikle ilk semptom olarak ortaya çıkar ve hemanjiyomun proliferasyon fazına denk gelecek şekilde yaşamın ilk 6-12.haftalarında başlar.⁴⁸ Kitlenin boyutlarına göre hava yolunda daha ciddi tıkanıklıklara neden olabilir.⁴⁶

Hemanjiyomlar izole olarak havayolunda görülebilirler veya yüzeysel infantil hemanjiyomlara eşlik edebilirler. Havayolu hemanjiyomu eşlik etme riski yüksek olan 5 bölge tanımlanmış ve bu bölgelerin tümü sakal dağılım alanı olarak adlandırılmıştır. Bu bölgeler sol preaurikuler alan, sağ preaurikuler alan, çene, alt dudak ve ön boyundur (Şekil 9 ve 10).¹² Özellikle bu bölgelerden 4 ve daha fazlasının tutulumu %63 sıklıkta kutanöz hemanjiyoma havayolu hemanjiyomunun eşlik edeceğini göstermektedir.⁴⁹

Fasiyal segmental İH'larda, özellikle mandibular tutulum olanlarda, havayolu hemanjiyomu eşlik etme riski artmıştır.⁴⁸



Şekil 9: Sakal dağılım alanında bulunan infantil hemanjiyom, subglottik hemanjiyom ile birlikte¹²



Şekil 10: Sakal dağılım alanı¹²

2.5.4. Konjestif kalp yetmezliği

Sıklığı fazla olmamakla birlikte; dev hemanjiyomların içerisindeki yüksek kan akım hızına bağlı oluşan arteriyovenöz şantlar nedeni ile konjestif kalp yetmezliği oluşabilir. Daha çok dev kutanöz infantil hemanjiyomlarda, konjenital hemanjiyomların RICH tipinde

ve difüz veya multifokal karaciğer hemanjiyomlarında görülmektedir. Etkilenmiş infantlarda beslenme güçlüğü, büyüme geriliği, hepatomegali gibi kalp yetmezliği semptomları görülebilir.¹²

2.5.5. Oküler komplikasyonlar

Perioküler bölgede bulunan İH'lar ptozis, strabismus, anizometri, astigmatizm ve ambliyopiye neden olabilir. Hemanjiyomlar 1cm'den büyükse, nazal bölge yerleşimli ise, ptozise neden olmuş, göz kapağı deformasyonu oluşturmuş veya göz küresini itmiş ise ambliyopi oluşturma riski artmıştır.¹²

2.5.6. Hipotiroidizm

Hipotiroidi tablosu karaciğerin difüz lezyonları ile ilgilidir.¹³ Bu tablo; hemanjiyomdan tip 3 iyodotironin deiyodinaz enzimi salgılanmasına ve bunun sonucu olarak T3'ün inaktif formu olan rT3'e dönüşümünün artmasına bağlıdır. Aktif formda olan tiroid hormonlarının azalmasına bağlı olarak oluşan hipotiroidi ancak yüksek doz tiroid hormon tedavisine cevap verir.⁵⁰

2.5.7. Kasabach-Merritt sendromu

İlk kez 1940'da radyolog Kasabach ve pediatri uzmanı Merritt tarafından çok büyük kapiller hemanjiyomu olan bir bebekte trombositopeni tanımlanmıştır. Daha sonra trombositopeni ve hemanjiyom birlikteliği Kasabach-Merritt sendromu (KMS) olarak isimlendirilmiştir.⁵¹

Kasabach-Merritt sendromu dev hemanjiyom ile birlikte trombositopeni, mikroanjiyopatik hemolitik anemi ve tüketim koagülopatisi ile karakterize, yaşamı tehdit edici kanamalar ile giden bir durumdur.⁵² Bu tüketim koagülopatisi hemanjiyom içindeki endotel defektine bağlı trombosit aktivasyonuna, trombositlerin fibrinle tromboz oluşturmaya ve koagülasyon faktörlerinin harcanmasına bağlı olarak azalmasına bağlıdır.⁵¹ Daha çok infant dönemde görülen bu fenomen klasik tip İH'dan çok kümelenmiş (*tufted*) anjiyoma ve kaposiform hemanjiyoendotelyoma hastalarında daha sık görülmektedir.⁵³ En sık üst ekstremitelerde, gövde ve retroperitoneal yerleşimli hemanjiyomlar ile bildirilmiştir. Lezyonlar genellikle tektir ve hızlı büyüme paterni göstermektedir.⁵¹ Mortalitesi %20- 30 arasındadır.⁵⁰

2.6. Özel yerleşimli infantil hemanjiyomlar

2.6.1. Periokuler infantil hemanjiyomlar

İnfantil hemanjiyom vakalarının yaklaşık %12-24'ü periokuler lezyonlar olup, göz kapağında, ektrakonal (kemik orbita arkasında fakat ekstraokuler kasların dışında) veya intrakonal bölgede (ekstraokuler kasların arasında) yerleşebilirler (Şekil 11).⁵⁴ Periokuler infantil hemanjiyomlar yerleşim yerine göre göz küresine baskı yaparak, görme alanını engelleyerek veya retrobulber mesafeyi doldurarak; kırma kusurları, ambliyopi, strabismus ve görme kaybı gibi komplikasyonlar oluştururlar.¹² Derin yerleşimliler ekzoftalmusa neden olabilir. Üst göz kapağında bulunan özellikle 1cm üzerindeki İH 'lar ptozis, proptozis veya şaşılığa neden olabilir.⁵⁵

Perioküler İH'ların en korkulan ve en sık komplikasyonu ambliyopidir. Tedavi almamış periokuler İH'larda görme kaybına ve kırma kusurlarına bağlı olarak %43-60 oranında ambliyopi gelişmektedir.¹²

Derin ve mikst tüm lezyonlar ile 1cm'nin üzerindeki yüzeysel lezyonların varlığında göz hekimi ile birlikte vakanın takibi önerilmektedir.⁵⁵



Şekil 11: A: Üst göz kapağı yerleşimli infantil hemanjiyom, B: Ptozise neden olmuş periokuler infantil hemanjiyom⁵⁵

2.6.2. Burun ve dudak yerleşimli infantil hemanjiyomlar

Nazal yerleşimli İH'lar burnun santral lokalizasyonu nedeni ile daha fazla kozmetik soruna neden olurlar ve bu nedenle konservatif yaklaşımdansa erken tedavi birçok yayında daha ön planda gelmektedir.¹² Bu lezyonlar proliferatif fazda kıkırdak dokuya doğru yayılıp 'Cyrano' burun deformitesine neden olabilir.⁴⁸

Dudaktaki lezyonlar özellikle yeri ve büyüklüğüne bağlı olarak fonksiyon kaybı ve şekil bozukluğuna veya beslenme güçlüğüne neden olabilir.⁴⁸ Ülserasyon ve skar gelişme riski özellikle alt dudak yerleşiminde armıştır.⁵⁶

2.6.3. Hepatik infantil hemanjiyomlar

Hepatik hemanjiyomların birçoğu asemptomatiktir, görüntülemelerde tesadüfen saptanabilir. Küçük bir kısmı konjestif kalp yetmezliği (arteriyovenöz şantlara bağlı), hepatik yetmezlik, abdominal kompartman sendromu veya hipotiroidizm oluşturabilir.⁵⁷

Hepatik hemanjiyomlar fokal, multifokal veya difüz olabilir.⁵⁷ Difüz ve multifokal hemanjiyomlar İH gibi davranırken, fokal hemanjiyomlar daha çok konjenital hemanjiyomlar gibi davranma eğilimindedir.⁵⁸

2.6.4. Parotis bezi yerleşimli infantil hemanjiyomlar

Parotis bezi infantil hemanjiyomları izole lezyon olabileceği gibi mandibular bölgedeki kutanöz segmental İH'lara eşlik edebilir. Genellikle tek taraflı görülürken vakaların dörtte birinde çift taraflı görülmektedir. Diğer bölgelerdeki İH'lar ile karşılaştırıldığında daha uzun proliferasyon evresine sahip olduğu ve daha uzun tedavi süresi gerektirdiği bilinmektedir. Komşuluk nedeniyle kulak ve dudakta deformiteye neden olabilir, dış kulak yoluna yakın bölgede ise duyma kaybına neden olabilir.⁵⁹

2.7. Tanı yöntemleri

Çoğu infantil hemanjiyom fizik muayene ve lezyonun gelişim öyküsü ile tanı alır. Görüntüleme yöntemleri kesin tanı için yararlı olsa da kullanımın gerekliliği açısından ortak bir görüş oluşmamıştır. Fakat çoğunluk analitik testlerin tanıda çok faydalı olmadığı görüşündedir.³

İki bin on altı yılında yayınlanan “*Spanish Consensus on Infantile Hemangioma*” ‘da tanı için bir algoritma oluşturulmuştur. Bu algorithmada yer alan öneriler aşağıda özetlenmiştir.

- İnfantil hemanjiyom olduğu düşünülen lezyonun ilk olarak oluşturacağı vital veya fonksiyonel riskler açısından değerlendirilmesi, risk yoksa pediatri uzmanı tarafından 3 aylık olana kadar yakın takip edilmesi ve her kontrolde risk değerlendirilmesinin tekrar yapılması,

- Eğer ilk değerlendirmede riskli bir lezyon varsa veya takipte risk oluşturduğu düşünülürse hastanın İH açısından referans merkeze yönlendirilmesi, bu merkezde tanının doğrulanması için tekrar değerlendirme yapılması, eğer tanı fizik muayene ve öykü ile konamıyorsa; kistik lezyonlar ve yağ doku patolojilerinin ayrımı için yüzeysel USG, venöz malformasyonlardan ayırmak için dopler USG, lezyonun derinliğini göstermesi için MR ve nadir vakalarda biyopsi yapılması,
- Eğer tanı fizik muayene ve öykü ile kesinleştirilirse komplikasyon değerlendirmesi yapılması,
- Komplikasyonlar değerlendirilirken; ülser varsa mikrobiyolojik kültürden, perioküler lezyonlarda orbital USG veya kraniyal/orbital MR'dan, havayolu lezyonlarında boyun MR ve bronkoskopiden faydalanılması,
- Segmental kraniyofasiyal lezyonlarda PHACES sendromundan şüphelenip; oftalmolojik muayene, ekokardiyografi, serebral ve servikal MR anjiyogram, tiroit fonksiyon testleri, nörolojik muayene ve büyüme gelişme değerlendirmesi istenmesi,
- Segmental lumbosakral lezyonlarda PELVIS, SACRAL ve LUMBAR sendrom düşünülüp; renal ve üriner sistem değerlendirmesi için batın ultrason, genital muayene, lumbal spinal kanalın değerlendirmesi için 6 ayın altında ultrason, 6 ayın üstünde MR görüntüleme istenmesi önerilmiştir.³

2.7.1. Görüntüleme yöntemlerinin kullanım alanları

Çoğu hemanjiyom klinik olarak tanınsa da bazı durumlarda görüntüleme yöntemlerinin kullanılması gerekmektedir. Ultrasonografi, dopler USG ve MRG infantil hemanjiyomları diğer vasküler lezyonlardan ayırmak için kullanılan noninvaziv yöntemlerdir. Tablo 6 'da görüntüleme endikasyonları sıralanmıştır.

Yüzeysel İH'lar için kontrol görüntüleme önerilmemekle birlikte karaciğer ve diğer organ tutulumları için tedavi takibinde 2-3 ayda bir MRG veya USG ile görüntüleme önerilmektedir.³⁹

Tablo 6: İnfantil hemanjiyomlarda görüntüleme endikasyonları³⁹

Görüntüleme endikasyonu	Değerlendirme
Atipik lezyon Lezyon başlangıç yaşı > 6 ay	Alternatif tanılar için
Kutanöz lezyon sayısı > 5	İç organ tutulumu açısından
30-100 papüler lezyon (hemanjiyomatozis)	İç organ tutulumu açısından
Yüzde bulunan > 5 cm lezyon	PHACES sendromu için
Sırtta bulunan > 5 cm lezyon	LUMBAR sendrom için
İç organ tutulumu	Fonksiyon bozukluğu açısından

2.8. İnfantil hemanjiyomların tedavisi

İnfantil hemanjiyomların bir çoğu kendiliğinden regrese olduğundan sadece komplikasyon gelişen vakalar ile vital ve fonksiyonel riski yüksek vakalar için tedavi önerilmektedir, fakat tedaviye başlangıç zamanı, tedavinin içeriği ve süresi ile ilgili tam bir protokol bulunmamaktadır.¹⁵ Argenta ve ark.⁴³ tedaviye karar vermek üzere lezyonun boyut, anatomik yapı, kalınlık ve klinik davranışına göre hemanjiyomlarda risk sınıflaması yapılmasını önermişlerdir (Tablo 7).

Tablo 7: Hemanjiyomlarda boyut, anatomik yapı, kalınlık ve klinik davranışa göre risk sınıflaması⁴³

Risk	Boyut (S)	Anatomik yapı (P)	Kalınlık (T)	Klinik davranış (B)
I	Vücut yüzey alanının <%2'sini kaplayan, iyi sınırlı	Lokalize	Epidermis ve yüzeysel dermise sınırlı	İnvölüsyon fazındaki lezyon
II	Vücut yüzey alanının %2-10 kaplayan	Segmantal	Subkutan dokuya yayılım	Stabil lezyon
III	Vücut yüzey alanının >%10'unu kaplayan	Multisentrik	-	Aktif büyüme, doku destrüksiyonu veya destrüksiyon riski
IV	-	-	-	Tedaviye rağmen kontrolsüz büyüme

SI'de takip, SII ve III'de tedavi; PI'de endişe ettirecek diğer faktörler yoksa takip PII'de tedavi, PIII'de kalınlık ve klinik davranışa göre tedavi verilmesi; TI'de endişe ettirecek diğer faktörler yoksa takip, TII'de tedavi; BI ve BII'de izlem, BIII'de tedavi, BIV'de multidisipliner tedaviler önerilmiştir.⁶⁰

Aynı boyut ve lokalizasyondaki lezyonlar farklı kişilerde aynı klinik gelişimi göstermeyebilir veya aynı lezyon farklı aileler veya çocuklarda aynı psikolojik etkiyi göstermeyebilir.³ Tedavi planına karar verirken aşağıdaki faktörler göz önünde bulundurulmalıdır. Bu faktörler;

- Hastanın yaşı
- Lezyonun büyüme fazında olup olmadığı
- Lezyonun boyutu ve lokalizasyonu
- Komplikasyonların şiddeti ve aciliyeti
- Psikososyal faktörler
- Ebeveynlerin seçimi
- Takip eden hekimin deneyimi¹²

Bununla birlikte tedavi için kesin endikasyonlar bulunmaktadır. Bu endikasyonlar;

- Obstruktif subglottik lezyonlar, nöral yapılara bası, kalp yetmezliği veya karaciğer yetmezliğine neden olan büyük hemanjiyomlar gibi Hayatı tehdit edici komplikasyonların varlığı,
- Ambliyopi oluşturabilecek perioküler lezyonlar, burun ve dış kulak yolunun tıkalı lezyonları gibi kalıcı fonksiyonel hasara yol açacak lokalizasyon,
- Skar oluşturma riski yüksek lezyonların (özellikle burun, dudak ve preauriküler yerleşimli fasiyal büyük lezyonlar, kızlarda meme etrafı lezyonlar) varlığı,
- Ağrı veya kanamaya yol açan ülsere İH'ların varlığıdır.^{12,15,61}

Tedavi yöntemleri arasında farmakolojik yöntemler (sistemik ve topikal), cerrahi, embolizasyon ve lazer bulunmaktadır.⁴⁸

2.8.1. Medikal tedavi

Medikal tedaviler topikal ve sistemik olmak üzere iki şekilde uygulanabilir. Topikal tedaviler küçük, yüzeysel İH'lar veya sistemik tedavinin kontrendike olduğu durumlarda kullanılmaktadır. Sistemik tedaviler özellikle büyük, fonksiyonel kayıp ve skar riski yüksek lezyonlar için gereklidir.¹²

2.8.1.1. Medikal tedavilerin tarihçesi

İlk olarak 1960'lı yılların başında sistemik ve intralezyoner steroidler, İH'ların medikal tedavisinin temel taşı oluşturmuşlardır. Sistemik steroid tedavisi ilk olarak 1960'lı yılların başında Kasabach Merritt sendromuna neden olmuş bir hemanjiyoendotelyoma vakasında kullanılmış, sonrasında Zaren ve Edgerton 7 infantil hemanjiyom hastasında oral steroid kullanmıştır. Yedi vakada da lezyon büyümesinde durma görülmüş ve tedavi sonrası rebound büyüme görülmemiştir.^{62,63} Bundan sonra değişik çalışmalar ile sistemik steroid tedavisinin etkinliği desteklenmiştir.

Geç 1980'ler ve erken 1990'larda özellikle steroid dirençli vakalarda interferon alfanın etkisi gösterilmiştir. HIV + hastada kullanılan interferon alfa 2a sonrası hastaların Kaposi sarkomu lezyonlarında küçülme bildirilmiş ve bununla birlikte bu tedavinin vasküler lezyonlar üzerindeki etkisi ortaya çıkmıştır.⁶⁴

İki bin sekizde Leaute-Labreze ve ark.⁶⁵ uzun yıllardır çocuk kalp hastalarında kullanılan nonselektif bir beta bloker olan propranololün İH tedavisinde efektif ve iyi tolere edilebilir şekilde kullanılabileceğini rapor ettiler. Bundan 1 yıl sonra, propranolol 2-3 mg/kg/gün, 2-3 doza bölerek tedavi verdikleri 32 İH hastası ile yaptıkları çalışma sonucunda hızlı ve tutarlı tedavi yanıtı ve minimal yan etki gördüklerini açıkladılar.⁶⁶ Bu yayından sonra propranolol tedavisinin etkinliği ve güvenilirliği hakkında birçok çalışma yapılmıştır.

Kozmetik olarak şekil bozukluğu yaratan İH'lar genellikle büyük, segmental özellikte ve periokuler, nazal veya dudak bölgesinde bulunmaktadır. Özellikle medikal tedaviye dirençli olan bu kozmetik riski yüksek lezyonlarda önceleri cerrahi eksizyon kullanılmaktaydı. Fakat işlem sonucu ciddi kan kayıpları, rekürrense neden olabilen inkomplet rezeksiyon, derin dokularda hasar veya ciddi doku kaybı gelişebilmekteydi. Bu nedenle daha az invaziv olan embolizasyon tedavisi kullanılmaya başlandı.³⁹

2.8.1.2. Beta adrenerjik blokerler

Optimal doz, tedavi başlangıç zamanı ve süresi ve komplikasyonların riski tam olarak randomize kontrollü çalışmalar ile tanımlanmış olmasa da çoğu merkez için özellikle komplike infantil hemanjiyomların tedavisinde propranolol artık birinci basamak medikal tedavi haline gelmiştir.⁶⁷

2.8.1.2.1. Propranololün etki mekanizması

Non selektif bir beta adrenerjik bloker olan propranololün vazokonstrüksiyon, anjiyogenez inhibisyonu (VEGF-A süpresyonu ve matriks metaalloproteinaz, interlokin-6 down-regülasyonu ile), renin-anjiyotensin sistem regülasyonu ve nitrik oksit oluşum inhibisyonu ile apoptozisi stimüle ederek etki gösterdiği çalışmalarda gösterilmiştir. Sistemik kortikosteroidler gibi propranolol de İH'ları büyüme fazında stabilize eder, farklı olarak propranololün etkisi proliferasyon fazı bittikten sonra da devam eder.⁶⁸

Birçok çalışmada propranololün komplike, ülsere lezyonlar ve hepatik, havayolu lokalizasyonlu İH'lar dahil birçok vakada etkinliği gösterilmiştir. Kanıtlar etkinliğin ilk 2 haftada başladığı yönündedir.⁶⁹ İlk dozdan günler hatta saatler sonra lezyon renginde solma ve kitlede yumuşama görüldüğü fark edilmiştir. Birçok hastada tedavi başlangıcından sonra en geç 3 ay içinde progresif küçülmenin oluştuğu görülmüştür (Şekil 12).¹²



Şekil 12: A: Segmental fasiyal infantil hemanjiyom, 2 aylık hasta B: Aynı hastanın 4 ay propranolol tedavisi sonrası lezyonundaki belirgin soluklaşma ve küçülme⁶⁹

2.8.1.2.2. Propranolol tedavisi öncesi değerlendirme, kontrendikasyonlar ve komplikasyonlar

Özellikle kardiyak ve pulmoner sistemlerin ayrıntılı olarak incelendiği bir anamnez ve fizik inceleme propranolol tedavisi adayları için önemlidir. Tedavi öncesi her hastaya elektrokardiyografi (EKG) çekilmesi AAP (*American Academy of Pediatrics*) 'ın 2013'te yayınladığı konsensusa göre önerilmemektedir. Bu konsensusa göre;

- Kalp tepe atımının yaşına göre normal değerlerin altında olması durumunda,
- Ailede konjenital kalp hastalığı veya aritmi öyküsü (kalp bloğu, uzun QT sendromu, kalp bloğu), annede konnektif doku hastalığı öyküsü varlığında,
- Hastada aritmi öyküsü veya oskültasyon sırasında aritminin fark edilmesi durumlarında tedavi öncesi EKG çekilmesi önerilmektedir.⁶⁷

Bazı merkezler tedavi öncesi kardiyoloji konsültasyonu da istemektedir.

Propranolol kullanımı için rölatif kontrendikasyonlar; kardiyojenik şok, sinüs bradikardisi, hipotansiyon, kalp bloğu (1.derece dışında), kalp yetmezliği, astım veya bilinen ilaca karşı alerji durumudur.⁶⁷

Bugüne kadar yüzlerce çocuğun tedavisinde kullanılan propranololün güvenli bir ilaç olduğu düşünülmektedir. En sık görülen yan etki uyku bozukluğu olarak rapor edilmekle birlikte kardiyak daha önemli yan etkiler arasında bradikardi ve hipotansiyon vardır. Kardiyak yan etkiler genellikle asemptomatiktir. Daha az sıklıkla bronkospazm ve hipoglisemi görülebilir.^{61,66}

2.8.1.2.3. Propranolol tedavi uygulamaları ve tedavi takibi

Uygun tedavi dozu için ortak bir karara varılamasa da Drolet ve ark.⁶⁷ 2013 yılında yayınladığı konsensus raporlarına göre tedavi 1mg/kg/gün ile başlayarak kademeli olarak hedef doz olan 1-3 mg/kg/gün'e çıkarılmalıdır. Günde 3 doza bölünerek verilmesi önerilmiştir, fakat 2 dozda da aynı etkinlik ve güvenliği sağladığı gösterilmiştir. Dörtüüzaltmış hastanın katıldığı randomize kontrollü bir çalışmada ortalama 3,4 mg/kg/gün propranolol tedavisi ile %60 oranında tam ve tama yakın yanıt görülmüştür.⁶¹ 2015 yılında yapılmış randomize kontrollü başka bir çalışmada ise optimal tedavi süresi ve dozu 3 mg/kg/gün, 6 ay olarak belirlenmiş, bu doz ve sürede en iyi klinik yanıtın alındığı vurgulanmıştır.⁶¹

Sekiz haftalıktan küçük bebeklerin, kardiyak ve pulmoner risk faktörü olanların ve sosyal imkanları düşük olan hastaların hastaneye yatırılarak tedavisi önerilmiştir.⁶¹

Propranolol kalp hızı ve kan basıncı üzerindeki pik etkisini, 1-3 saat sonra gösterdiğinden ilk dozdan 1-2 saat sonra ve 0,5 mg/kg/gün'den büyük olan doz arttırmalarından 1-2 saat sonra kalp hızı ve kan basıncı ölçümü yapılması önerilmiştir. Değerlerin normalin 2SD altına inmesi halinde kardiyolojik değerlendirme gerektiği söylenmektedir.^{60,61}

Hipoglisemi riski, çocukları 8 saatlik aralıklar ile (daha küçük çocukları 6 saat aralıklar ile) besleyerek ekarte edilebilir. Çocuklarda akut hastalık durumunda, özellikle de kusma ve diyare mevcut ise hipoglisemi riskindeki artıştan dolayı yakın takip, doz azaltma veya tedaviye ara vermek gerekebilir.⁶¹

En etkin yanıtlar propranolol ile tedaviye başladıktan sonra 3-4 ay içerisinde görülmektedir. Genelde İH'un tedavisiz kendiliğinden küçülme evresine gireceği zamanlarda tedavinin kesilmesi önerilmekte bu da yaklaşık 8-12. aylara denk gelmektedir. Çoğu çalışmada tedavinin 3-12 ay devam ettirildiği görülmektedir.^{61,70} Rebound sinüs taşikardisini önlemek için birçok merkez tedaviyi azaltarak 1-3 haftada kesmektedir.

Tedavi kesildikten sonra rebound büyüme %6-25 arasında bildirilmiştir. Tedavi kesildikten haftalar veya aylar sonra tekrar büyüme olduğu görülmüştür. Bu durumun daha sıklıkla proliferatif evresi uzun veya geniş subkutanöz komponenti olan İH'larda olduğu düşünülmektedir.⁷¹

2.8.1.2.4. Diğer selektif beta adrenerjik blokerler

Propranololün yan etkileri ve non selektif yapısı nedeniyle diğer selektif beta blokerler de hemanjiyomların tedavisinde kullanılmak istenmiştir. Bu konuda çok araştırma olmamakla birlikte yayınlanan çalışmalarda atenolol ve nadololün de propranolol ile benzer sonuçlara neden olduğu ve selektif yapısı nedeniyle daha az yan etkiye neden olduğu ortaya çıkmıştır. Özellikle bu iki ajanın hidrofilik yapısı ve bu nedenle kan beyin bariyerini geçememesi sayesinde uyku bozuklukları daha nadir görülmektedir. Beta 1 selektif yapısı sayesinde bronkospazma ve hipoglisemiye neden olmazlar. Fakat pratikte kullanım alanının artması için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.¹⁵

2.8.1.2.5. Topikal beta adrenerjik blokerler

Timolol non selektif bir beta adrenerjik blokerdir ve göz doktorları tarafından özellikle çocuk glokom hastalarında topikal olarak uzun zamandır kullanılmaktadır. Özellikle

yüzeysel hemanjiyomlarda %0,5 jel formu 3 aydan fazla kullanımlarda faydalı bulunmuştur. Daha çok komplike olmayan yüzeysel İH'larda uygun bir seçenek olabilir.⁷²

2.8.1.3. Kortikosteroidler

Kortikosteroidlerin hem vaskulogenezi hem de adipogenezi düzenleyerek İH tedavisinde etkili olduğu düşünülmektedir. Bu etkiler tedavi edilen lezyonun evresi ile de ilişkilidir. Steroidler yeni damar oluşumunu ve IL-6 ilişkili neovaskularizasyonu etkiler, proanjiyojenik proteinleri inhibe eder.¹²

2.8.1.3.1. Sistemik kortikosteroidler

Büyük ve komplike infantil hemanjiyomların sistemik kortikosteroidler ile tedavisi sistemik beta blokerlerin kullanıma girmesinden sonra geri planda kalmıştır. Özellikle sistemik kortikosteroid tedavisinin belirgin yan etkileri propranolölü 1. basamak tedavi yapmıştır.¹³ Yine de özellikle beta bloker tedavisinin riskli veya kontrendike olduğu durumlarda etkin bir seçenek olmayı sürdürmektedir.⁷³

Tablo 8:Sistemik kortikosteroidlerin yan etkileri⁷³

Hipotalamo-hipofizer-adrenal aks süpresyonu
Cushingoid görünüm
Büyüme inhibisyonu
Kilo alımı, iştah artışı
Hipertansiyon
Gastrik irritasyon
İrritabilite
İnsomnia
İmmünsüpresyon
Kardiyomiyopati
Steroid miyopatisi
Osteopeni
Glokom, katarakt

Steroidlerin infantil hemanjiyom tedavisinde kullanımını için doz aralığı 1-5mg/kg/gün olarak bilirse de optimal doz 2-3 mg/kg/gün arasındadır. Altmış hastadan oluşan bir

çalışmada 3-5 mg/kg/gün oral prednison tedavisi sonrası hastaların %67'sinde çok iyi yanıt %25'inde iyi yanıt alınmış, sadece %7'sinde etki görülmemiştir.⁷⁴ Yapılan bir literatür taramasının verilerine göre ortalama 2,9 mg/kg/gün doz ile %84 yanıt elde edildiği ortaya çıkmıştır.⁷⁵ Tedavi süresi hastanın yaşı ve İH'un büyüme fazına bağlıdır, genelde 4-12 hafta süreli tam doz kullanılıp, sonrasında doz azaltılarak devam edilip, hasta 9-12 aylıkken tedavi kesilecek şekilde ayarlanır.⁷⁵ İntravenöz steroidlerin pulse şeklinde kullanılması özellikle hızlı yanıt almamız gereken acil durumların tedavisinde kullanılmaktadır (Şekil 13).⁷³

Randomize kontrollü prospektif bir çalışmada 2mg/kg/gün eşit dozlardan prednizolon ve propranolol tedavisi verilen hastalar karşılaştırılmış ve lezyon gerilemesi için benzer etkiler bulunmuştur. Prednizolon ile daha hızlı yanıt alındığı buna karşılık propranololün belirgin olarak daha az yan etkisi olduğu ve daha iyi tolere edilebildiği görülmüştür.⁷⁶

Tedavi sonrası rebound büyüme oranları %14-37 olarak görülmektedir.¹²



Şekil 13: Görme alanını tamamen dolduran preseptal infantil hemanjiyom, tedavi öncesi, 3 gün pulse metilprednizolon tedavisi sonrası (KOÜ Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Arşivi)

2.8.1.3.2. İntralezyoner kortikosteroidler

İlk olarak 1967 yılında Zarem ve Edgerton⁷⁷ tarafından etkinliği tanımlanan bu yöntem özellikle küçük, yüzeyden kabarık ve sınırları belirgin vakalarda etkilidir.

Çok büyük vakalarda fazla miktarda enjeksiyon gereksinimi olup etkisi sistemik steroidlere yakın olacağı ve etki tüm lezyona ulaşamayacağı için kullanımı uygun değildir. Yüzeyel vakalarda lokalize komplikasyon riski artacağından kullanımı önerilmez. Bu komplikasyonlar; yağ doku ve dermal dokuda atrofi ve hipopigmentasyondur.⁴⁸

Nadir görülen bir yan etki olan retinal embolizasyon üst göz kapağındaki lezyona yapılan steroid enjeksiyonu sonrası 3 vakada bildirilmiştir.⁷⁸⁻⁸⁰

2.8.1.3.3. Topikal kortikosteroidler

Topikal kortikosteroidlerin kullanımı ince ve yüzeyel İH'lar ile sınırlıdır. Bu vakalarda görülen iyi yanıt oranlarının yanı sıra steroidlerin sistemik yan etkileri görülmez.¹²

Otuzdört hasta ile yapılan bir çalışmada topikal steroid tedavisi ile %35 iyi yanıt alınmış, %38'sinde parsiyel yanıt görülmüştür.⁸¹

2.8.1.4. Diğer medikal tedaviler

Vinkristin, interferon alfa, imiquimod gibi ajanların belirgin yan etkileri nedeni ile propranololün kullanımından sonra kullanım alanı çok daralmıştır, sadece tedaviye dirençli vakalarda kullanım endikasyonları vardır.¹³

2.8.1.4.1. Vinkristin

Vinkristin mikrotübül formasyonu yoluyla mitozisi inhibe eden bir vinka alkaloididir. Endotelial hücre apoptozisini indüklemenin yanında endotelial hücre büyümesi ve migrasyonunu da engeller. Yapılan yayımlar daha çok özellikle KMP ile giden tufted hemanjiyom ve kaposiform hemanjiyoendotelyoma için olsa da özellikle hayatı tehdit eden komplikasyonlar oluşturan hepatik, orbital veya havayolu hemanjiyomlarının tedavisinde kullanılmaktadır. Yan etkileri arasında iritasyon, nörotoksite, derin tendon reflekslerinde kayıp, kabızlık ve kemik ağrısı vardır.¹²

2.8.1.4.2. İnterferon alfa

İnterferon alfa 2a ve 2b İH tedavisinde kullanılan ajanlardır. İnfantil hemanjiyomların involüsyon fazında interferon uyarıcı genlerin artmış olmasının etki mekanizmasında rolü olduğu düşünülmektedir.¹²

Tedavi genellikle 2-12 ay arası devam etmelidir ve tedavi esnasında nörolojik durum değerlendirmesi, kan sayımı ve karaciğer fonksiyon testleri aralıklı olarak yapılmalıdır. Özellikle steroid dirençli olgularda tedavi yanıt oranları %90'larda görülse de etki büyük oranda başlangıçta görülür, rebound büyüme oranları fazladır. Yan etkileri önemlidir ve raş, gastrointestinal semptomlar, nötropeni ve spastik diplejiyi kapsar. Spastik dipleji tedavi bitiminden sonra ortaya çıkar ve kalıcı olabilir.⁸²

2.8.1.4.3. İmiquimod

İmiquimod güçlü antiviral ve antitümör etkinliği gösterilmiş immün cevabı modifiye edici bir ajandır. Bu topikal ajan sitokin yapımını arttırarak immün sistemi stimüle eder ve apoptozisi indükler. Onsekiz infantil hemanjiyom hastası ile yapılan bir çalışmada 17 haftalık tedavi sonrasında yüzeysel hemanjiyomlarda gerileme görülmüş fakat mikst ve derin hemanjiyomlarda etkilenme olmamıştır. En sık yan etkileri derinin irritasyonu ve kabuklanmasıdır.¹²

2.8.1.4.4. Antianjiyojenik ajanlar

Tüm tedavilerin antianjiyojenik etkisi olmasına rağmen spesifik antianjiyojenik mekanizmaları olan ajanlar yeni tedavi seçenekleri olarak ortaya çıkmıştır.

Bevacizumab direkt VEGF karşıtı olan bir monoklonal antikordur ve sıklıkla kolorektal kanser tedavisinde kullanılır.⁸³ İntavitreal şekilde, diyabetik retinopati ve prematüre retinopatisi tedavisinde de kullanılmaktadır.⁸⁴

İkibinsekiz yılında kolorektal kanser nedeni ile bevacizumab tedavisi alan bir hastanın karaciğerdeki metastatik lezyonlarının da tedavi sonrası kaybolduğu görülmüştür. Sonrasında karaciğer lezyonlarının histolojik incelemesinde bu lezyonların aslında hemanjiyom olduğu anlaşılmış ve böylece spesifik antianjiyojenik ajanların hemanjiyom tedavisinde kullanımı ile ilgili ilk vaka rapor edilmiştir.⁸³

2.8.2. Lazer tedavisi

Propranololün kullanımından önce özellikle ülsere vakalarda kullanım alanı çok fazla iken bu dönemde daha çok;

- Erken dönem, yüzeysel, yüzde lokalize İH'ların,
- Refrakter ülserasyonların,
- Belirgin rezidüel telenjektazi veya tedavi sonrası persiste eden yüzeysel İH'ların tedavisinde kullanılmaktadır.¹²

Lazer tedavisi sonrası oluşabilecek komplikasyonlar atrofik skar, hipopigmentasyon ve hiperpigmentasyondur.¹²

2.8.3. Cerrahi tedavi

İnfanıl hemanjiyomların proliferatif faz sırasında elektif olarak cerrahi çıkarımı gerekli değildir. Hastanın yaşının küçüklüğü ve lezyonun vaskularitesi nedeni ile anesteziye bağlı komplikasyon, kan kaybı ve iyatrojenik hasar riski fazladır. Medikal tedavinin kontrendike veya faydasız olduğu durumlarda, anatomik olarak uygun fokal lezyonlarda ve gelecekte ülser veya skar gibi nedenler ile cerrahi gerekebileceği düşünülen vakalarda erken dönemde cerrahi düşünülebilir.

Daha çok involüsyon fazından sonra rezidü fibröz ve yağ dokunun çıkarımı, skarlı derinin çıkarımı veya hasar görmüş dokunun tamiri için cerrahi yöntemler tercih edilmektedir.^{60,12}

2.8.4. Embolizasyon

Transarteriyel embolizasyonun; propranolol tedavisine refrakter lezyonlarda, yüksek debili kalp yetmezliğine neden olan büyük lezyonlarda, intraoral ve intranasal yerleşimli lezyonlarda, büyük ve semptomatik olan hepatik lezyonlarda, hayatı tehdit eden kanamaya neden olan ülser lezyonlarda kullanım alanı vardır. Perkütan embolizasyon da benzer şekilde propranolol tedavisine refrakter durumlarda kullanılabilir. Bunun yanında yarattığı akut inflamatuvar reaksiyon ve ödem ile, sağlam doku ve hemanjiyom arasında demarkasyon hattı oluşturur ve bu sınır cerrahi esnasında lezyonun tam çıkarımı için yardımcı olabilir.¹²

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma grubunun seçimi

Ocak 2007 – Ocak 2017 yılları arasında Kocaeli Üniversitesi Hastanesi Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Polikliniğine hemanjiyom nedeniyle başvuran hastalar değerlendirildi. Hastaların çalışmaya alınması aşağıdaki kriterlere göre belirlendi;

- Lezyonları infantil hemanjiyom tanımına uyan,
- 18 yaşın altında olan,
- İnfantil hemanjiyom nedeni ile tedavi başlanmış,
- Tanı, izlem ve tedavisi merkezimizde yapılan ve tedavi kesiminden sonra en az 6 ay süreyle izlenen hastalar çalışmaya dahil edildi.

Çalışma dışı bırakılma kriterleri;

- İnfantil hemanjiyom dışı tanılar (konjenital hemanjiyom dahil),
- Dosyasında tanı ve tedavi ile ilgili bilgileri eksik olan hastalar,
- İnfantil hemanjiyom nedeniyle tedavi başlanmamış hastalar,
- Tedavi başlananlarda tedavi kesiminden sonraki 6 aylık periyodu tamamlamamış hastalar olarak belirlendi.

İnfantil hemanjiyomlu hastalarda; aşağıdaki kriterlerden A kategorisindeki özelliklerden sadece birinin varlığında, A kategorisinin özelliklerini taşımayan hastalarda ise B kategorisindeki özelliklerden en az ikisinin varlığında tedavi endikasyonu bulunduğu öngörüldü.^{3,4,12,26,35,45,57} Her hastada tedavi endikasyonu için aşağıdaki kriterler aranmakla birlikte, hasta bazında var olan ikincil tedavi endikasyonları da not edildi.

A kategorisinde tedavi endikasyonları;

- Hayatı tehdit edici komplikasyon varlığı,
- Kalıcı fonksiyonel hasara yol açacak lezyon varlığı,
- Ağrı veya kanamaya yol açan ülser lezyon varlığı olarak belirlendi.

B kategorisinde tedavi endikasyonları;

- Hastanın yaşının 9 ayın altında olması,
- Lezyonun 3 aydan daha kısa sürede başlangıç boyutunun 2 katının üzerine çıkması,

- Lezyonun travmaya açık bir bölgede yerleşmesi,
- Enfekte veya ülsere olmaksızın sızıntı tarzında kanama yol açan lezyonlar ,
- Psikososyal faktörler (hasta ve ebeveynlerinin endişesi) olarak belirlendi.

Belirtilen çalışma periyodunda, merkezimizde kayıtlarına ulaşılabilen 150 infantil hemanjiyom tanılı hasta olduğu, 20 hastanın tedavi endikasyonu bulunmadığı, 3 hastanın tanısının konjenital hemanjiyom olarak değiştirildiği, 27 hastanın ise ilk başvurudan sonra takipsiz olduğu belirlendi. Bu nedenle çalışma grubu çalışmaya dahil edilme kriterlerinin tümünü taşıyan 100 hastadan oluştu.

3.2. Çalışma grubunun değerlendirilmesi

3.2.1. Demografik ve klinik özellikler

Hastalar cinsiyet, lezyonların fark edilme yaşı, doğumda prekürsör lezyon varlığı, lezyonun yerleşim yeri, tipi, boyutları, sayısı ve oluşturduğu komplikasyonlar açısından değerlendirildi.

Lezyonların fark edilme yaşı 0-1 ay, 2-6 ay ve 6 ay üzeri olarak üç grupta incelendi. İlk bir ay içerisinde fark edilen lezyonlar infantil ve konjenital hemanjiyom ayrımı açısından değerlendirildi. Doğumda prekürsör lezyon şeklinde başlayıp giderek büyüyen lezyonlar için infantil hemanjiyom tanımı kullanılırken, doğumda proliferasyonunu tamamlamış, takibinde büyüme göstermeyen veya minimal büyüyen lezyonlar konjenital hemanjiyom olarak değerlendirildi.

Hemanjiyomlar invazyon derinliğine göre sınıflandırıldığında, yüzeysel, derin, mikst ve kavernöz lezyon olarak 4 grupta incelendi. Cilt üzerinde bulunan kırmızı lezyonlar yüzeysel; derin dokulara invazyonu olan, yüzeyi normal deri ile kaplı veya telenjektazik olan lezyonlar derin; derin lezyon üzerinde yüzeysel hemanjiyom olması durumu mikst olarak tanımlandı. Kavernöz hemanjiyom tanımı bazı gruplarca artık kullanılmasa da çalışmamızda iç organ hemanjiyomunu tanımlamak için kullanıldı.

Lezyonun yerleşim yeri baş-boyun ve baş-boyun dışı bölgeler olarak iki büyük grupta incelendi. Bunun yanında baş-boyun; periokuler, parotis, ağız içi ve diğer baş-boyun bölgeleri, baş-boyun dışı bölgeler; gövde-ekstremiteler, anogenital bölge ve iç organlar olarak ayrıldı. Multipl lezyonu olan hastalarda en büyük lezyonun yeri primer alan olarak kabul edildi. Multipl lezyonlar <5 lezyon ve 5 ve üzeri lezyon olarak iki grupta incelendi.

Lezyon boyutları değerlendirilirken; yüzeysel lezyonlar için deriden kabarıklığını da içeren 3 boyutlu çapları ve yüzey alanları dikkate alındı. Derin hemanjiyomlarda muayenenin yanı sıra görüntüleme yöntemlerinin verdiği ölçümler birlikte değerlendirildi. İç organ hemanjiyomlarında görüntüleme yöntemlerinin verileri dikkate alındı.

Öyküde doğum haftası, doğum ağırlığı, annenin gebelikteki yaşı, çoğul gebelik olup olmadığı, plasental anomalisi olup olmadığı sorgulandı. Doğum haftası ve doğum ağırlığı değerlendirilken; 38 gestasyon haftasının altında doğanlar preterm, gestasyon haftasından bağımsız olarak 2500 gr altında doğanlar düşük doğum ağırlıklı olarak kabul edildi. Bunun yanında aile öyküsü, akraba evliliği ve hastada mevcut ek anomali olup olmadığı da dikkate alındı. Aile öyküsünde hemanjiyom varlığı; ikiz eşleri 0. derece, ebeveynler ve kardeşler 1. derece, anne ve babanın kardeşleri ile anne ve babaları 2. derece, kuzenler 3. derece akraba kabul edilerek değerlendirmeye alındı. Aile öyküsünde bulunan diğer vasküler anomaliler sorgulanmadı.

Yüzeysel lezyonu olan hastalarda fizik muayene bulguları ve lezyonun gelişim özellikleri ile hemanjiyom tanısı konuldu. Bu grupta tanı için ek tetkik istenmedi.

Derin yerleşimli lezyonların tanısında görüntüleme yöntemlerinden faydalanıldı. Hastanın yüzeysel lezyonu veya yüzeysel komponenti bulunmakta ise öncelikle USG ile değişken ekojeniteli ve az miktarda kalsifikasyon içerebilen, iyi sınırlı yumuşak doku kitlesinin varlığı arandı.

Klinik olarak değerlendirilebilen yüzeysel lezyonu bulunmayan hastalarda yine öncelikle USG tercih edilirken buna ek olarak, dopler USG, gerektiği durumlarda da MR ile elde edilen kesitlerde infantil hemanjiyoma ait tanısal özellikler arandı. Dopler USG'de;

- Proliferatif fazda daha belirgin arteriyel ve venöz damarlanma artışı (≥ 5 damar/cm²),
- Yüksek hızlı arterlerin (ortalama $28,4 \pm 5$ cm/s) varlığı,
- Probu bastırmakla kompresyon olmaması infantil hemanjiyom lehine değerlendirildi.

Manyetik rezonans görüntülemelerde infantil hemanjiyom tanısı için aranan kriterler ise:

- İyi sınırlı, lobüle, homojen kitle olması,

- T1 izo-hipointens, T2 yüksek hiperintens görünüm,
- İnvolüsyon fazında lokal yağ dokuya dönüşümler nedeniyle heterojen görünüm varlığı,
- Kitle içinde T2A görüntülerde hipointens sinyal kaybının varlığı (*flow void*),
- Lezyon etrafında ödem görülmemesi,
- Gadalinium sonrası erken fazda homojen ve yoğun tutulum olması,
- Yüksek akım hızına rağmen arteriyovenöz şant görülmemesi olarak belirlendi.

İzole iç organ hemanjiyomu olarak değerlendirilen hastalarda yukarıda bahsedilen radyolojik tanı kriterleri esas alındı.

İnfanfil hemanjiyomlarda görülen kalıcı görme sorunları ile ülserasyon ve kanamalar; komplikasyon kapsamında değerlendirildi.

3.2.3. Tedavi yöntemleri ve takip

Merkezimizce infanfil hemanjiyom tedavisinde, son 10 yıldır birinci basamak ajan olarak non-selektif bir beta blokör olan propranolol kullanılmaktadır. Tek başına propranololün yeterli olmadığı vakalarda en sık tercih edilen kombinasyon, propranolol ve steroid tedavisidir. Diğer medikal, lokal ve cerrahi tedaviler kliniğimizin rutin uygulaması içerisinde özel durumlarda olgu bazında tartışılarak uygulamaya konulmaktadır. İnfanfil hemanjiyom tanılı hastalar ilk başvurularında aşağıdaki risk gruplarından birine dahil edilerek, buna uygun tedavi planına göre yönlendirilmektedir. Çalışma grubumuzdaki hastaların tedavi planı aşağıdaki risk sınıflamasına göre yapılmıştır.

Tablo 9: İnfantil hemanjiyom risk sınıflaması

Risk Grup A

Hayatı tehdit edici semptomu bulunmayan ve kalıcı fonksiyonel hasar oluşturacak lokalizasyonda bulunmayan, 5 cm'den küçük, komplikasyonsuz ve kozmetik soruna yol açan lezyonlar*

Risk Grup B

Hayatı tehdit edici semptomu bulunmayan ve 5cm'den küçük, komplikasyonlu veya kalıcı fonksiyonel hasar riski yüksek lokalizasyonda bulunan** veya 5 cm'den büyük, komplikasyona neden olmayıp kozmetik soruna yol açan lezyonlar*

Risk Grup C

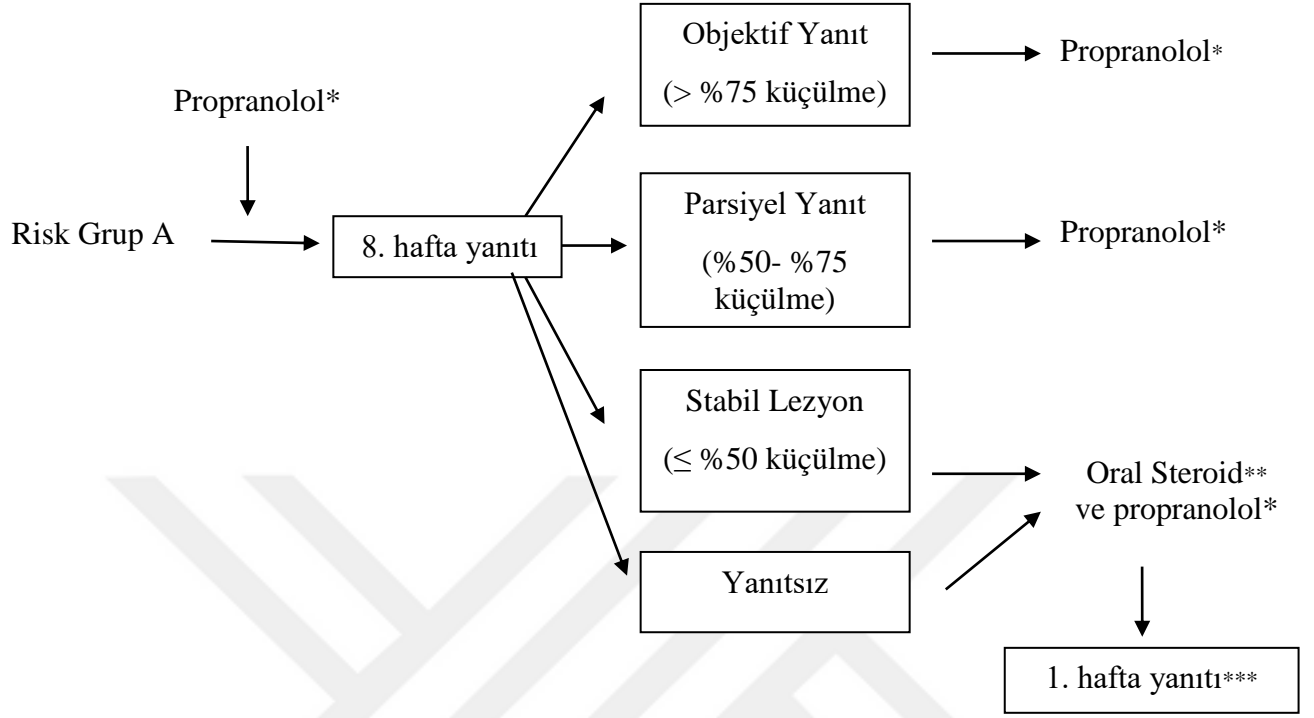
Hayatı tehdit edici semptomu bulunan veya 5 cm'den büyük, komplikasyonlu ve kalıcı fonksiyonel hasar riski yüksek lokalizasyonda bulunan lezyonlar**

*Lokalizasyonu nedeniyle ileride hastanın sosyal yaşamını etkileyecek skar dokusu oluşturma riski bulunan lezyonlar ve hasta ve ebeveynlerinin endişesi

**Görme kusuru yaratacak perioküler lezyonlar, beslenme sorunu yaratacak ağız içi ve dudakta lokalize lezyonlar

Tedavi risk gruplarına göre tedavi algoritmaları aşağıda verilmektedir. Tüm hastalar öncelikle risk gruplarına göre değerlendirilse de hasta bazında özel durumlar nedeniyle tedavide değişiklikler yapılmıştır.

Şekil 14: Risk grup A'ya göre tedavi algoritması

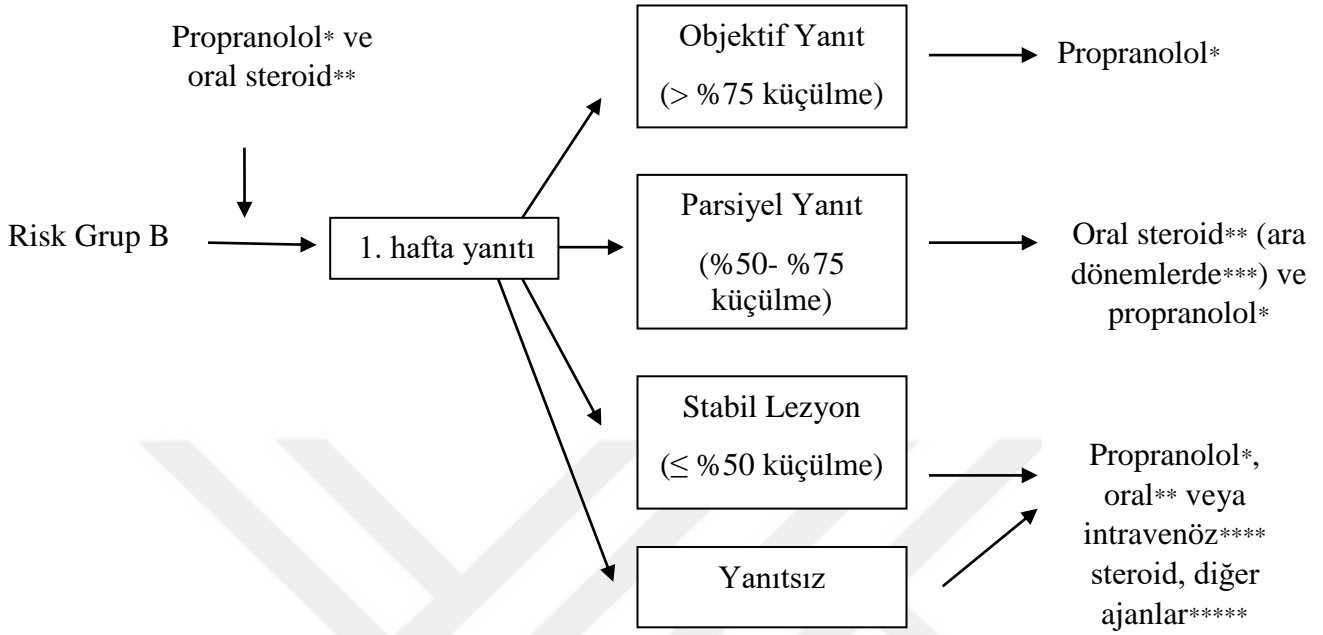


*Propranolol; 2mg/kg/gün, 2 dozda, oral

**Prednizolon; 2mg/kg/gün, 3 dozda, oral

***Parsiyel veya objektif yanıt kriterlerini karşılıyor ise steroid tedavisi iki hafta içinde dozu azaltılarak kesilir ve tedaviye propranolol ile devam edilir.

Şekil 15: Risk grup B'ye göre tedavi algoritması



*Propranolol; 2mg/kg/gün, 2 dozda, oral

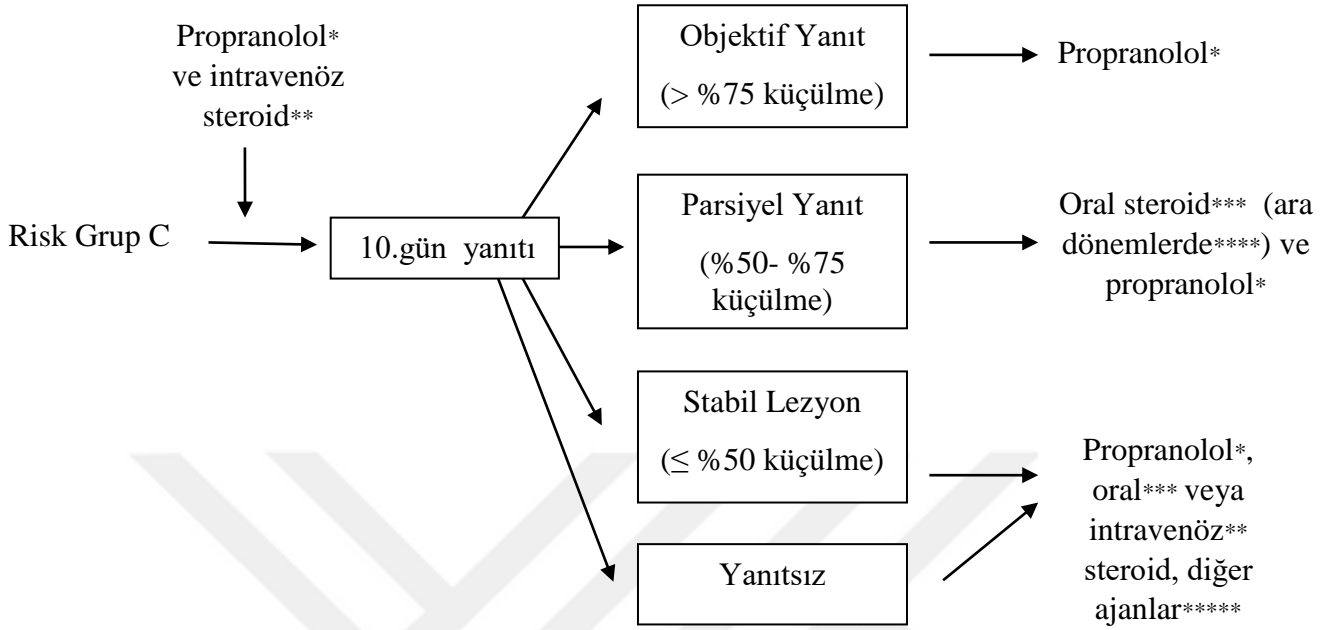
**Prednizolon; 2mg/kg/gün, 3 dozda, oral

***Başlangıç steroid tedavisi 2 hafta içinde doz azaltılarak kesilir, propranolol yanıtı değerlendirilerek gerekirse aynı şemada steroid tedavisi tekrar verilir.

**** Pulse metilprednizolon; 3 gün 30mg/kg, 3 gün 20mg/kg, 3 gün 10mg/kg

*****Diğer ajanlar arasında vinkristin, siklofosamid, interferon ve bevacizumab yer almaktadır.

Şekil 16: Risk grup C'ye göre tedavi algoritması



*Propranolol; 2mg/kg/gün, 2 dozda, oral

**Pulse metilprednizolon; 3 gün 30mg/kg, 3 gün 20mg/kg, 3 gün 10mg/kg

***Prednizolon; 2mg/kg/gün, 3 dozda, oral

****Başlangıç steroid tedavisi 2 hafta içinde doz azaltılarak kesilir, propranolol yanıtı değerlendirilerek gerekirse aynı şemada steroid tedavisi tekrar verilir.

*****Diğer ajanlar arasında vinkristin, siklofosamid, interferon ve bevacizumab yer almaktadır.

Kortikosteroid tedavisi başlamayı planladığımız hastalarımız öncesinde kan sayımı, karaciğer enzim değerleri ve periferik kan yayması ile değerlendirildi. Kronik karaciğer hastalığı, transaminaz yüksekliği ve akut enfeksiyon tablosu olan hastalarda steroid başlangıç tedavisi olarak kullanılmadı, takipte tedaviye eklenmesine propranolol tedavisinin yanıtına göre karar verildi. Oral steroid 2 mg/kg/gün prednizolon şeklinde 3 dozda verildi. Hızlı tedavi yanıtı gerektiren durumlarda (örneğin görme aksını kapatan perioküler lezyon, yutma bozukluğu yapan ağız içi lezyon gibi) tedavide pulse metilprednizolon tercih edildi. Bu tedavi; 3 gün 30 mg/kg, 3 gün 20 mg/kg, 3 gün 10 mg/kg olmak üzere toplam 9 günde verildi. Yukarıdaki algoritmalara göre özellikle oral

steroidin endike olduğu fakat prednolonun oral uygulanamadığı küçük bebeklerde düşük doz intravenöz prednizolon tercih edildi.

Propranolol tedavisi öncesi her hastada kardiyolojik öykü alındı ve muayenesi yapıldı. Her hastaya ritim bozuklukları açısından EKG çekildi, öyküsünde risk faktörü olan hastalardan EKO ile değerlendirme istendi. Özellikle yaşı küçük çocuklarda verilen ilk dozdan yaklaşık 2 saat sonra hipoglisemi ve bradikardi riski açısından kan şekeri ve kalp tepe atımı ölçümü yapıldı. Tüm hastalarda uyguladığımız propranolol dozu 2mg/kg/gün'dü, 2 dozda verildi. Daha yüksek dozlarda tedavi verilmedi.

İlk kontrol tedavi başlangıcından 1 hafta sonrası olarak planlandı. Takip sıklığı ayda bir olarak planlansa da hastaların komplikasyon ve tedavi uyumuna göre değişiklik gösterdi. Aylık kontrollerde kan şekeri ve EKG ile ilaca bağlı komplikasyonlar değerlendirilirken hastanın tartışına göre doz ayarlaması yapıldı. Yüzeysel hemanjiyomların boyutları her kontrolde ölçüldü, renk değişimi not edildi. Derin hemanjiyomların boyutları fizik muayene ve/veya USG ile değerlendirildi, kıvamındaki yumuşama not edildi. Karaciğer, parotis ve orbita içinde bulunan lezyonlar için kontrol US veya MR ile görüntüleme sıklığı; lezyonun özellikleri, tedavi yanıtı ve komplikasyonların durumuna göre belirlendi.

3.2.3. Tedavi yanıtları

İyileşme kriteri olarak; lezyonların rengindeki solma ve boyutlarındaki küçülme esas alındı. Lezyonlardaki iyileşme belirtileri kontrol esnasındaki seri ölçümler ve fotoğraf çekimleri ile değerlendirildi. Derin ve kavernoöz lezyonlar için; görüntüleme yöntemleri (USG ve MRG) ile ortaya konan lezyon boyutlarında küçülme ve involüsyon fazına ait değişiklikler arandı. Tedavi yanıtları Şekil 13, 14 ve 15'te görülen algoritmadaki zamanlamalara uygun olarak değerlendirildi.

Tedavi yanıtlarında %75-100 iyileşme varlığı objektif yanıt, %75-50 parsiyel yanıt, %50 ve altında küçülme varlığı stabil lezyon olarak değerlendirildi. Tedavi ile boyut ve renk değişikliği olmayan hastalar yanıtız veya tedaviye refrakter olarak değerlendirilirken, tedavi kesildikten sonra tekrar büyüme görülen vakalar rekürren hastalık olarak isimlendirildi.

Tedavi yanıtları değerlendirilirken tedaviye başlangıç yaşı, tedavi endikasyonu ve tedavi süreleri göz önüne alındı. Tedaviye başlangıç zamanı için 6 ay ve altı ve 6 ay üstü olarak

iki grup belirlenerek tedaviye yanıt oranları değerlendirildi. Tedaviye bağlı komplikasyonlar incelendi

3.3. İstatistiksel değerlendirme

İstatistiksel değerlendirme, IBM SPSS 20.0 (SPSS Inc. ,Chicago, IL, USA) paket programı ile yapıldı. Normal dağılım gösteren nümerik değişkenler ortalama \pm standart sapma ve normal dağılım göstermeyen nümerik değişkenler medyan (25. persantil - 75. persantil) olarak verildi. Kategorik değişkenler ise frekans (yüzdeler) olarak ifade edildi. Gruplar arasındaki farklılık normal dağılıma sahip olan nümerik değişkenlerde Student t veya One-Way ANOVA testi ile kategorik değişkenler için Fisher's Exact Kikare analizi ile değerlendirildi, $p < 0.05$ istatistiksel olarak önemlilik için yeterli kabul edildi.

4. BULGULAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Çocuk Onkoloji Bilim Dalı'nda Ocak 2007 – Ocak 2017 tarihleri arasında infantil hemanjiyom tanısı alan ve çalışma grubuna dahil edilme kriterlerine uyan 100 hastaya ve kayıtlarına ulaşıldı.[#]

4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

İnfantil hemanjiyom tanısı ile takip edilen hastaların %63'ü kızdı, K/E oranı 1,8/1 olarak bulundu.

Çalışma grubumuzdaki hastaların en erken hastaneye başvuru zamanı 1. ay, en geç 13 yaştı. Ortanca başvuru yaşı 5 ay olarak bulundu. Hemanjiyomların ilk olarak fark edildiği yaş ise en erken 5.gün, en geç 9 yaştı, ortanca fark edilme yaşı 13 gün olarak bulundu. Lezyonların %94'ü ilk 6 ayda fark edilmiş, 71 hastada ise ilk 1 ayda fark edilmişti. Hastalarımızın %55'inde aileler tarafından doğumda prekürsör lezyon fark edilmişti.

Hasta grubumuzun %62'sinde baş-boyunda lokalize infantil hemanjiyom saptandı. Bu lezyonlardan 13 tanesi perioküler bölgede, 5 tanesi ağız içinde, 3 tanesi dudakta, 1 tanesi de parotiste yerleşmişti. Yüz bölgesinde belirtilen bu özel alanların dışında lezyonu olan 23 hasta mevcutken, diğer 10 hastada saçlı deride, 7 hastada da boyunda lokalize hemanjiyom bulunmaktaydı. Baş-boyun dışı yerleşim yerleri arasında gövde ve ekstremiteler (%27), anogenital bölge (%9) ve karaciğer (%2) bulunmaktaydı.

Hastalarımızın %25'inde multipl lezyon saptandı. Bu hastaların sadece iki tanesinde lezyon sayısı 5 ve üzerindedir. Multipl lezyonlara karaciğer hemanjiyomu eşlik etme riski yüksek olduğundan bu gruptaki hastalara batın USG yapıldı, eşlik eden karaciğer hemanjiyomu saptanmadı. Tek ve multipl lezyonların, primer lezyonun (en büyük boyutlu infantil hemanjiyom) morfolojik tipi, lokalizasyonu ve boyutları ile karşılaştırılarak değerlendirilmesi Tablo 10'da özetlenmiştir. Bu veriler ışığında yüzeysel lezyonlarda multipl hemanjiyom görülme sıklığı, derin ve mikst lezyonlara oranla anlamlı olarak fazla görülmüştür (p=0,039).

[#] Çalışmanın 100 hastada yapılmış olması nedeniyle bundan sonraki bölümde veriler doğrudan yüzde veya sayı olarak ifade edilecektir.

Tablo 10: Tek ve multipl infantil hemanjiyomların primer lezyon özelliklerine göre karşılaştırılması

	Tek lezyon n (%)	Multipl lezyon n (%)	Toplam hasta sayısı n (%)	p
Morfolojik tip				
Yüzeysel	49 (%69)	22 (%31)	71 (%100)	0,039
Derin ve mikst	25 (%92)	2 (%8)	27 (%100)	
Kavernöz	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)	
Yerleşim yeri				
Baş-boyun	30 (%70)	13 (%30)	43 (%100)	0,679
Ekstremitte-gövde	20 (%74)	7 (%26)	27 (%100)	
Perioküler	11 (%85)	2 (%15)	13 (%100)	
Anogenital	7 (%78)	2 (%22)	9 (%100)	
Ağız içi	5 (%100)	0 (%0)	5 (%100)	
Karaciğer	1 (%50)	1 (%50)	2 (%100)	
Parotis	1 (%100)	0 (%0)	1 (%100)	
Boyut (cm²), ortanca	6 cm ² (1-50)	6,7 cm ² (1-24)	-	0,269

Çalışma grubumuzun %71'inde yüzeysel lezyon bulunmaktaydı, bu lezyonların 12 tanesi ciltle aynı seviyedeyken, 59 tanesi ciltten protrudeydi. Derin yerleşimli 20, mikst karakterde 7 lezyon bulunmaktaydı. İki hastada kavernöz hemanjiyom bulunmaktaydı ve ikisi de karaciğerde lokalizeydi. Karaciğer hemanjiyomlarının biri multipl, diğeri tek lezyondu.

Lezyonlar boyutları açısından en uzun çapı temel alınarak değerlendirildiğinde 5 cm ve üzerinde 20, 5 cm'in altında 80 lezyon olduğu görüldü. Yüzeysel alanlarına bakıldığında en küçük lezyon 1 cm² en büyük lezyon 50 cm² olarak saptandı. Ortanca değer 6,37 cm²'di.

İnfantil hemanjiyom oluşumu açısından risk faktörü oluşturabilecek prenatal faktörler, doğum öyküsü ve soygeçmiş değerlendirildi. Çoğul gebelik 10 hastada mevcuttu. Bunlardan 5 tanesinde üçüz gebelik, 3 tanesinde dizigot, 2 tanesinde monozigot ikiz gebelik vardı. Monozigot ikiz gebelikten doğan her iki kardeşinde de infantil hemanjiyom mevcuttu.

Hastalar doğum haftalarına göre değerlendirildiğinde 38 hastanın 38 gestasyon haftasından daha küçük doğduğu tespit edildi, preterm olarak değerlendirildi. Ortalama doğum haftası 37

hafta (± 4 gün) olarak hesaplandı. 25 hastanın doğum tartısı 2500 gr'ın altındaydı, düşük doğum ağırlıklı olarak değerlendirildi. Ortalama doğum ağırlığı 2940 gr'dı (± 886 gr). Kız/erkek oranı prematür hastalarda 1,5/1 olarak hesaplandı, çalışmamızdaki term infantlarda saptanan K/E oranına (1,8/1) göre daha düşük olduğu görüldü. Preterm infantlarda multipl lezyon görülme sıklığı %37 (38 lezyonun 14'ü) iken, term infantlarda %14 (76 lezyonun 11'i) olduğu görüldü. Prematürelere multipl lezyon görülme sıklığı term infantlara göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,032$). Prematürelere baş boyun yerleşim oranı %42 (38 lezyonun 16'sı) iken, term bebeklerde bu oran %74 (62 lezyonun 46'sı) bulunmuştur, pretermelerde term infantlara göre daha nadir baş boyun tutulumu görülmüştür ($p=0,001$).

Maternal yaş ortalaması 28 yıl ($\pm 4,8$) olarak hesaplandı. Hastaların annelerinin %34'ünün gebelik yaşları 30 yıl ve üzerindedir. Maternal yaşı 30 yıl ve üzeri olan hasta grubumuzun %47'sinde preterm doğum görülürken, maternal yaşı 30 yılın altında olan grupta %33 olduğu görüldü ($p=0,180$). Plasental anomali sadece 2 hastada görüldü.

Hasta grubumuzun %14'ünde ailede hemanjiyom öyküsü mevcuttu. Bu hastalardan ikisi monozigot ikiz eşiydi (0.derece). Birinci ve ikinci dereceli akrabalarda hemanjiyom görülen 6, 3.derece akrabalarında (kuzenlerinde) hemanjiyom öyküsü olan 6 hasta mevcuttu. On hastada akraba evliliği mevcuttu. Akraba evliliği olan hastaların ailelerinde hemanjiyom öyküsü yoktu. Ailesinde hemanjiyom öyküsü bulunan hastaların %50'sinde multipl lezyon görülürken, bulunmayanların %21'inde multipl lezyon görüldü. Ailesinde hemanjiyom öyküsü bulunan hastalarda, bulunmayanlara oranla multipl lezyon bulunma sıklığı anlamlı olarak daha yüksek görüldü ($p=0,020$).

Hasta grubumuzda komplikasyon görülme oranı %29'du. Bunlardan 3'ünde oküler komplikasyonlar, 26'sında ülser ve kanama görüldü.

Perioküler bölge, parotis ve karaciğer hemanjiyomlarında ülserasyon hiç görülmezken, baş boyunda %42 (26 lezyonun 11'i), sonrasında sırasıyla ekstremit ve gövdede %31 (26 lezyonun 8'i), anogenital bölgede %27 (26 lezyonun 7'si) sıklıkta ülserasyon saptanmıştır. Ağız içinde bulunan 5 lezyondan 1'inde (%20), diğer baş-boyun bölgelerinde yerleşen 43 lezyondan 9'unda (%21), ekstremit ve gövdede yerleşmiş 27 lezyondan 8'inde (%30) ve anogenital yerleşimli 9 lezyondan 8'inde (%89) ülserasyon gelişmiştir. Anogenital bölgede ülserasyon gelişme riski diğer bölgelere kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulundu ($p=0,001$). Derin ve kavernoöz lezyonlarda ülserasyon görülmezken, yüzeysel lezyonların %34'ünde (71 lezyonun 24'ü), mikst lezyonların ise %28'inde (7 lezyonun 2'si) ülserasyon görülmüştür.

Yüzeyel ve mikst lezyonlarda ülserasyon gelişme riski derin ve kavernöz lezyonlara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,019$). Lezyon boyutları 5 cm'in altında olan hastalarda ülserasyon gelişme sıklığı %19 (80 hastanın 15'i) iken, 5 cm ve üzerinde lezyonu olan hastalarda bu oran %55 (20 hastanın 11'i) bulundu ($p=0,014$). Ülserasyon görülen vakaların ortanca yüzey alanı $11,7 \text{ cm}^2$ (1-50 cm^2), görülmeyen vakaların ortanca değeri 6 cm^2 (1- 40,9 cm^2) olarak hesaplandı ($p=0,001$).

Perioküler bölge yerleşimli infantil hemanjiyomu olan 13 hastadan 3 tanesinde (%23) kalıcı görme bozukluğu gelişti. Bu hastalara ait bilgiler Tablo 11'de özetlenmiştir. Perioküler lezyonu olan hastalarda tedaviye 6.aydan sonra başlamanın kalıcı komplikasyon riskini anlamlı olarak arttırdığı saptandı. Bu grupta altı ayın altında tedaviye başlanan hastaların %10'unda, 6 aydan sonra tedavi başlanan hastaların %67'sinde kalıcı komplikasyon geliştiği görüldü ($p=0,041$). Yüzeyel lezyonlarda hiç komplikasyon gelişmezken, derin komponentli lezyonların %30'unda komplikasyon geliştiği saptandı ($p=0,270$). Göz kenarında ve orbitada yerleşmiş hemanjiyomlarda kalıcı komplikasyon gelişmezken, göz kapağında ve preseptal alanda yerleşenlerin yarısında komplikasyon görüldü ($p=0,200$).

Tablo 11: Periorbital hemanjiyomu olan hastaların klinik özellikleri ve gelişen kalıcı komplikasyonlar

	Yerleşim yeri	Morfolojik tip	Boyut	Fark edilme yaşı	Başvuru yaşı (tedaviye başlangıç yaşı)	Steroid tedavisi	Propranolol tedavisi	Tedavi yanıt	Kalıcı komplikasyon
1	Göz kapağı	Yüzeysel	0,5 cm	14 gün	2,5 ay	-	8 ay	Objektif yanıt	-
2	Göz kapağı	Yüzeysel	4,5 cm	1 ay	2,5 ay	7 gün	21 ay	Objektif yanıt	Şaşılık
3	Göz kenarı	Yüzeysel	4 cm	1 ay	5 ay	16 gün	6 ay	Parsiyel yanıt	-
4	Orbita-intrakonal	Derin	2,5 cm	1 ay	3 ay	9 gün	26 ay	Objektif yanıt	-
5	Göz kenarı	Yüzeysel	5 cm	25 gün	2,5 ay	9 gün	12 ay	Objektif yanıt	-
6	Orbita-ekstrakonal	Derin	1,5 cm	1,5 ay	4 ay	17 gün	10 ay	Objektif yanıt	-
7	Orbita-ekstrakonal	Derin	2,8 cm	8 gün	3 ay	-	9 ay	Objektif yanıt	-
8	Göz kapağı	Yüzeysel	2 cm	7 gün	3,5 ay	20 gün	4 ay	Objektif yanıt	-
9	Göz kapağı	Derin	2 cm	1 ay	8 ay	-	11 ay	Objektif yanıt	Göz tembelliği
10	Orbita-ekstrakonal	Derin	1,5 cm	2,5 ay	4 ay	-	4 ay	Objektif yanıt	-
11	Orbita-ekstrakonal	Derin	2,6 cm	2 ay	3 ay	11 gün	14 ay	Objektif yanıt	-
12	Preseptal alan	Derin	1,7 cm	20 gün	25 ay	9 gün	7 ay	Objektif yanıt	Astigmatizm
13	Preseptal alan	Derin	2cm	3 ay	13 ay	9 gün	11 ay	Objektif yanıt	-

4.2. Tedavi ile ilgili özellikler

Hasta grubumuzda en erken 1 aylıkken, en geç 13 yaşında iken tedaviye başlanılmıştı. Ortanca tedaviye başlangıç yaşı 5 aydı. Altı aylık ve daha küçük tedaviye başlama oranı %62 bulundu.

Tedaviye başlama endikasyonları Gereç ve Yöntemde belirtilen risk gruplarına ve hasta bazında değerlendirilen özel durumlara göre belirlendi. Buna göre ilk muayenelerine göre 53 hasta risk grup A'da, 24 hasta risk grup B'de, 23 hasta da risk grup C'de değerlendirildi. Genel olarak tedaviye başlama endikasyonları arasında en sık %56 oranında kozmetik nedenler[#] vardı. Sonrasında sırayla %25 oranında ülser ve kanama, %13 oranında görme sorunu oluşturma riski, %4 oranında beslenme sorunu oluşturma riski ve %2 oranında karaciğer lokalizasyonu yer almaktaydı. Erkek hasta grubumuzun %62'sinde, kız hasta grubumuzun ise %53'ünde kozmetik nedeni tedavi başlandı (p=0,209). Tüm kozmetik nedeni tedavi başlanan hastaların %59'unun erkek olduğu görüldü.

Birinci basamak tedavi yöntemi olarak 73 hastada steroid ve propranolol birlikte, 24 hastada sadece propranolol, 3 hastada ise sadece steroid kullanıldı. Steroid tedavisi kullanan toplam 76 hastanın 40 (%53) tanesinde oral prednizolon, 11 (%14) tanesinde intravenöz metilprednizolon, 25 (%33) tanesinde ise hem oral hem intravenöz yol tercih edildi. İntravenöz steroid tedavisinin kullanıldığı 36 hastanın 32'sinde (%89) pulse metilprednizolon, 4 (%11) tanesinde ise düşük doz prednizolon tercih edildi. Başlıca tedavimiz olan propranololü tek başına ve steroid ile kombine şekilde kullandığımız hasta gruplarının karşılaştırılması Tablo 12'de özetlenmiştir. Bu verilere göre 6 aydan küçük bebeklerde propranolol tek ajan olarak daha sık kullanılmıştır (p=0,034). Kombine tedavi, komplike ve büyük boyutlu vakalarda tek başına propranolol tedavisine göre daha fazla kullanılmıştır (p=0,014, 0,001).

[#]Lokalizasyonu nedeniyle ileride hastanın sosyal yaşamını etkileyecek skar dokusu oluşturma riski olan lezyonlar ve hasta ve ebeveynlerinin endişesi

Tablo 12: Tek başına propranolol ile steroidle kombine propranolol tedavilerinin karşılaştırılması

	Propranolol n=24 (%)	Propranolol+steroid n=73 (%)	p
Cinsiyet			
Kız	11 (%46)	25 (%34)	0,308
Erkek	13 (%54)	48 (%66)	
Fark edilme yaşı (gün), ortanca	14,5 gün (7-3240)	12 gün (5-2310)	0,262
Tedavi başlangıç yaşı (ay), ortanca	3,5 ay (2-180)	6 ay (1-156)	0,578
Tedavi başlangıç yaş aralığı			0,034
≤6ay	19 (%79)	40 (%55)	
>6ay	5 (%21)	33 (%45)	
Lokalizasyon			0,451
Baş boyun	9 (%37)	33 (%45)	
Ekstremitte gövde	9 (%37)	16 (%22)	
Gluteal genital	1 (%4)	8 (%11)	
İç organ	1 (%4)	1 (%1)	
Ağız içi	0 (%0)	5 (%7)	
Perioküler	4 (%17)	9 (%12)	
Parotis	0 (%0)	1 (%1)	
Morfolojik tip			0,508
Yüzeyel	18 (%75)	50 (%68)	
Derin ve mikst	5 (%21)	22 (%30)	
Kavernöz	1 (%4)	1 (%1)	
Boyut (cm²), ortanca	2,85 cm ² (1-12)	7 cm ² (1-50)	0,001
Sayı			0,514
tek	7 (%29)	15 (%20)	
2-5	0 (%0)	2 (%3)	
>5	17 (%71)	56 (%77)	
Komplikasyon			0,014
Var	2 (%8)	25 (%34)	
Yok	22 (%92)	48 (%66)	
Tedavi yanıt			0,075
>%75	17 (%71)	40 (%55)	
%50-75	3 (%12)	21 (%29)	
≤ %50	4 (%17)	5 (%7)	
Refrakter	0 (%0)	7 (%9)	

Tedavide oral steroidlerin ortanca kullanım süresi 14 (5-120) gündü, intravenöz steroidler (pulse metilprednizolon ve düşük doz prednizolon birlikte değerlendirildiğinde) ise 9 gün (3-40) kullanılmıştı. Ortalama propranolol tedavisi süresinin 10,5 ay (\pm 8,5) olduğu görüldü.

İkinci basamak tedavi ihtiyacı olan 10 hasta mevcuttu. Bu gruptaki hastaların 6'sında medikal tedaviler, 4'ünde cerrahi yöntemler, 1'inde ise hem medikal tedavi hem de cerrahi yöntemler kullanıldı.

Propranolol ve steroid tedavileri dışında ikinci basamak medikal tedavilerin kullanıldığı 7 hastamız vardı ve bu hastalardan 5 tanesi risk grup B, 2 tanesi ise risk grup C olarak değerlendirilmişti. Risk grup C'de olan ilk hastanın 5 cm'in üzerinde ağız içi lezyonu, ikinci hastanın ise 5 cm'in üzerinde, ülser, yüzde lokalize hemanjiyomu bulunmaktaydı. Risk grup B'deki hastalardan birinin lezyonu 5 cm'in altında ülser ve anogenital yerleşimliken diğer 4 hastanın da lezyonu 5 cm'in üzerinde ve yüzde lokalizeydi.

İkinci basamak medikal tedavi olarak 1 hastada interferon, 1 hastada siklofosfamid, 1 hastada interferon, siklofosfamid ve vinkristin birlikte, 4 hastada ise bevacizumab tedavileri kullanıldı. Bahsedilen medikal tedavilere başlama endikasyonu, lezyonların birinci basamak tedaviler olan steroid ve propranolol tedavilerine refrakter olmalarıydı.

İnterferon, siklofosfamid ve vinkristin tedavileri uygulanan hastanın lezyonu perianal bölgede, ülser, kanamalı ve 3,5x3x0,8 cm boyutlarında ciltten protrude bir lezyondu, 3 aylık steroid ve propranolol tedavisine yanıt vermeyen hastada 4 haftalık interferon tedavisinden de yanıt alınamaması üzerine 4 kür vinkristin ve siklofosfamid tedavileri kullanıldı. Tam yanıt alındı.

Diğer interferon tedavisi uygulanan hastamızın sağ yüz yarımını kaplayan ciltle aynı seviyede lezyonu mevcuttu, 9 aylıkken steroid ve propranolol ile tedaviye başlanan hastada yeterli yanıt görülmemesi üzerine 3 kür interferon tedavisi verildi. Takiben 5 ay daha steroid tedavisi alan hastada tam yanıt görüldü.

Siklofosfamid tedavisi alan hastanın lezyonu sol yanağını kaplamaktaydı, hasta 1 aylıktı ve kanaması şiddetli olan hastanın 1 kez transfüzyon ihtiyacı olmuştu, steroid 1 ay ve propranolol 6 ay kullandıktan sonra yeterli yanıt görülmeyen ve ara ara kanamaları devam eden hastada siklofosfamid tedavisi verildi. Yine yeterli yanıt alınmaması üzerine hasta cerrahiye yönlendirildi.

Bevacizumab tedavisi başlanan 4 hastanın tümünde lezyonlar baş-boyun yerleşimliydi, 1 tanesinde dil üzerinde yerleşim görülürken diğer 3'ü yüzde yerleşmişti. Tüm lezyonlar 5 cm'in üzerindeydi. Tüm hastalarda 1 kez pulse metilprednizolon kullanılmış, sonrasında oral prednizolon ile steroid tedavisine devam edilmişti. Propranolol kullanım süresi 12 ayın üzerindeydi. Hastaların hepsinde 15 gün arayla, 15 mg/kg dozda 2 kür tedavi uygulandı ve sonrasında 2 hastada objektif, 2 hastada parsiyel yanıt görüldü (Şekil 17,18). Altı kür sonrası yanıt değerlendirilmesinde 2. küre göre yanıt oranları değişmedi. Bevacizumab tedavisi başlanan 4 hastanın klinik özellikleri ve aldıkları tedaviler Tablo 13'te özetlenmiştir.



Şekil 17: Dilde yerleşimli infantil hemanjiyom, tedavi öncesi, 2 kür bevacizumab tedavisi sonrası (KOÜ Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Arşivi)



Şekil 18: Parotis loju yerleşimli infantil hemanjiyom, tedavi öncesi, 2 kür bevacizumab tedavisi sonrası (KOÜ Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Arşivi)

Tablo 13: İkinci basamak tedavi olarak bevacizumab kullanılan hastaların özellikleri

	1. hasta	2. hasta	3. hasta	4. hasta
Cinsiyet	Erkek	Kız	Kız	Kız
Lezyonun farkedilme zamanı	5 gün	7 gün	6 ay	6,5 yaş
1.basamak tedavilere başlangıç zamanı	2 aylık	1,5 aylık	2 yaş	6 yaş 11 ay
Morfolojik tip	Yüzeysel-Ciltten protrude	Yüzeysel-Ciltle aynı seviyede	Derin yerleşimli	Mikst lezyon
Yerleşim yeri	Sağ kulak önü, parotis loju üzerinde	Her iki yanak ve alt dudanın hepsini kaplayan	Sağ yanak	Dil ve submandibuler alan
Boyut	6x7x3 cm 42 cm ²	5x4,5x1,5 cm 22,5 cm ²	5x3x1,5 cm 15 cm ²	4x4,5x7 cm 31,5 cm ²
Komplikasyon	Yok	Yok	Yok	Ülserasyon ve kanama
Steroid tedavisi	25 gün	20 gün	20 gün	25 gün
Propranolol tedavisi	14 ay	60 ay	36 ay	13 ay
Bevacizumab tedavisine başlangıç yaşı	1 yaş 7 ay	4 yaş 11 ay	8 yaş 10 ay	7,5 yaş
Bevacizumab tedavi dozu	15 mg/kg, 15 gün arayla, 6 kür	15 mg/kg, 15 gün arayla, 6 kür	15 mg/kg, 15 gün arayla, 6 kür	15 mg/kg, 15 gün arayla, 6 kür
Bevacizumab tedavisi sonrası tedavi yanıtları	Objektif yanıt (>%75 iyileşme)	Parsiyel yanıt (%50-75 iyileşme)	Objektif yanıt (>%75 iyileşme)	Parsiyel yanıt (%50-75 iyileşme)

Cerrahi yöntemlere başvuru olan 5 hastadan 2'sinde endikasyon medikal tedaviye yetersiz yanıt varlığıydı. Birinci basamak tedavilere ilk 3 ayda yeterli yanıt vermeyen ilk hastada, başvuru ve tedaviye başlangıç zamanının 7 yaş olması nedeniyle lezyonun involüsyon fazında olduğu düşünülerek tedavisi kesildi. Bu nedenle diğer medikal tedaviler yerine cerrahi yöntemlere başvuru olarak hastanın kitlesi tamamen çıkarıldı. Sol yanağının tümünü kaplayan kanamalı ciltten protrude lezyonu bulunan ikinci hastada ise birinci basamak steroid ve propranolol tedavilerinin yanında siklofosfamid tedavisi kullanılmış, fakat yeterli yanıt alınamamakla birlikte ara ara kanamaları devam etmişti. Diğer bir hastada ise propranolol tedavisinde bağlı oluşan bradikardi nedeniyle tedavi kesilmiş, ilk hasta ile benzer şekilde hastanın başvuru ve tedaviye başlangıç zamanının 13,5 yaş olması nedeniyle lezyonun involüsyon fazında olduğu düşünülerek ikinci basamak medikal tedaviler denenmeden hasta cerrahiye yönlendirilmişti. Cerrahi yöntemlerin kullanıldığı tüm hastaların özellikler Tablo 14'te özetlenmiştir.

Tedaviye bağlı komplikasyonlar 3 hastada tespit edildi. Bu hastalardan ilkinde steroid tedavisi; 9 gün pulse metilprednizolon, sonrasında 1 hafta 2mg/kg oral prednizolon ile başlanıp devamında 20 gün daha doz düşürülerek devam edilmişti. Tedavi esnasında saptanan transaminazlarda artış steroid yan etkisine bağlandı. Takipte sadece propranolol tedavisi ile devam edildi. İkinci hastada 2 mg/kg/gün propranolol tedavisi alırken bradikardi görüldü, doz azaltıldıktan sonra etki geriledi. Üçüncü hastada da 2 mg/kg/gün propranolol tedavisi alırken bradikardi görüldü, tedavisi kesildi.

Tablo 14: İkinci basamak tedavi olarak cerrahi yöntemlere başvuru hastaların özellikleri

	1. hasta	2. hasta	3. hasta	4. hasta	5. hasta
Cinsiyet	Kız	Erkek	Kız	Erkek	Erkek
Lezyonun farkedilme zamanı	2,5 ay	2 yaş	15 günlük	20 günlük	7 günlük
Tedaviye başlangıç zamanı	2,5 ay	7 yaş	12 ay	13,5 yaş	1 ay
Morfolojik tip	Mikst	Derin	Yüzeysel (ciltten protrude)	Derin	Yüzeysel (ciltten protrude)
Yerleşim yeri	Sağ göz kapağı	Sağ kubital bölge arkasında	Sağ kol	Sağ submandibuler bölge	Sol yanak
Boyut	4,5x1,5x0,6 cm 6,75 cm ²	2,5x2,6x1,2 cm 4 cm ²	4x7x1 cm 28 cm ²	3x3x1,2 cm 3,6 cm ²	3,1x2,6x3,7 cm 11,47 cm ²
Komplikasyon	Şaşılık	Yok	Ülserasyon, kanama	Yok	Ülserasyon ve kanama
Tedavi endikasyonu	Görme sorunu riski	Kozmetik	Ülserasyon, kanama	Kozmetik	Ülserasyon, kanama
Steroid tedavisi	7 gün (oral)	Yok	9 gün (pulse MP) 45 gün (oral)	20 gün (oral)	9 gün (pulse MP) 21 gün (oral)
Propranolol tedavisi	21 ay	3 ay	14 ay	2 ay	6 ay
Ek medikal tedavi	Yok	Yok	Yok	Yok	Siklofosamid (3 kür)
Tedavi komplikasyonu	Yok	Yok	Yok	Bradikardi	Yok
Tedavi yanıt	Objektif yanıt (>%75 iyileşme)	Stabil hastalık (<%50 iyileşme)	Parsiyel yanıt (%50-%75 iyileşme)	Stabil hastalık (<%50 iyileşme)	Refrakter
Cerrahi endikasyonu	Komplikasyonların tedavisi	Tedaviye yetersiz yanıt	Hasarlı dokunun tamiri	Tedavi komplikasyonu nedeniyle medikal tedaviye devam edilememesi	Tedaviye yetersiz yanıt
Yapılan işlem	Strabismus düzeltilmesi	Lezyon çıkarımı	Skar revizyonu	Lezyon çıkarımı	Lezyon çıkarımı

4.3. Tedavi yanıtlarının değerlendirilmesi

Çalışma grubumuzda birinci basamak tedavilere %50'nin üzerinde yanıt alınan 84 hasta, %50 ve altında yanıt alınan 9 hasta varken, tedaviye refrakter 7 hasta mevcuttu. %50'nin üzerinde yanıt alınan 84 hastanın 58'inde objektif yanıt (>%75 yanıt), 26'sında ise parsiyel yanıt (%50-75 yanıt) olduğu görüldü. Yüzde 50 ve altında ve %50'nin üzerinde tedavi yanıtı görülen hasta gruplarının klinik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 12'de özetlenmiştir.

Kız ve erkek cinsiyet, prematür ve miad doğumlular ile düşük doğum ağırlığı ve normal doğum ağırlığı olan hastalar, tedavi yanıt oranları açısından karşılaştırıldığında arada anlamlı fark görülmedi ($p=0,971$; $0,324$; $0,606$).

Tedavi yanıtları ile hastalara verdiğimiz birinci basamak tedavilerin toplam süresi karşılaştırıldı. Altı ayın altında tedavi alan hastaların %39'unda (23 hastanın 9'u) objektif yanıt, %35'inde (23 hastanın 8'i) parsiyel yanıt, %24'ünde (23 hastanın 6'sı) ise stabil hastalık görüldü, tedaviye refrakter vaka olmadı. Tedavi süresi 6-12 ay olan hastaların %66'sında (48 hastanın 31'i) objektif yanıt, %28'inde (48 hastanın 13'ü) parsiyel yanıt, %2'sinde (48 hastanın 1'i) stabil hastalık görüldü, tedaviye refrakter vaka görülme oranı 6 idi (48 hastanın 3'ü). On iki ay üzerinde tedavi alan hastaların ise %62'sinde (29 hastanın 18'i) objektif yanıt, %17'sinde (29 hastanın 5'i) parsiyel yanıt, %7'sinde (29 hastanın 2'si) stabil hastalık görülürken 4 vaka (%14) tedaviye refrakterdi. Altı ay altında tedavi alan hastalarda, 6-12 ay arası ve 12 ay üzerinde tedavi alan hastalara oranla objektif yanıt alınma oranı anlamlı olarak düşük bulunmuştur ($p=0,009$). Sadece 6-12 ay arası ve 12 ay üzeri tedavi alan hastalar tedavi yanıtları açısından karşılaştırıldığında ise arada anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,396$). Tedaviye yanıt alınan tüm hastalar ile tedaviye refrakter hastalar tedavi alma süreleri açısından karşılaştırıldığında arada anlamlı fark görülmemiştir ($p=0,087$).

Tablo 15: Tedaviye %50'nin üzerinde ve %50 ve altında yanıt alınan grupların karşılaştırılması

	>%50 tedavi yanıt n=84 (%)	≤ %50 tedavi yanıt n=16 (%)	p
Cinsiyet			
Kız	53 (%63)	10(%63)	0,964
Erkek	31 (%37)	6 (%37)	
Fark edilme yaşı (gün), ortanca	12 gün (5-1095)	25 gün (5-3240)	<0,001
Tedavi başlangıç yaşı (ay), ortanca	4 ay (1-36)	15,5 ay (1-156)	<0,001
Tedavi başlangıç yaş aralığı			
≤6ay	56 (%67)	6(%37)	0,028
>6ay	28 (%33)	10 (%63)	
Lokalizasyon			
Baş boyun	36(%43)	7 (%44)	0,338
Ekstremitte gövde	23(%27)	4 (%25)	
Gluteal genital	7 (%8)	2 (%12)	
İç organ	1 (%1)	1 (%6)	
Ağız içi	3 (%4)	2 (%13)	
Perioküler	13 (%15)	0 (%0)	
Parotis	1(%1)	0 (%0)	
Morfolojik tip			
Yüzeysel	61 (%73)	10 (%63)	0,538
Derin	16 (%19)	4 (%25,0)	
Mikst	6 (%7)	1 (%6)	
Kavernöz	1 (%1)	1 (%6)	
Boyut (cm²), ortanca	6 cm ² (1-50)	9,8 cm ² (1,2-40,6)	0,001
Sayı			
tek	60(%71)	15(%94)	0,166
2-5	2 (%2)	0 (%0)	
>5	22 (%26)	1 (%6)	
Komplikasyon			
Var	24 (%29)	5 (%31)	0,829
Yok	60 (%71)	11 (%69)	
Tedavi Yöntemi			
Steroid	3 (%3)	0 (%0)	0,745
Propranolol	20 (%24)	4 (%25)	
Steroid+propranolol	61 (%75)	12 (%75)	

Tedavi yanıtları ile hastaların tedaviye başlangıç yaşları karşılaştırıldı. Tedaviye başlangıç yaşı 6 ay ve daha küçük olan hastaların %71'inde (62 hastanın 44'ü) objektif yanıt, %19'unda (62 hastanın 12'si) parsiyel yanıt, %3'ünde (62 hastanın 2'si) stabil yanıt görülürken, %7 (62 hastanın 4'ü) vakanın tedaviye refrakter olduğu görüldü. Altı aydan daha büyük tedaviye başlanan vakaların %37'sinde (38 hastanın 14'ü) objektif yanıt, %37'sinde (38 hastanın 14'ü) parsiyel yanıt, %18'inde (38 hastanın 7'si) stabil lezyon görülürken, 3 vaka (%8) tedaviye refrakterdi. Altı ay ve daha küçük tedaviye başlanan vakalarda objektif yanıt alınma oranı altı aydan daha büyük tedaviye başlanan hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur (p=0,003). Ortanca tedaviye başlangıç yaşları objektif yanıt grubunda 3,75ay (1,5-36), parsiyel yanıt grubunda 11 ay (1-31), stabil lezyonu olan grupta 21 ay (1,5-156) ve tedaviye refrakter grupta 6 ay (1-83) bulundu (p<0,001). Tedaviye yanıtı tüm vakalar ile refrakter vakalar tedaviye başlangıç yaşları açısından karşılaştırıldığında arada istatistiksel anlamlı fark görülmedi (p=0,532).

Tedavi yanıtları ile lezyon özelliklerinin karşılaştırıldığı Tablo 15'deki veriler değerlendirildiğinde baş-boyun yerleşimli lezyonlarda, baş-boyun dışı yerleşimlere göre ve 5cm ve altındaki lezyonlarda, 5 cm'in üzerindeki lezyonlara oranla objektif yanıt görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (p=0,024; <0,001).

Tablo 16: Tedavi yanıtlarının lezyon özelliklerine göre karşılaştırılması

	Objektif yanıt n (%)	Parsiyel yanıt n (%)	Stabil lezyon n (%)	Refrakter hastalık n (%)	Toplam hasta sayısı n (%)	p
Morfolojik tip						
Yüzeyel	39 (%55)	22 (%31)	5(%7)	5(%7)	71(%100)	0,345
Derin	14 (%70)	2 (%10)	3 (%15)	1 (%5)	20 (%100)	
Mikst	4 (%57)	2 (%28)	0 (%0)	1 (%14)	7 (%100)	
Kavernöz	1 (%50)	0 (%0)	1 (%50)	0 (%0)	2 (%100)	
Yerleşim yeri						
Baş-boyun	41 (%66)	12 (%19)	3 (5)	6 (%10)	62 (%100)	0,024
Baş-boyun dışı	17 (%45)	14 (%37)	6 (16)	1 (3)	38 (%100)	
Boyut aralığı						
< 5cm	51(%64)	20 (%25)	8 (%10)	12(%1)	80 (%100)	<0,001
≥5cm	7 (%35)	6 (%30)	1 (%5)	6(%30)	20 (%100)	

Ülserasyon görülen hastaların %35'inde (26 lezyonun 9'u), görülmeyen hastaların ise %66'sında (74 lezyonun 49'u) objektif yanıt görüldü. Objektif yanıt görülme oranı ülser vakalarında, olmayanlara göre anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,019$).

Birinci basamak tedavi olarak hasta grubumuzda kullanılan, propranolol ve steroid, tek başına steroid ve tek başına propranolol, tedavi yanıtları açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark görülmediği saptandı ($p=0,136$). Lezyonların tek veya multipl olması da tedavi yanıtları arasında anlamlı fark oluşturmadı ($p=0,269$). Hasta grubumuzda kullandığımız oral prednizolon ve pulse metilprednizolon tedavileri, tedavi yanıtları ile karşılaştırıldığında; pulse metilprednizolon tedavisi alan hasta grubunda sırasıyla objektif yanıt, parsiyel yanıt, stabil lezyon ve refrakter vaka görülme oranları, %47, %28, %3, %22; oral prednizolon tedavisi alan grupta ise %56, %34, %10, %0 olarak bulunmuştur ($p=0,014$).

Hasta grubumuzda rekürrens oranı %3'tü. Tedavi bitimi ile lezyonların tekrar büyümesi arasındaki süreler değerlendirildiğinde ortanca değer 4 ay (3-7) bulundu. Rekürren hasta grubumuzdaki lezyonların biri parotiste, biri boyunda, biri de gövdede lokalizeydi. Lezyonların tümü tekti ve boyutları 5 cm'in altındaydı. İki yüzeyel biri ise derin karakterde olan lezyonların hiçbirinde ülserasyon gelişmemişti. Tedaviye başlangıç yaşı 2 hastada 6 ay ve daha küçük, 1 hastada 6 aydan büyüktü. Hepsinde birinci basamak tedavi olarak steroid ve propranolol kullanılmış ve tedaviye 12 ayın üzerinde devam edilmişti. İkinci basamak tedavi ihtiyacı olmayan rekürren hasta grubunun hepsinde objektif yanıt görülmüştü. Rekürren hasta grubuyla rekürren olmayan hasta grubuyla karşılaştırılması Tablo 16'da özetlenmiştir.

Tablo 17: Rekürren hasta grubunun özelliklerinin rekürren olmayan gruba karşılaştırılması

	Rekürrens var n=3 (%)	Rekürren yok n=97 (%)	p
Cinsiyet			
Kız	3 (%100)	60 (%62)	0,178
Erkek	0 (%0)	37 (%38)	
Fark edilme yaşı (gün), ortanca	10 gün (7-1095)	14 gün (5-3240)	0,264
Tedavi başlangıç yaşı (ay), ortanca	5 ay (3,5-36)	5 ay (1-156)	0,870
Tedavi başlangıç yaş aralığı			0,866
≤6ay	2 (%67)	60 (%62)	
>6ay	1 (%33)	37 (%38)	
Lokalizasyon			0,001
Baş boyun	1 (%33)	42 (%43)	
Ekstremitte gövde	1 (%33)	26 (%27)	
Gluteal genital	0 (%0)	9 (%9)	
İç organ	0 (%0)	2 (%2)	
Ağız içi	0 (%0)	5 (%5)	
Perioküler	0 (%0)	13 (%13)	
Parotis	1 (%33)	0 (%0)	
Morfolojik tip			0,905
Yüzeyel	2 (%67)	69 (%71)	
Derin ve mikst	1 (%33)	26 (%27)	
Kavernöz	0 (%0)	2 (%2)	
Boyut (cm²), ortanca	6 cm ² (6-12)	6,5 cm ² (1-50)	0,689
Sayı			0,597
tek	3 (%100)	72 (%74)	
2-5	0 (%0)	2 (%2)	
>5	0 (%0)	23 (%24)	
Komplikasyon			0,261
Var	0 (%0)	29 (%30)	
Yok	3 (%100)	68 (%70)	
Tedavi Yöntemi			0,564
Steroid	0 (%0)	3 (%3)	
Propranolol	0 (%0)	24 (%25)	
Steroid+propranolol	3 (%100)	70 (%72)	

5. TARTIŞMA

İnfantil hemanjiyomlar %4-10 arasında değişen sıklıkta görülen çocukluk çağı vasküler tümörleridir. Spontan gerileme özelliğine sahip olsalar da; önemli bir kısmı kalıcı skar, yaşamı tehdit eden komplikasyonlar (görme sorunları, tıkaçıcı solunum yolu lezyonları gibi), ağrılı deri ülserasyonları gibi morbiditelere neden olur. Bu nedenle tanınması ve tedavi başlanması gereken alt grubun iyi belirlenmesi gereken bir hastalıktır.⁵¹

İnfantil hemanjiyomlar kızlarda erkeklere göre ortalama olarak 1,5-3 kat fazla görülmektedir.⁸⁵ Bizim çalışma grubumuzda hastaların %63'ü kızdı, literatürdeki örneklerine benzer şekilde K/E oranı 1,8/1 olarak görüldü. Ülkemizde yapılan 3 çalışmada bu oranlar 1,6, 1,5 ve 2,2 olarak bulunmuştur.^{1,86,87} Bazı çalışmalarda kızlarda hemanjiyomun oluşturduğu kozmetik deformitenin daha çok önemsendiği ve daha çok klinik başvuruya neden olduğu belirlenmekte ve oranın kızların lehine yüksek olması buna bağlanmaktadır.⁵⁴ Ancak bizim çalışmamızda tüm kozmetik nedenli tedavi başlanan hastaların %59'unun erkek olduğu görülmüştür.

İnfantil hemanjiyomlar pretermelerde daha sık görülür, özellikle 1000 gr'ın altında doğan pretermelerde %22-30'lara varan oranda görüldüğü bildirilmiştir. Düşük doğum ağırlığı birçok çalışmanın ortak sonucu olarak infantil hemanjiyom oluşumu için en önemli risk faktörü olarak görülmektedir. Doğum kilosunun her 500 gr altında doğum için riskin %25 arttığı bildirilmektedir.¹² Hasta grubumuzda preterm (38 gestasyon haftasından küçük) doğumlar %38, düşük doğum ağırlıklı (2500 gr altında) doğumlar %25 oranında görülmüştür. İki bin yedi yılında Amerika'da yayınlanan 1058 hastayı kapsayan çok merkezli prospektif bir çalışmada preterm doğum oranı %20 ve 2500 gr altında doğum oranı %19 olarak saptanmış, ortalama doğum ağırlığının 3100 gr olduğu görülmüştür.⁵⁴ Bizim hastalarımızda da ortalama doğum ağırlığı literatürdeki örneklerine benzer şekilde 2900 gr (\pm 886 gr) olarak hesaplanmıştır. Kız/erkek oranı çalışmamızdaki prematüre hastalarda 1,5/1 olarak hesaplandı, çalışmamızdaki term infantlarda saptanan K/E oranına (1,8/1) göre daha düşük olduğu görüldü. 2008 yılında Amerika'da yayınlanan 1047 hastanın katıldığı prospektif çalışmada infantil hemanjiyomu olan term ve preterm infantların özellikleri karşılaştırılmıştır. Bu çalışmada da benzer şekilde prematürelere kız erkek oranı 1,8; term infantlarda ise 2,6 bulunmuştur.⁸⁸ Kız/erkek oranının preterm doğumlarda term doğumlara göre daha düşük olması prematürite sıklığının erkeklerde daha fazla olması ile açıklanabilir. Hasta grubumuzda preterm infantlarda multipl lezyon görülme sıklığı %38, iken term infantlarda

%15 bulunmuştu. Garzon ve ark.'nın⁸⁸ çalışmasına benzer şekilde, pretermelerde multipl lezyon görülme sıklığı term infantlara göre daha yüksektir. Endotelyal progenitor hücreler matür fetustan daha sıklıkla ve daha fazla sayıda prematür fetuslarda bulunma eğilimindedir. İnfantil hemanjiyom patogenezinin sorumlu tutulan bu hücreler prematürelere artmış sıklık ve sayıca artışın nedenini açıklayabilir.⁸⁸

İleri anne yaşı, çoğul gebelik, plasental anomaliler ve preeklampsi artmış İH riski ile ilişkili bulunmuştur.¹² Amerika Hemanjiyom Araştırma Grubu'nun yaptığı çok merkezli prospektif çalışmada infantil hemanjiyomu olan hastaların annelerinin ortalama yaşı 29,9 yıl olarak bulunmuştur. Hastaların %55'inin 30 yaş üstünde olduğu görülmüştür.⁵⁴ Bizim hasta grubumuzda maternal yaş ortalaması 28 yıl olarak bulundu. Hastaların %34'ünün 30 yaş ve üzerinde olduğu görüldü. Hasta grubumuzdaki ileri anne yaşı oranlarının literatüre göre düşük olması toplumumuzda genel olarak anne olma yaşının daha düşük olmasıyla açıklanabilir. İleri anne yaşı ve çoğul gebeliklerde artmış preterm doğum ve buna bağlı düşük doğum ağırlığı nedeniyle İH riskinin arttığı düşünülmektedir.¹² Maternal yaşı 30 ve üzeri olan hasta grubumuzun %47'sinde preterm doğum görülürken, maternal yaşı 30'un altında olan grupta %33 olduğu saptandı. Çoğul gebelik oranı literatürdeki oranlara benzer şekilde %10 olarak bulunmuştur.^{7,54}

Plasental anomaliler ve prenatal dönemde yapılan amniyosentez ve koryon villus örnekleme gibi işlemlerin plasental hipoksiye neden olarak İH riskini arttırdığı düşünülmektedir. Hemanjiyom Araştırma Grubu'nun çalışmasında plasenta previa %3, preeklampsi %12, koryon villus örnekleme %3, amniyosentez %12 hastada saptanmıştır.⁵⁴ Bizim çalışmamızda plasental anomali %2 hastada görüldü. Çalışma grubumuzda koryon villus biyopsisi veya diğer plasental girişimlerin yapıldığı hasta bulunmamaktaydı.

Hasta grubumuzun %14'ünde ailede infantil hemanjiyom öyküsü mevcuttu. Literatürde çok fazla bilgi olmamakla birlikte, Hemanjiyom Araştırma Grubu'nun çalışmasında 1. derece akrabalarda görülme sıklığı %12 olarak belirtilmişti.⁵⁴ Bizim çalışmamızda 1. derece akrabalarda görülme sıklığı %5 (0.derece dahil) bulunmuştur. Üç kuşakta hemanjiyom görülen bir aile ile yapılan çalışmada 5q31-33 geni ile ilgili bir bozukluk saptanmıştır, bununla birlikte genetik faktörlerin İH üzerindeki etkisinin anlaşılması için yeterli çalışma bulunmamaktadır.⁵⁴

İnfantil hemanjiyomlar genellikle yaşamın ilk 2- 4. haftalarında fark edilirler, fakat yaklaşık %20'sinde doğumda prekürsör lezyon mevcuttur.²³ Hastalarımızın %55'inde aileler

tarafından doğumda prekürsör lezyon fark edilmişti. Çin’de yapılan 106 vakanın yer aldığı bir çalışmada da doğumda prekürsör lezyonu olan hasta oranı %58 olarak raporlanmıştır, fakat literatürde genelde daha düşük oranlar mevcuttur.⁸⁹ Hasta grubumuzda prekürsör lezyon görülme oranının yüksek bulunması öyküde özellikle sorgulamamıza bağlandı. Çalışmamızdaki 100 hastadan 72’sinde lezyonunun farkedilme yaşı 0-1 ay, 23 hastada 2-6 ay arasındaydı, 6 aydan sonra fark edilen 5 hasta bulunmaktaydı. Beş hastadan 2’sinin lezyonu 2 yaşında önce fark edilmişti. Ortanca fark edilme yaşı 13 gün olarak bulundu. Ülkemizde yapılan 116 olgunun yer aldığı bir çalışmada da hemanjiyomların 1. ayda fark edilme oranı %84, 2-6 ay arasında fark edilme oranı %11 bulunmuştur.⁸⁶ Hasta grubumuzda altı aydan sonra fark edilen lezyonu olan hastalar arasında yüzeysel lezyon hiç görülmezken derin lezyonların %20’sinin, mikst lezyonların ise %14’ünün bu grupta olması, derin lezyonların aileler tarafından daha geç saptanmasına bağlandı. Çalışma grubumuzda en geç tanı alan 9 yaşındaki hastanın lezyonu, nonspesifik karın ağrısı nedeni ile çekilen batın USG’de karaciğerde insidental olarak fark edilmişti. Karaciğer lezyonları çok büyük olup Kasabach Merrit sendromu oluşturmadığı takdirde hastamızda olduğu gibi semptom vermezler ve insidental olarak tanı alırlar.³

İnfantil hemanjiyomlar genellikle 3. ayda maksimum boyuta ulaşırlar da büyüme yaklaşık 6-9. aylara kadar devam eder. Ortalama 1 yıl süren proliferasyon fazından sonra involüsyon fazına giren hemanjiyomların %50’si 5 yaşlarında %90’ı 9 yaşlarında regrese olmuş olur^{23, 26}. Proliferasyon fazını 2 yaşına kadar uzadığı nadir vakalar da görülmüştür.¹⁵ Derin hemanjiyomların büyüme evresi yüzeysel hemanjiyomlara göre daha uzun sürebilir.²⁷

İnfantil hemanjiyomlar sıklıkla baş boyun bölgesinde görülür. Ülkemizde yapılan üç çalışmada sırasıyla %52, %60 ve %53 oranla baş boyun yerleşimi görülmüştür.^{1,86,87} İki bin on iki yılında Belçika’da propranolol tedavisi alan hemanjiyomlu 54 hasta arasında yapılan prospektif çalışmada baş boyun lokalizasyonu %37, periorbital lokalizasyonu %27, genital bölge lokalizasyonu %13 olarak görülmüştür.⁸⁸ Avustralya’da yapılan prospektif bir çalışmada %80 oranla en sık baş boyunda yerleşim görülmüştür.⁹⁰ Literatürde farklı oranların görülme nedeni baş boyun lokalizasyonu tanımının geniş bir alanı kapsamasıdır. Bazı çalışmalarda yüz ve perioküler bölge ayrı değerlendirilirken, bazılarında hepsi aynı gruba konulmuştur. Bizim hasta grubumuzda perioküler bölge baş boyun yerleşimi dışında değerlendirildiğinde %49 oranla en sık baş boyun yerleşimi görüldü. Perioküler lezyonların görülme sıklığı %13’tü. Sonrasında gövde ve ekstremitelerde %27, anogenital bölgede %9 ve karaciğerde %2 oranla infantil hemanjiyom saptandı.

İnfanıl hemanjiyomlar sıklıkla tek lezyon şeklinde görülürken 5'in üzerinde multipl deri lezyonu olan hastalar eşlik eden karaciğer hemanjiyomu açısından değerlendirilmelidir.¹² Çalışma grubundaki 75 hastada tek lezyon mevcutken multipl lezyon sayısı 5'in altında olan 23 hasta vardı, sadece 2 hastada lezyon sayısı 5 adetti. Multipl lezyonu olan hasta grubumuzda eşlik eden karaciğer hemanjiyomu riski açısından batın USG incelemesi yapıldı, hiçbir hastada karaciğer hemanjiyomu saptanmadı. Yapılan diğer yayınlar incelendiğinde bizim çalışmamıza benzer şekilde tek lezyon görülme sıklığı %60- %86 arasında değişmektedir.¹²

Proliferatif fazda İH'lar invazyon derinliğine göre sınıflandırılırlar. Yüzeysel parlak kırmızı ve subkutan dokuya geçiş göstermeyen yüzeysel lezyonlar en sık görülmekle beraber, deride renk değişikliği yapmadan, deri ve subkutan doku tutulumu yapan derin lezyonlar ve ikisinin karışımı olan mikst lezyonlar şeklinde de görülmektedir. Yüzeysel lezyonlar daha erken fark edilirler ve daha hızlı involüsyon fazına girerler, derin lezyonların proliferasyon fazı daha uzundur.¹⁹ Hasta grubumuzda en sık yüzeysel lezyon (%71) görüldü. Sonrasında %20 derin, %7 mikst ve %2 oranla kavernoöz hemanjiyom saptandı.

İnfanıl hemanjiyomların çoğunda komplikasyon görülmezken, lokal komplikasyonlar arasında ülserasyon, kanama, ağrı ve enfeksiyonlar bulunmaktadır. Bunların dışında yerleşim yerine göre fonksiyon kaybına neden olabilir veya involüsyon sonrası oluşan skar dokusu kozmetik sıkıntılara neden olabilir.³ Hasta grubumuzun %29'unda komplikasyon görüldü. Bunların içinde kalıcı görme sorunları ile ülserasyon ve kanama yer almaktaydı. Prospektif bir çalışmada fasiyal yerleşimli İH'larda fasiyal dışı yerleşimlilere göre 1,7 kat daha fazla komplikasyon geliştiği saptanmıştır, ama diğer çalışmalara benzer şekilde perineal bölge komplikasyon gelişme olasılığı en yüksek bölge olarak görülmüştür. Aynı çalışmada yüz yerleşiminin diğer bölgelere göre 3,3 kat daha fazla tedavi gereksinimi olduğu bulunmuştur.³⁵ Bahsedilen çalışmada yüz yerleşimi en sık komplikasyon bölgesi görülmekle birlikte bizim grubumuzda komplikasyonların %20'sinin yüz yerleşimli olduğu görülmüştür. Hasta grubumuzda baş ve boyundaki tüm bölgeler birlikte değerlendirildiğinde en sık komplikasyon gelişimi %41 oranla bu bölgededir. Aynı çalışmada bizim çalışmamızda olduğu gibi cinsiyet, prematürite, doğum ağırlığı, aile öyküsü ve maternal hastalık gibi demografik ve prenatal faktörler ile komplikasyon gelişimi açısından ilişki bulunmamıştır. Hasta grubumuzun %26'sında ülserasyon görüldü. Literatürde ülserasyon görülme sıklığı %10-25 arasında değişmektedir. Ülserasyonun en sık görüldüğü yerler; dudak, baş-boyun ve kıvrım bölgeleridir.¹⁵ Çalışmamızda ülserasyonun en sık görüldüğü lokalizasyon baş boyun %42

(11/26), sonrasında sırasıyla ekstremiteler ve gövde %31 (8/26) ve anogenital bölge %27 (7/26) olarak görülmüştür. Yüz altı hasta ile yapılan bir çalışmada benzer şekilde ülserasyondan en sık etkilenen bölge baş boyun olarak (%75) bulunmuş sonrasında anogenital bölge (%13) ve ekstremiteler (%12) gelmiştir.⁹¹ Hasta grubumuzda perioküler bölge, parotis ve karaciğer hemanjiyomlarında ülserasyon hiç görülmezken, ağız içi lezyonların %20'sinde, diğer baş-boyun bölgelerinin %21'inde, ekstremiteler-gövdede yerleşenlerin %30'unda, anogenital bölgede ise %89 oranla ülserasyon saptandı. Gluteal ve genital bölgede ülserasyon gelişme riski diğer bölgelere kıyasla anlamlı olarak daha fazla bulundu. İki bin yedi yılında yapılan 1576 hastadan oluşan çok merkezli bir çalışmada en sık ülser lezyon görülen bölgeler alt dudak, boyun ve anogenital bölge olarak bulunmuş, anogenital lezyonların %50'sinde, alt dudak lezyonlarının %30'unda ve boyun lezyonların %25'inde ülserasyon görülmüştür.⁹² Anogenital bölgenin ülserasyon gelişim riski literatürde ve hasta grubumuzda yüksek görülmesi, bu bölgenin bez ve idrar, gaita temasının yoğun olmasıyla açıklanabilir. Hasta grubumuzda anogenital lezyonlarda ülserasyon sıklığının literatüre göre fazla olması, bu lokalizasyonda hemanjiyomu olan hastaların ve ebeveynlerinin, komplikasyon gelişmediği sürece hekime başvuru yapmamalarından kaynaklanabilir. Ülserasyon oluşumunda belirleyici faktörler boyut, lokalizasyon ve hemanjiyomun tipidir, büyük, yüzeysel ve segmental hemanjiyomlarda ülser gelişimi daha sık görülmektedir.¹⁵ Hasta grubumuzda derin ve kavernoöz lezyonlarda ülserasyon görülmezken, yüzeysel lezyonların %34'ünde, mikst lezyonların ise %28'inde ülserasyon görülmüştür. Lezyon boyutları 5 cm'in altında olan hastalarda ülserasyon gelişme sıklığı %19 iken, 5 cm ve üzerinde lezyonu olan hastalarda bu oran %55 bulunmuştur. Ülserasyon görülen vakaların ortanca yüzey alanı 11,7 cm² (1-50), görülmeyen vakaların ortanca değeri 6 cm² (1- 40,9) olarak bulunmuştur. Literatür verileri ile benzer şekilde çalışma grubumuzda da büyük ve yüzeysel komponentli lezyonlarda daha sık ülserasyon gelişimi görülmüştür.

Perioküler yerleşimli İH'lar ambliyopi oluşturarak kalıcı görme sorunlarına yol açabilir. Sıklıkla anizometri oluşturarak, daha nadiren vizuel aksta parsiyel veya tam tıkanma ve strabismus nedeni ile ambliyopiye neden olur. Kalıcı göz kusuru oluşturması riskli durumlar; üst göz kapağı lokalizasyonu, 1cm'den büyük boyut, nazal lokalizasyon, proptozis ve ptozis olarak özetlenmiştir.⁵⁵ Perioküler bölge yerleşimli İH'u olan 13 hastamızdan 3 tanesinde kalıcı görme bozukluğu gelişti. Hasta grubumuzda kalıcı görme sorunu yaratan en önemli durum tedaviye geç başlanmasıydı. Altı ay ve altında tedaviye başlanan hastaların %10'unda, 6 aydan sonra tedavi başlanan hastaların %67'sinde kalıcı komplikasyon geliştiği görüldü.

Komplikasyon gelişen 3 hastadan ikisinde lezyon göz kapağında yerleşmişti, birinde preseptal yerleşim saptandı. Komplikasyon gelişen perioküler vakaların ortalama yüzey alanı $3,5 \text{ cm}^2 (\pm 2,85)$, gelişmeyen perioküler vakaların ise $5,74 \text{ cm}^2 (\pm 5,5)$ olarak hesaplandı. Literatür verilerinin aksine komplikasyon gelişen perioküler vakalar gelişmeyenlerden daha küçük boyutlu olduğu görüldü. Literatürde perioküler lezyonlarda komplikasyon gelişimi ile lezyonun invazyon derinliğini karşılaştıran bir veri bulunmadı. Bizim hasta grubumuzda yüzeysel lezyonlarda hiç komplikasyon gelişmezken, derin komponentli lezyonların %30'unda komplikasyon geliştiği saptandı, fakat istatistiksel açıdan anlamlı değildi.

İnfantil hemanjiyomların mevcut spontan regresyon özelliği sayesinde birçok vaka konservatif izlenebilmektedir. Özellikle perioküler ve anogenital bölge gibi kritik lokalizasyonda bulunan lezyonların yakın izlemi gerekmektedir. Bununla birlikte hayatı tehdit edici durumlar (tıkayıcı subglottik tümörler, nöral yapılara bası, kanamaya yol açan gastrointestinal tümörler, kalp yetmezliğine neden olan dev tümörler), fonksiyon kaybına yol açan lezyonlar (ambliyopiye neden olan perioküler lezyonlar, burun ve dış kulak yolunun tıkayıcı lezyonları, ülser lezyonlar), skar riski yüksek, büyük, yüzde lokalize lezyonların varlığında tedavi kaçınılmazdır.¹⁵ Bizim çalışmamıza sadece tedavi alan infantil hemanjiyom hastaları dahil edildiğinden, tedavi almayıp sadece takip edilen ve spontan regresyonu görebildiğimiz lezyonu olan bir kontrol grubumuz olmadı.[#] Bu faktör çalışmamızın sınırlılığı olarak görülebilir, ancak biz çalışmamızda hemanjiyomların doğal seyirinden çok beta bloker ve/veya steroid tedavilerine yanıt oranlarını etkileyen faktörleri değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamızda hastalar bahsedilen endikasyonlar ile değerlendirilmekle birlikte gereç ve yöntemde içeriği verilen risk sınıflamasına göre gruplandırıldı. Bu sayede tedavi yöntemine karar vermek, tedavi süresini öngörmek ve hastanın takip sıklığına karar vermek amaçlandı. Genel olarak tedavi endikasyonları değerlendirildiğinde ise en sık %56 oranında kozmetik nedenler^{##}, sonrasında sırayla %25 oranla ülser, kanama ve enfeksiyon, %13 oranla görme sorunu oluşturma riski, %4 oranla beslenme sorunu oluşturma riski ve %2 oranla karaciğer lokalizasyonu yer almaktaydı. Dipnotta (^{##}) da belirtildiği gibi kozmetik nedenlerden kasıt estetik kaygılarından çok skar riskini içermektedir.

[#]Çocuk Onkoloji Bilim Dalı Poliklinik başvuruları göz önüne alınarak hemanjiyomlu hastaların yaklaşık %85'inin tedavi edildiği belirlenmiştir. Data teze dahil değildir.

^{##}Lokalizasyonu nedeniyle ileride hastanın sosyal yaşamını etkileyecek skar dokusu oluşturma riski olan lezyonlar ve hasta ve ebeveynlerinin endişesi

Propranolol tedavisinin kullanıma girmesinden önce infantil hemanjiyomların tedavisinde sıklıkla steroidler kullanılmakta, steroide yetersiz yanıt alınan vakalarda veya bazı durumlarda vinkristin gibi kemoterapötikler, embolizasyon, lazer ve cerrahi tedavilere ihtiyaç duyulmaktaydı. İki bin sekiz yılında propranololün infantil hemanjiyom tedavisinde yer almaya başlamasıyla, propranololün daha az yan etkiye neden olduğu ve steroide göre daha efektif olduğunu gösteren çalışmalar yayınlanmaya başlandı. Bu nedenle çoğu merkezde birinci basamak tedavi olarak kullanılmaktadır. Tek başına steroidin başlangıç tedavisi olarak kullanımı nadir durumlarda görülürken, steroid ve propranololün birlikte kullanımı bazı merkezlerde tercih edilmektedir. Propranololün etki mekanizması tamamıyla açığa kavuşmasa da erken etkiler kapiller vazokonstrüksiyona, ara dönemdeki etkiler VEGF ve bFGF azalmasına, uzun dönem etkileri ise kapiller endotel hücre apoptozisine bağlanmaktadır.⁸⁹ Çalışma grubumuzda başlıca tedavimiz propranololdü, birinci basamak tedavi yöntemi olarak 73 hastada propranolol steroid ile kombine olarak, 24 hastada ise tek başına kullanıldı. Merkezimizde daha sıklıkla kombine tedavinin tercih edilme nedeni vakalarımızın çoğunun daha riskli grupta yer alması ve propranolol yanına eklenen kısa süreli prednizolon tedavisinin propranolol rezistansını azalttığına dair çalışmalar bulunmasıdır.⁹³ Propranolol kullanımı için rölatif kontrendikasyonlar arasında kalp bloğu, bradikardi, hipotansiyon gibi kardiyak sorunların yanında astım da yer almaktadır. Astımın bu kontrendikasyonlar arasında sayılmasının nedeni propranololün non selektif beta bloker özelliği nedeni ile neden olduğu bronş hipereaktivitesidir.⁶⁷ Bizim hasta grubumuzda da bu nedenle 3 hastada astım öyküsü bulunduğundan propranolol yerine steroid ile tedaviye başlandı, yanıt alınması üzerine propranolol denenmedi.

Hasta grubumuzda tedaviye ortanca başlangıç yaşı 5 aydı, en erken 1 aylık en geç 13 yaşında tedaviye başlanmıştı. İki bin sekiz- iki bin on iki yılları arasındaki 41 yayın ve 1264 hastanın incelendiği 2013 yılında yayınlanan çalışmada propranolol en erken 3 günlükken en geç 10 yaşında başlanmış, ortalama başlangıç yaşı 6,6 ay bulunmuştu.⁹⁴

Tedaviye başlangıç yaşı, lezyonun boyut ve derinliği ve hastanın tedaviye uyumu gibi birçok faktör tedavinin süresini etkilemektedir. Kırk bir çalışmayı içeren incelemede ortalama tedavi süresi 6,4 ay (1 hafta-15 ay) bulunmuştur.⁹⁴ İki bin on dört yılında Çin’de yapılan 106 vakanın yer aldığı diğer bir çalışmada ise 8,8 ay saptanmıştır.⁸⁹ Bizim çalışmamızda bu süre 10,5 aydı (2 ay-6 yıl). Risk gruplarına göre süreler değerlendirildiğinde Risk Grup A’da propranolol için median tedavisi süresi 8 ay, Risk Grup B’de 9 ay, Risk Grup C’de ise 10 ay

olarak bulunmuştur. Buna göre lezyonların oluşturduğu risk faktörleri arttıkça tedavi sürelerinin uzadığı görülmektedir.

Birçok çalışmada propranolol dozu 2-3 mg/kg/gün arasında değişmektedir ve ortalama 6 aylık tedavi sonrası tam ve tama yakın tedavi yanıtı görülme oranı %60 civarındadır.^{61,95} Tedavi dozu ve süresi ile ilgili tam bir konsensus oluşmamış ve farklı çalışmalarda tedavi dozları ve süreleri değişmekte ve bu da tedavi yanıt oranlarına yansımaktadır. Yüzde 75'in üzerinde tedavi yanıtını gösteren %75, %82 gibi oranlar varken, %50'nin üzerinde iyileşme oranlarını %94, %100 olarak bulan çalışmalar vardır.⁹⁴ Tedavi yanıtları incelenirken renk, yüzey alanı ve hacimi değerlendiren seri fotoğraf çekimleri, skorlama yöntemleri, seri ölçümler ve bazı durumlarda USG gibi farklı yöntemler kullanılmış, fakat birçoğu objektif olamamıştır.⁹⁴ Çalışmamızda tedavi yanıtları incelenirken seri fotoğraf çekimleri, seri ölçümler ve bazı durumlarda USG ve MRG gibi görüntüleme yöntemlerinden faydalandık. Merkezimizde hastaların tek bir hekim tarafından görülmesi ve fotoğraf çekimlerinin aileler tarafından muhafazası sayesinde daha objektif yanıtlar elde edebildik. Bununla birlikte ultrasonografi görüntülemelerinin aynı radyoloji hekimi tarafından yapılması da objektif değerlendirmeye katkıda bulunmuştur. Hasta grubumuzda kullandığımız birinci basamak tedavilere %75'in üzerinde yanıt alınma oranı %58, %50-75 arası yanıt alınma oranı %26, %50 ve altında yanıt alınma oranı %9, tedaviye refrakter vaka oranımız %7 idi. Literatüre göre oranlarımız düşük görülmekle birlikte, ikinci basamak medikal tedaviler sonrası tedaviye refrakter olan ve stabil yanıt alınan hasta gruplarında yanıt oranlarımız artmıştır. Böylece %50'nin üzerinde yanıt alınma oranımız %90'a yükselmiştir. Bizim çalışmamızın sonuçlarına göre tedavi yanıtlarını etkileyen en önemli faktörün tedaviye başlangıç yaşı olduğu bulunmuştur. Altı ay ve daha küçük tedaviye başlanan vakalarda objektif yanıt alınma oranı, altı aydan daha büyük başlanan vakalara oranla belirgin olarak yüksek bulunmuştur, %50'nin üstünde yanıt alınan hasta grubunda ortalama tedaviye başlangıç yaşı 4 ayken, %50 ve altında yanıt alınan grupta 15,5 ay olduğu görülmüştür. Hemanjiyomların proliferasyon fazının yaklaşık 12-18. aylara kadar devam ettiği düşünülecek olursa, kullanılan tedavilerin daha çok hemanjiyomların proliferasyon fazına etki edebildiği sonucu ortaya çıkmaktadır. Tedavi yanıtlarını etkileyen diğer bir faktörün tedavi süresi olduğu, çalışmamızda 6 aydan daha kısa süreli tedavi alan hastalarda objektif yanıt görülme oranlarının düşük olmasıyla belirlenmiştir. Bununla birlikte 6 ay üzeri ve 12 ay üzeri tedavi süreleri karşılaştırıldığında arada anlamlı fark görülmemesi, tedaviye 6-12 ay arasında devam etmenin yeterli olduğunu göstermektedir. Literatürde de ortalama tedavi sürelerinin 6 ay civarında olduğu görülmektedir.^{61,95}

Çalışmamızda ülsere ve büyük boyutlu vakalarda daha düşük tedavi yanıtı alındığı görülmüştür.

Birinci basamak tedavi olarak hasta grubumuzda tek başına kullanılan propranolol ile steroidle birlikte kullanılan propranolol tedavileri karşılaştırıldığında, komplike ve büyük boyutlu vakalarda steroid ile kombine tedavinin daha sık kullanıldığı görüldü. Literatürde hayatı tehdit edici ve fonksiyon bozukluğuna yol açan komplike infantil hemanjiyomlarda daha çok kullanım alanı bulunan steroidlerin, bizim çalışmamızda da komplike vakalarda kullanımı daha sık olmuştur. İki grup arasında tedavi yanıtları karşılaştırıldığında objektif yanıt görülme oranı sadece propranolol alan grupta %71, propranolol ve steroid alan grupta ise %55 görülürken %50'nin üzerinde yanıt alınma oranları birbirine benzerdi (%83, %84). Bu yanıt oranlarına bakılarak steroidin tedavi yanıtlarına katkısı olmadığını söylemek doğru olmaz, çünkü hasta grubumuzda sadece propranolol tedavisi verdiğimiz risk grubu A'da, steroid ve propranolol tedavisini birlikte kullandığımız Risk Grup B ve C'ye kıyasla daha küçük ve nonkomplike infantil hemanjiyomu olan vakalar bulunmaktadır. Kırk infantil hemanjiyom hastasını içeren randomize kontrollü prospektif bir çalışmada hastaların yarısına sadece propranolol (2mg/kg/gün, 6 ay), yarısına propranolol (2mg/kg/gün, 6 ay) ve prednizolon (2mg/kg/gün, 2hafta, sonrasında doz azaltılarak 1 haftada kesilerek) tedavileri birlikte verilmiş ve sonucunda; propranolol ve prednizolon tedavilerini birlikte alan grupta 2, 4, ve 8.hafta yanıtlarının, sadece propranolol tedavisi alan gruba göre daha iyi olduğu görülmüştür. Bununla birlikte her iki grupta da 6.ay cevapları eşit bulunmuştur.⁹⁶ Düşük doz oral prednizolon (1mg/kg/gün) ve propranololün (1,5 mg/kg/gün) birlikte kullanıldığı diğer bir çalışmada ise %75'in üzerinde yanıt alınma oranı %60, %50-75 arası yanıt alınma oranı %20 bulunmuştur.⁹⁷

Çoğu çalışmada oral steroidlerin kullanımı tartışılmıştır. İntravenöz steroidlerin kullanımı, özellikle pulse şeklinde yüksek doz verilmesi, gözü tamamen kapatan göz kapağı lezyonları gibi hızlı yanıt gerektiren durumlarda önerilmektedir. Oral steroid (2mg/kg/gün prednizolon 3 ay, sonrasında doz azaltılarak 6-9 ay devam) ile pulse steroid (30mg/kg metilprednizolon 3 gün, ayda bir, 3 ay) tedavilerinin karşılaştırıldığı başka bir çalışmada ise oral kortikosteroidlerin pulse steroid tedavisine göre daha iyi yanıt ve daha fazla yan etkiye neden olduğu ortaya koyulmuştur.⁹³ Bizim grubumuzda steroid tedavisini sadece oral prednizolon olarak alan grupta %50'nin üzerinde tedavi yanıtı görülme oranı %90, sadece pulse metilprednizolon olarak alan grupta %100 bulunmuştur, fakat merkezimizde çoğunlukla pulse steroid tedavisi sonrası kısa süreli oral steroid ile devam edildiğinden, tüm steroid

tedavisi alan hastalar bu orana katılamamıştır. Pulse metilprednizolon tedavisi sonrası kısa süreli oral steroidlerin kullanımını pulse metilprednizolon tedavisinin incelendiği makalelerde önerilmektedir.⁹³

Literatürde propranolol tedavisi sonrası rekürrens oranı %10-15 arasında değişmektedir. Segmental ve derin lezyonlar rekürrens için risk oluşturmakla birlikte en önemli risk faktörü tedavinin 1 yaşın altında kesilmesidir.¹⁵ Hasta grubumuzda rekürrens oranı %3'tü. Bir yaşın altında tedavisi kesilen hastamız yoktu, lezyonlardan sadece biri derin karakterdeydi. Tedavi bitimi ile lezyonların tekrar büyümesi arasındaki süreler değerlendirildiğinde ortanca değer 4 ay (3-7) bulundu. Rekürrens oranımızın düşük olması hasta grubumuzda kullanılan ortalama propranolol tedavi süresinin literatüre göre uzun olmasına bağlanabilir. Aynı zamanda propranololün çalışmamızda daha çok steroid ile kombine kullanımı da bu duruma katkı sağlamış olabilir.

Propranolole bağlı en sık görülen yan etkiler uyku sorunları (%25) ve huzursuzluktur. Bunların dışında daha az oranda bronkospazm, asemptomatik hipotansiyon görülebilir. Diğer nadir görülen fakat ciddi olabilen yan etkiler ise bradikardi, atriyoventriküler blok ve hipoglisemidir.¹⁵ Çorapçıoğlu ve ark.⁹⁸ 2011 yılında yayınladığı, 2mg/kg/gün propranolol tedavisi alan 12 hastanın ön sonuçlarını içeren çalışmada 1 hastada yan etki olarak bradikardi görülmüştür. Çalışmamızda propranolol tedavisi alan hastalarımızın 2'sinde 2mg/kg/gün dozda propranolol tedavisi alırken bradikardi gelişti. Bir hastada doz 1 mg/kg/gün'e düşürüldüğünde bradikardinin gerilediği görülmüş, diğerinde tedavi kesilmişti.

Steroid tedavisine bağlı yan etkiler arasında nöromotor gelişimde yavaşlama, aseptik nekroz, diyabet, osteoporoz, adrenal süpresyon, katarakt gibi durumlar sayılsa da bu etkilerin yüksek doz ve uzun süreli kullanımlarda oluştuğu görülmektedir.³⁸ Rössler ve ark.⁴² İH tedavisinde kullandıkları prednizolon tedavisi sonrası en sık irritabilite ve uyku bozukluğu (%25), boy uzamasında yavaşlama (%8) ve hipertansiyon (%5) görmüşlerdir. Prednizolon tedavisi alan hastalarımızdan sadece bir tanesinde steroid tedavisine bağlı transaminaz yüksekliği görülmüştür. Bizim merkezimizde tek başına uzun süreli prednizolon tedavisi genellikle tercih edilmezken steroidler genellikle propranolol tedavisi ile kombine olarak, kısa süreli kullanılmaktadır. Bizim çalışma grubumuzda steroide bağlı çok fazla yan etki görülmemesinin nedeni steroid tedavi süremizin literatürdeki örneklerine göre daha kısa olmasıdır. Kombine tedavinin steroidin yan etkilerini azalttığı Aly ve ark.'nın⁹⁶ 2015 yılında yayınladıkları diğer bir çalışmada da gösterilmiştir.

Hasta grubumuzda ikinci basamak medikal tedavi olarak 1 hastada interferon, 1 hastada siklofosfamid, 1 hastada interferon, siklofosfamid ve vinkristin birlikte, 4 hastada ise bevacizumab tedavileri kullanıldı. Bahsedilen medikal tedavilere başlama endikasyonu, lezyonların birinci basamak tedaviler olan steroid ve propranolol tedavilerine refrakter olmalarıydı.

Bevacizumab direkt VEGF karşıtı olan bir monoklonal antikordur ve sıklıkla kolorektal kanser tedavisinde kullanılır. İki bin sekiz yılında kolorektal kanser nedeni ile bevacizumab tedavisi alan bir hastanın karaciğerdeki metastatik lezyonlarının da tedavi sonrası kaybolduğu ve sonrasında karaciğer lezyonlarının histolojik incelemesinde bu lezyonların aslında hemanjiyom olduğu anlaşılmış ve böylece spesifik antianjiyogenik ajanların hemanjiyom tedavisinde kullanımı ile ilgili ilk vaka rapor edilmiştir.⁸⁵ Hasta grubumuzda steroid ve propranolol tedavilerine refrakter 4 vakada bevacizumab (15 gün arayla, 15 mg/kg dozda) tedavisi kullanıldı. Uygulanan iki kür tedavi sonrası 2 hastada objektif, 2 hastada parsiyel yanıt görüldü ve altı kür sonrası yanıt değerlendirilmesinde 2. küre göre yanıt oranları değişmedi. Literatürde bevacizumabın retinal hemanjiyomlarda, özellikle intravitreal kullanımı ile ilgili birçok çalışma olmasının yanında sistemik bevacizumab tedavisinin infantil hemanjiyomlarda kullanımı ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız hasta sayımız sınırlı olsa da literatüre katkı sağlamaktadır.

6. SONUÇLAR

Kocaeli Üniversitesi Tıp Fakültesi, Çocuk Onkoloji Bilim Dalına Ocak 2007 – Ocak 2017 tarihleri arasında başvuran ve tedavi başlanan infantil hemanjiyomu olan hastaların klinik özellikleri, tedavi ve izlem sonuçları değerlendirildiğinde;

1. İnfantil hemanjiyom tanısı ile takip edilen hastaların %63'ü kızdı, K/E oranı 1,7 olarak bulundu.
2. Hemanjiyomların ortanca fark edilme yaşı 13 gün olarak bulundu (5 gün- 13 yaş).
3. Hasta grubumuzun %62'sinde baş-boyunda, %27'sinde gövde ve ekstremitelerde, %9'unda anogenital bölgede ve %2'sinde karaciğerde lokalize infantil hemanjiyom bulunmaktaydı.
4. Çalışma grubumuzun %71'inde yüzeysel lezyon bulunmaktaydı, bu lezyonların 12 tanesi ciltle aynı seviyedeyken, 59 tanesi ciltten protrudeydi. Derin yerleşimli 20, mikst karakterde 7, kavernöz özellikte 2 lezyon bulunmaktaydı.
5. Hasta grubumuzda komplikasyon görülme oranı %29'du. Bunlardan 3 tanesinde oküler komplikasyonlar, 26 tanesinde ülser ve kanama görüldü.
6. Baş boyun yerleşiminde %42, sonrasında sırasıyla ekstremiteler ve gövdede %31, anogenital bölgede %27 sıklıkta ülserasyon saptanmakla birlikte ülserasyon gelişme riski en yüksek yerleşim yerinin anogenital bölge olduğu bulunmuştur.
7. Beş santim ve üzerindeki lezyonlarda, 5 cm'in altındakilere göre ülserasyon gelişimi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,014$).
8. Perioküler bölge yerleşimli infantil hemanjiyomu olan 13 hastadan 3 tanesinde (%23) kalıcı komplikasyon gelişti. Bu komplikasyonlar; şaşılık, göz tembelliği ve astigmatizmdi. Perioküler lezyonu olan hastalarda tedaviye 6. aydan sonra başlamanın kalıcı komplikasyon riskini anlamlı olarak arttırdığı saptandı ($p=0,041$).
9. Tedaviye başlama endikasyonları arasında en sık %56 oranında kozmetik nedenler vardı. Sonrasında sırasıyla %25 oranında ülser ve kanama, %13 oranında görme sorunu oluşturma riski, %4 oranında beslenme sorunu oluşturma riski ve %2 oranında karaciğer lokalizasyonu yer almaktaydı.
10. Birinci basamak tedavi yöntemi olarak 73 hastada steroid ve propranolol birlikte, 24 hastada sadece propranolol, 3 hastada ise sadece steroid kullanıldı.

11. Tedaviye bağı komplikasyonlar 3 hastada tespit edildi. Hastalardan birinde steroid tedavisine bağı karaciğer enzimlerinde artış, diğerk ikisinde propranolol tedavisine bağı bradikardi görüldü.

12. Çalışma grubumuzda birinci basamak tedavilere %50'nin üzerinde yanıt alınan 84 hasta, %50'nin altında yanıt alınan 9 hasta varken, tedaviye refrakter 7 hasta mevcuttu. %50'nin üzerinde yanıt alınan 84 hastanın 58'inde objektif yanıt (>%75 yanıt), 26'sında ise parsiyel yanıt (%50-75 yanıt) olduğu görüldü.

13. Altı ay ve daha küçük tedaviye başlanan vakalarda objektif yanıt alınma oranı altı aydan daha büyük tedaviye başlanan hastalara oranla anlamlı olarak daha yüksek bulunmuştur ($p=0,003$). Ortanca tedaviye başlangıç yaşları objektif yanıt grubunda 3,75ay (1,5-36), parsiyel yanıt grubunda 11 ay (1-31), stabil yanıt grubunda 21 ay (1,5-156) ve tedaviye refrakter grupta 6 ay (1-83) bulundu ($p<0,001$).

14. Altı ay altında tedavi alan hastalarda, 6-12 ay arası ve 12 ay üzerinde tedavi alan hastalara oranla objektif yanıt alınma oranı anlamlı olarak düşük bulundu ($p=0,009$). Sadece 6-12 ay arası ve 12 ay üzeri tedavi alan hastalar tedavi yanıtları açısından karşılaştırıldığında ise arada anlamlı fark görülmedi.

15. Baş-boyun yerleşimli lezyonlarda, baş-boyun dışı yerleşimlilere göre ve 5cm ve altındaki lezyonlarda, 5 cm'in üzerindeki lezyonlara oranla objektif yanıt görülme oranı anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p=0,024$, $<0,001$).

16. Ülsere vakalarda objektif yanıt alınma oranları ülsere olmayan vakalara göre daha düşük bulundu.

17. Birinci basamak tedavi olarak hasta grubumuzda kullanılan, propranolol ve steroid, tek başına steroid ve tek başına propranolol, tedavi yanıtları açısından değerlendirildiğinde aralarında anlamlı fark görülmedi.

18. İkinci basamak medikal tedavi olarak 1 hastada interferon, 1 hastada siklofosamid, 1 hastada interferon, siklofosamid ve vinkristin birlikte, 4 hastada ise bevacizumab tedavileri kullanıldı. Bahsedilen medikal tedavilere başlama endikasyonu, lezyonların birinci basamak tedaviler olan steroid ve propranolol tedavilerine refrakter olmalarıydı.

19. Bevacizumab tedavisi tüm hastalara 15 gün arayla, 15 mg/kg dozda 2 kür şeklinde uygulandı ve sonrasında 2 hastada objektif, 2 hastada parsiyel yanıt görüldü. Altı kür sonrası yanıt değerlendirilmesinde 2. küre göre yanıt oranları değişmedi.

20. İkinci basamak tedavi olarak cerrahi yöntemlere ihtiyaç duyulan hastaların endikasyonları; skar revizyonu, şaşılık, tedaviye yetersiz yanıt ve gelişen komplikasyon sonucu medikal tedavinin kesilmesi idi.

21. İkinci basamak tedaviler sonrası %50'nin üzerinde yanıt alınma oranımız %90'a yükselmiştir.

22. Hasta grubumuzda rekürrens oranı %3'tü. Tedavi bitiminden sonra ortalama 5,6 ay ($\pm 1,52$) sonra lezyonların tekrar büyüdüğü görüldü. Hepsinde birinci basamak tedavi olarak steroid ve propranolol kullanılmış ve tedaviye 12 ayın üzerinde devam edilmişti.



7. ÖZET

Amaç: İnfantil hemanjiyomlar çocukluk çağında görülen en sık vasküler tümördür. Spontan regresyon özelliği izlemde avantaj sağlasa da yerleşim yerine bağlı olarak oluşturduğu fonksiyon kaybı, hayatı tehdit edici durumlar, kalıcı skar ve ağrılı ülserasyonlar gibi morbiditeleri nedeniyle önemli bir hastalıktır. Çalışmada infantil hemanjiyomların tedavisinde kullanılan medikal yöntemlerin incelenmesi ve tedaviye yanıt oranlarını etkileyen faktörlerin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Hastalar ve Yöntemler: Ocak 2007 – Ocak 2017 tarihleri arasında infantil hemanjiyom nedeniyle merkezimize başvuran hastalar arasından tedavi başlanan 100 hastanın klinik ve demografik özellikleriyle birlikte risk faktörleri, tedavi endikasyonları, tedavi yöntemleri, süreleri ve tedavi yanıtları değerlendirildi.

Bulgular: Hastaların %63'ü kızdı, lezyonların ortanca fark edilme yaşı 13 gündü. En sık, %69 oranla baş boyun yerleşimi görüldü, hemanjiyomlar en sık yüzeysel lezyon şeklindeydi. Komplikasyon görülme oranı %29'du, ülserasyon ve kanama %26 sıklıkta görülürken, %3 oranda oküler sorunlar saptandı. Tedaviye endikasyonları arasında %56 oranla kozmetik nedenler, %25 oranla ülser ve kanama, %13 oranla görme sorunu oluşturma riski yer almaktaydı. Birinci basamak tedavi olarak kullanılan propranolol ve/veya steroid tedavilerine %50'nin üzerinde yanıt alınan 84 hasta, %50'nin altında yanıt alınan 9 hasta, tedaviye refrakter 7 hasta mevcuttu. Tedavi yanıt oranlarını etkileyen en önemli faktörün tedaviye başlangıç yaşı olduğu görüldü. Bununla birlikte toplam tedavi süresi, ülserasyon varlığı, hemanjiyomun yerleşim yeri ve boyutlarının da yanıtlar üzerinde anlamlı etkileri saptandı.

Sonuç: İnfantil hemanjiyomların yarattığı kalıcı fonksiyon bozuklukları ve deformiteler nedeniyle risk gruplarına göre değerlendirilerek, uygulanacak tedavi yöntemine karar verilmesi, proliferasyon dönemi bitmeden tedaviye başlamanın tedavi yanıtları üzerindeki pozitif etkisi nedeniyle, endikasyon mevcutsa gecikmeden tedaviye başlamanın önemi gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler: Çocukluk çağı, vasküler anomaliler, infantil hemanjiyom, propranolol

8. İNGİLİZCE ÖZET

Introduction and aim: Infantile hemangiomas are the most common vascular tumors in childhood. Although spontaneous regression provides an advantage in clinical follow-up; considering morbidities such as loss of function due to its location, life threatening conditions, permanent scarring and painful ulcerations, infantile hemangioma is still an important disease. The aim of this study is to investigate the medical treatment methods of infantile hemangiomas and to evaluate the factors affecting treatment response rates.

Patients and methods: Clinical and demographic characteristics, risk factors, treatment indications, treatment modalities, duration and treatment responses of 100 patients who were admitted to our center due to infantile hemangiomas between January 2007 and January 2017 were evaluated.

Results: 63% of the patients were female. Median age was 13 days when the lesions were noticed. Head and neck localisation was seen most frequently in 69% of cases. The most common form of hemangiomas was superficial lesions. Complication rates were 29%. Ulceration and hemorrhage were found in 26% of the cases and ocular problems were detected in 3% of the cases. Among the indications for treatment were cosmetic reasons with 56%, ulcer and bleeding with 25% and risk of vision problems with 13%. Propranolol with/without steroid was used as first line treatment, 84 patients had more than 50% response, while 9 patients had less than 50% response and 7 patients were refractory to treatment. It was found that the most important factor affecting the rates of response to treatment was age of the patient at the beginning of treatment. At the same time, the duration of treatment, presence of ulceration, location and size of hemangioma were found to have significant effects on responses.

Conclusion: This study demonstrates the importance of deciding on the treatment modality to be applied due to permanent dysfunctions and deformities caused by infantile hemangiomas and to start treatment without delay regarding the positive effect on the responses of the treatment initiation before the end of the proliferation phase.

Key Words: Childhood, vascular anomalies, infantile hemangioma, propranolol

9. KAYNAKLAR

1. Güneş D, Çeçen E, Özgüven A, et al. Çocukluk çağı hemanjiyomları: 116 olgunun analizi. *J Med Sci.* 2009;29(5):1137-1148.
2. Ma X, Zhao T, Xiao Y, et al. Preliminary experience on treatment of infantile hemangioma with low-dose propranolol in China. *Eur J Pediatr.* 2013;172(5):653-659.
3. Torres EB, Wittel JB, Van EssoArbolave DL, et al. Consenso español ~ sobre el hemangioma infantil. *An Pediatr (Barc).* 2016;85:256-265.
4. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:663-669.
5. Bota M, Popa G, Blag C, Tataru A. Infantile hemangioma: A Brief Review. *Clujul Med.* 2015;88(1):23-27.
6. Lee KC, Bercovitch L. Update on Infantile hemangiomas. *Semin Perinatol.* 2013;37(1):49-58.
7. Arin K. Greene, M.M.Sc. Rafael ,Couto BA. Oral prednisolone for infantile hemangioma: efficacy and safety using a standardized treatment protocol. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(3):743-52.
8. Lynch M, Lenane P, O'Donnell BF. Propranolol for the treatment of infantile haemangiomas: our experience with 44 patients. *Clin Exp Dermatol.* 2014;39(2):142-145.
9. Wassef M, Blei F, Adams D, et al. Vascular anomalies classification: recommendations from the International Society for the Study of Vascular Anomalies. *Pediatrics.* 2015;136:203–214.
10. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics.* 2006;117(3):698–703
11. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile hemangiomas: how common are they? A systematic review of the medical literature. *Pediatr Dermatol.* 2008;25:168-170.
12. David H. Darrow, Arin K. Greene, Anthony J. Mancini, Amy J. Nopper. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics.* 2015;136(4):1060-1093

13. Bauland CG, Smit JM, Scheffers SM, et al. Similar risk for hemangiomas after amniocentesis and transabdominal chorionic villus sampling. *J Obstet Gynaecol.* 2012; 38(2):371–375
14. Couto RA, Hassanein AH, Maclellan RA, Greene AK. Infantile hemangioma in four siblings. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(3):14-15.
15. Leaute-Labreze C, Harper J. I., Hoeger P,. Infantile hemangioma. *Lancet.* 2017;390:85-89
16. Leaute-Labreze C, Sans-Martin V. Infantile hemangioma. *Presse Med.* 2010;39(4):499-510
17. Kachiu C. Lee, and Lionel Bercovitch. Update on infantile hemangiomas. *Semin Perinatol.* 2013;37:49–58
18. Tan ST, Velickovic M, Ruger BM, Davis PF. Cellular and extracellular markers of hemangioma. *Plast Reconstr Surg.* 2000;106:529-530.
19. Ritter MR, Reinisch J, Friedlander SF, Friedlander M. Myeloid cells in infantile hemangioma. *Am J Pathol.* 2006;168:621-622.
20. Yu Y, Flint AF, Mulliken JB, Wu JK, Bischoff J. Endothelial progenitor cells in infantile hemangioma. *Blood.* 2004;103(4):1373–1375
21. Khan ZA, Boscolo E, Picard A, et al. Multipotential stem cells recapitulate human infantile hemangioma in immunodeficient mice. *J Clin Invest.* 2008;118(7):2592–2599
22. North PE, Waner M, Mizeracki A, MİHm MC Jr. GLUT1: a newly discovered immunohistochemical marker for juvenile hemangiomas. *Hum Pathol.* 2000;31(1):11–22
23. Munden A, Butschek R, Tom WL et al. Prospective study of infantile haemangiomas: incidence, clinical characteristics and association with placental anomalies. *Br J Dermatol.* 2014;170:907–913
24. Dai Y, Hou F, Buckmiller L, et al. Decreased eNOS protein expression in involuting and propranolol-treated hemangiomas. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012;138(2):177–182
25. Casanova D, Norat F, Bardot J, Magalon G. Cutaneous hemangioma: clinical aspects. *Ann Chir Plast Esthet.* 2006;51(4-5):287-292

26. Chang LC, Haggstrom AN, Drolet BA, et al; Hemangioma Investigator Group. Growth characteristics of infantile hemangiomas: implications for management. *Pediatrics*. 2008;122(2):360–367
27. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. *N Engl J Med*. 1999;341 (3):173– 181
28. Castrén E, Salminen P, Vikkula M, et al. Inheritance patterns of infantile hemangioma. *Pediatrics*. 2016;138:210-212
29. 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(12):1567–1576
30. Haggstrom AN, Lammer EJ, Schneider RA, Marcucio R, Frieden IJ. Patterns of infantile hemangiomas: new clues to hemangioma pathogenesis and embryonic facial development. *Pediatrics*. 2006;117(3):698–703
31. Frieden IJ, Reese V, Cohen D. PHACE syndrome. The association of posterior fossa brain malformations, hemangiomas, arterial anomalies, coarctation of the aorta and cardiac defects, and eye abnormalities. *Arch Dermatol*. 1996;132:307–311
32. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr*. 2007;151(6):684-689
33. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, et al. Risk for PHACE syndrome in infants with large facial hemangiomas. *Pediatrics*. 2010;126:418–426.
34. Metry D, Heyer G, Hess C, et al. Consensus statement on diagnostic criteria for PHACE syndrome. *Pediatrics*. 2009;124:1447–1456.
35. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: clinical characteristics predicting complications and treatment. *Pediatrics*. 2006;118:882-887.
36. Dubois J, Garel L. Imaging and therapeutic approach of hemangiomas and vascular malformations in the pediatric age group. *Pediatr Radiol*. 1999;29:879-893.
37. Kollipara R, Dinneen L, Rentas K, et al. Current classification and terminology of pediatric vascular anomalies. *AJR*. 2013;201:1124-1135

38. Bras S, Mendes-Bastos P, Amaro C. Rapidly involuting congenital hemangioma. *An Bras Dermatol.* 2017;92(6):861-863.
39. Menapace D, Mitkov M, Towbin R, Hogeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol.* 2016;46:1494–1506.
40. Enjolras O, Mulliken JB, Boon LM, Wassef M, Kozakewich HP, Burrows PE. Noninvoluting congenital hemangioma: a rare cutaneous vascular anomaly. *Plast Reconstr Surg.* 2001;107:1647-1654.
41. Eiman Nasser, Maryam Piram, Catherine C. McCuaig, et al. Partially involuting congenital hemangiomas: A report of 8 cases and review of the literature. *J Am Acad Dermatol.* 2014;70(1):75-79.
42. Rössler J, Wehl G, Niemeyer CM. Evaluating systemic prednisone therapy for proliferating haemangioma in infancy. *Eur J Pediatr.* 2008;167:813-815.
43. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. *Color atlas of vascular tumors and malformations.* Cambridge University Press. 2010:45-47.
44. Yıkılmaz A, Mavili E. Çocukluk Çağında Vasküler Anomaliler: Radyolojik Yaklaşım. *Turkiye Klinikleri J Pediatr.* 2011;20(3):232-40.
45. Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr.* 2015;174(7):855-865.
46. Kim HJ, Colombo M, Frieden IJ. Ulcerated hemangiomas: clinical characteristics and response to therapy. *J Am Acad Dermatol.* 2001;44(6):962-972.
47. Horii KA, Drolet BA, Baselga E, et al; Hemangioma Investigator Group. Risk of hepatic hemangiomas in infants with large hemangiomas. *Arch Dermatol.* 2010;146(2):201-203.
48. Cheng CE, Friedlander SF. Infantile hemangiomas, complications and treatments. *Semin Cutan Med Surg.* 2016;35:108-116
49. 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(4):643-646.
50. Emir S, Ekici F, İkiz MA, Vidinlisan S. Hypothyroidism and cardiac failure in hemanjiyomas. *Turk Pediatri Ars.* 2016;51:52-56

51. Sevinir, B. Çocukluk çağında hemanjiyomlar ve klinik özellikleri. *J Curr Pediatr.* 2006;4:63-68.
52. Arunachalam P, Kumar R, Swathi D. Kasabach-Merritt syndrome with large cutaneous vascular tumors. *J Indian Assoc Pediatr Surg.* 2012;17(1):33–36.
53. Jin Ah Kim, Young Bae Choi, Eun Sang Yi, et al. Excellent outcome of medical treatment for Kasabach-Merritt syndrome: a single-center experience. *Blood Res.* 2016;51(4):256–260.
54. Hemangioma Investigator Group; Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr.* 2007;150(3):291-294.
55. Spence-Shishido AA, Good WV, Baselga E, Frieden IJ. Hemangiomas and the eye. *Clin Dermatol.* 2015;33(2):170-182.
56. O TM, Scheuermann-Poley C, Tan M, Waner M. Distribution. Clinical characteristics, and surgical treatment of lip infantile hemangiomas. *JAMA Facial Plast Surg.* 2013;15(4):292-304.
57. Mo JQ, Dimashkieh HH, Bove KE. GLUT1 endothelial reactivity distinguishes hepatic infantile hemangioma from congenital hepatic vascular malformation with associated capillary proliferation. *Hum Pathol.* 2004;35:200–209.
58. Bajenaru N, Balaban V, Săvulescu F, Campeanu I, Patrascu T. Hepatic hemangioma - review-. *J Med Life.* 2015;8:4-11.
59. Greene AK, Rogers GF, Mulliken JB. Management of parotid hemangioma in 100 children. *Plast Reconstr Surg.* 2004;113(1):53-60.
60. Argenta LC, David LR, Sanger C, Park C. Advances in hemangioma evaluation and treatment. *J Craniofac Surg.* 2006;17(4):748-755.
61. Leaute-Labreze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. *N Engl J Med.* 2015;372:735-46
62. Katz HP, Askin J. Multiple hemangiomas with thrombopenia: an unusual case with comments on steroid therapy. *Am J Dis Child.* 1968;115(3):351–357.
63. Zarem HA, Edgerton MT. Induced resolution of cavernous hemangiomas following prednisolone therapy. *Plast Reconstr Surg.* 1967;39(1):76–83.

64. Groopman JE, Gottlieb MS, Goodman J, et al. Recombinant alpha-2 interferon therapy for Kaposi's sarcoma associated with the acquired immunodeficiency syndrome. *Ann Intern Med.* 1984;100(5):671–676.
65. Leaute-Labreze C, Dumas de la Roque E, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *N Engl J Med.* 2008;358(24):2649–2651.
66. Sans V, de la Roque ED, Berge J, et al. Propranolol for severe infantile hemangiomas: follow-up report. *Pediatrics.* 2009;124(3):65-69
67. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics.* 2013;131(1):128–140.
68. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase: a multicenter retrospective study. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(2):94–98.
69. Shah S, Frieden IJ. Treatment of infantile hemangiomas with beta-blockers: a review. *Skin Therapy Lett.* 2013;18:5-7.
70. Starkey E, Shahidullah H. Propranolol for infantile haemangiomas: a review. *Arch Dis Child.* 2011;96(9):890–893.
71. Braqazquoitia L, Hernandez-Martin A, Torrelo A. Recurrence of infantile hemangiomas treated with propranolol. *Pediatr Dermatol.* 2011;28(6):658–662.
72. Chakkittakandiyii A, Phillips R, Frieden IJ, et al. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: a retrospective, multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol.* 2012;29(3):28–31.
73. Greene AK, Couto RA. Oral prednisolone for infantile hemangioma: efficacy and safety using a standardized treatment protocol. *Plast Reconstr Surg.* 2011;128(3):743–752.
74. Sadan N, Wolach B. Treatment of hemangiomas of infants with high doses of prednisone. *J Pediatr.* 1996;128(1):141–146.
75. Bennett ML, Fleischer AB Jr, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral corticosteroid use is effective for cutaneous hemangiomas: an evidence-based evaluation. *Arch Dermatol.* 2001;137(9):1208–1213

76. Bauman NM, McCarter RJ, Guzzetta PC, et al. Propranolol vs prednisolone for symptomatic proliferating infantile hemangiomas: a randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014;140(4):323–330.
77. Sloan GM, Reinisch JF, Nichter LS, et al. Intralesional corticosteroid therapy for infantile hemangiomas. *Plast Reconstr Surg.* 1989;83(3):459–467.
78. Shorr N, Seiff SR. Central retinal artery occlusion associated with periocular corticosteroid injection for juvenile hemangioma. *Ophthalmic Surg.* 1986;17(4):229–231.
79. Ruttum MS, Abrams GW, Harris GJ, Ellis MK. Bilateral retinal embolization associated with intralesional corticosteroid injection for capillary hemangioma of infancy. *J Pediatr Ophthalmol Strabismus.* 1993;30(1):4–7 223.
80. Egbert JE, Schwartz GS, Walsh AW. Diagnosis and treatment of an ophthalmic artery occlusion during an intralesional injection of corticosteroid into an eyelid capillary hemangioma. *Am J Ophthalmol.* 1996;121(6):638–642.
81. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol.* 2005;52(2):281–286.
82. Greinwald JH Jr, Burke DK, Bonthius DJ, Bauman NM, Smith RJ. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999;125(1):21–27.
83. Mahajan D, Miller C, Hirose K, McCullough A, Yerian L. Incidental reduction in the size of liver hemangioma following use of VEGF inhibitor bevacizumab. *J Hepatol.* 2008;49(5):867–870.
84. Pourazizi M, Kabiri S, Abtahi-Naeini B. Intralesional Bevacizumab (Avastin®) as a novel addition to infantile hemangioma management: a medical hypothesis. *J Res Pharm Pract.* 2017;6(3):190-191.
85. Hoornweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26(2):156–162
86. Akyüz C, Yarış N, Kutluk MT, Büyükpamukçu M. Bening vascular tumors and vascular malformations in childhood: a retrospective analysis of 1127 cases. *Turk J Pediatr.* 1997;39(4):435-445

87. Celkan T. Follow-up and management of childhood hemangiomas. *Turk Arch Ped.* 2007;42(3):94-97.
88. Garzon MC, Drolet BA, Baselga E, et al. Comparison of infantile hemangiomas in preterm and term infants: a prospective study. *Arch Dermatol.*2008;144(9):1231-1232.
89. Shang-Bin L1, Guang-Q1 Xu, Feng Gao, Ran Huo. Treatment with propranolol for infantile hemangiomas: A case series of 106 infants. *Exp Ther Med.* 2015;10(1):51–54.
90. Dickison P, Christou E, Wargon O. A prospective study of infantile hemangiomas with a focus on incidence and risk factor. *Pediatr Dermatol.* 201;28(6):663-669.
91. Rosmalen J, Madern GC, Oranje AP. Scoring the therapeutic effects of oral propranolol for infantile hemangioma:A prospective study compsrng the Hemangioma Activity Score with the Hemangioma Severity Scala. *Jam Acad Dermatol.* 2015;73(2):258-263.
92. Sarah L. Chamlin, Anita N. Haggstrom, Beth A. Drolet, et al. Multicenter prospective study of ulcerated hemangiomas. *J Pediatr.* 2007;151:684-689
93. Pope E, Bernice R. K, Macarthur C, et al. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: a randomized controlled trial. *Pediatrics.* 2007;119(6):1239-1247.
94. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatr Dermatol.* 2013;30(2):182–191.
95. Wedgeworth E, Glover M, Irvine AD, et al. Propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: lessons from the European propranolol in the treatment of complicated haemangiomas. *J Dermatol.* 2016;174(3):594-601.
96. Mohamed Aly, Alaaf Hamza, Hesham Abdel Kader, et al. Therapeutic superiority of combined propranolol with short steroids course over propranolol monotherapy in infantile hemangioma. *Eur J Pediatr.* 2015;174:1503–1509.
97. Anjum M. Z, Khurshid K. P, Abbas H. , Pak M. Z. The outcome of combination of low dose oral prednisolone with propranolol for the treatment of infantile haemangioma. *J Med Sci.* 2016;32(1):211-214.

98. Corapciođlu F, Bykkapu S, Binnetođlu K, Babaođlu A, Anik Y, Tugay M. Preliminary results of propranolol treatment for patients with infantile hemangioma. Turk J Pediatr. 2011;53(2):137-141.

