



1993

**BAŞKENT
ÜNİVERSİTESİ**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GENEL PEDIATRİ UZMANLARININ VE PEDIATRİ ARAŞTIRMA
GÖREVLİLERİNİN HEMANJİOM HAKKINDA BİLGİ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. RUKEN TEKDEMİR

ANKARA 2024



1993

**BAŞKENT
ÜNİVERSİTESİ**

**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
ÇOCUK SAĞLIĞI VE HASTALIKLARI ANABİLİM DALI**

**GENEL PEDIATRİ UZMANLARININ VE PEDIATRİ ARAŞTIRMA
GÖREVLİLERİNİN HEMANJİOM HAKKINDA BİLGİ
DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Ruken TEKDEMİR

Tez Danışmanı: Prof.Dr.Fatma Burcu BELEN APAK

ANKARA 2024

TEŞEKKÜR

Hekimlik mesleğinin önemli basamaklarından biri olan asistanlık sürecimin sonuna gelmiş bulunmaktayım. Bu süreç boyunca hekimlik sanatının inceliklerini sabırla öğreten, yoluma hep ışık tutan _____ sonsuz teşekkür ve saygılarımı sunarım,

Eğitim sürecimiz boyunca hemanjiom ve diğer damarsal anomali hastalarının güncel tedavisi konusundaki derin bilgi ve deneyimlerine bizlere aktaran ve Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Damarsal Anomaliler Merkezi'ni

Asistanlık ve tez sürecim boyunca desteğini hep hissettiğim, tezin her aşamasında katkılarını ve önerilerini sunan değerli _____ hocama,

Asistanlık sürecimde benden bilgi ve tecrübelerini esirgemeyen, her alanda desteklerini hissettiğim Başkent pediatri ailesinin saygın hocalarının her birine,

Bu yolda beraber yürüdüğüm, varlıklarıyla hep yüzümü güldüren sevgili arkadaşlarım arkadaşlarıma,

Hayatım boyunca sonsuz destek ve inançlarını hissettiğim, bugünlerimin mimarı olan sevgili _____ diğer tüm fertlerine,

Yürekten teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

GENEL PEDIATRİ UZMANLARININ VE PEDIATRİ ARAŞTIRMA GÖREVLİLERİNİN HEMANJİOM HAKKINDA BİLGİ DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Giriş: İnfantil hemanjiomlar çocukluk çağının en sık görülen vasküler tümörüdür. Çoğunluğunun kendiliğinden gerileyebilir olması avantaj sağlıyor olsa da, tutulum yerlerine, boyutlarına ve derinliklerine bağlı olarak hayati risk oluşturabilir, fonksiyon bozuklukları, ülserasyon, kalıcı skar gibi çok önemli sonuçları olabilir. Çalışmamızda çocuk sağlığı ve hastalıkları hekimlerimize infantil hemangiomun tanı, ayırıcı tanı, tedavi ve klinik özellikleriyle ilgili sorular içeren anket uygulanmıştır. Bu yöntemle hekimlerin infantil hemanjiom hakkında bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: İnfantil hemanjiomun tanı, tedavi ve klinik özelliklerini içeren soruların olduğu 15 soruluk bir anket çalışması genel pediatri uzmanlarına ve pediatri asistanlarına elektronik yollarla iletilmiştir. Çalışmaya Ankara ilinden toplam 4 üniversite hastanesi katılmıştır; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Prof.Dr.İhsan Doğramacı Çocuk Hastanesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi ve Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesinde Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları. İstatistiksel analizler SPSS versiyon 25.0 programı ile gerçekleştirilmiş olup p değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirilmiştir. Çalışma için KA 24/114 numara ile Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan onay alınmıştır. (Ek-1)

Bulgular: Toplam 300 hekim ile yapılan çalışmada katılımcıların %39,6'sı (n=118) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, %31,54'ünün (n=94) Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde, %20,47'sinin (n=61) Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde, %8,39'unun (n=25) Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde görev yapmakta olduğu; %72,24'ünün (n=216) araştırma görevlisi, %27,76'sının (n=83) uzman doktor olarak görev yapmakta olduğu görülmüştür. Anket çalışmasında en az doğru cevaplanan soru %50 oranında '*Propranolol tedavisinin güncel yayınlar ışığında etkin tedavi dozu nedir?*' sorusu iken, '*Yüz bölgesinde yer alan, ülser, kanamalı veya herhangi bir organa bası yapan hemanjiomlar*

acilen pediatrik hematoloji onkoloji bölümüne yönlendirilmelidir.’ önermesi %97 oranla en fazla doğru cevaplanan soru olmuştur. *‘Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomun güncel tedavisidir?’* sorusuna %80 oranında doğru cevap verilmiştir.

Sonuç: Çalışmanın sonuçları; katılımcı çocuk sağlığı ve hastalıkları araştırma görevlisi ve uzmanlarının infantil hemanjiom tanı ve tedavisi konusunda yeterince farkındalıklarının yeterli olduğu düşünülmüştür. Ancak çalışmamızın infantil hemanjiom konusunda yıllardır deneyimi olan Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gibi kurumlarda yapılmış olmasının da bu farkındalığa katkısı olmuş olabileceği ve ülkemizin farklı bölgelerindeki hekimler arası farkındalığı yansıtmıyor olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda infantil hemanjiomların ayırıcı tanısı ve patogenezi konusunda bilgi düzeylerinin ise tanı ve tedavi konusundaki farkındalıktan daha düşük olduğu gözlenmiş ve bu konuda eğitime ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır. Farklı bölgelerde çalışan, daha fazla sayıda hekimin yer alacağı çalışmalar ile hemanjiom hakkında hekimlerin bilgi düzeylerinin araştırılması ile bilgi düzeyinin hangi noktalarda eksik olduğunun saptanması ve düzeltici eğitimlerin yapılabilmesi mümkün olacaktır.

ABSTRACT

EVALUATION OF THE KNOWLEDGE LEVEL OF SPECIALIST PEDIATRICIANS AND PEDIATRIC RESEARCH ASSISTANTS ABOUT HEMANGIOMA

Introduction: Infantile hemangiomas are the most common vascular tumors of childhood. Although it is advantageous that most of them may regress spontaneously, depending on the location, size and depth of involvement, they may pose a life risk and may have very important consequences such as dysfunction, ulceration and permanent scarring. In our study, a questionnaire including questions about the diagnosis, differential diagnosis, treatment and clinical features of infantile hemangioma was applied to pediatricians. With this method, it was aimed to evaluate the level of knowledge of physicians about infantile hemangioma.

Materials and Methods: A 15-question survey including questions about the diagnosis, treatment and clinical features of infantile hemangioma was sent electronically to specialist pediatricians and pediatric residents. A total of 4 university hospitals from Ankara province participated in the study; Başkent University Faculty of Medicine Ankara Hospital, Hacettepe University Faculty of Medicine Prof. Dr. İhsan Doğramacı Children's Hospital, Gazi University Faculty of Medicine Hospital and Ankara University Faculty of Medicine Cebeci Hospital Pediatrics. Statistical analyses were performed with the SPSS version 25.0 program and statistically significant results were considered when the p value was below 0.05. Approval for the study was obtained from Başkent University Medical and Health Sciences Research Board with the number KA 24/114. (Appendix-1)

Results: In the study conducted with a total of 300 physicians, 39.6% (n=118) of the participants were working at Ankara University Faculty of Medicine Hospital, 31.54% (n=94) at Gazi University Hospital, 20.47% (n=61) at Hacettepe University Hospital, and 8.39% (n=25) at Başkent University Ankara Hospital. Of the physicians included in the study, 72.24% (n=216) were research assistants and 27.76% (n=83) were specialists. In the questionnaire study, the least correctly answered question was 'What is the effective

treatment dose of propranolol in the light of current publications?' with a rate of 50%, while the proposition 'Hemangiomas located in the facial area, ulcerated, bleeding or compressing any organ should be urgently referred to the pediatric hematology oncology department.' was the most correctly answered question with a rate of 97%. The question "Which of the following is the current treatment of infantile hemangioma?" was answered correctly with a rate of 80%.

Conclusion: The results of the study suggest that the participating pediatric health and diseases research assistants and specialists have sufficient awareness of the diagnosis and treatment of infantile hemangioma. However, the fact that our study was conducted in institutions such as Başkent University Ankara Hospital, Ankara University Faculty of Medicine Hospital, Gazi University Faculty of Medicine Hospital, which have years of experience in infantile hemangioma may have contributed to this awareness and may not reflect the awareness among physicians in different regions of our country. In our study, it was observed that the level of knowledge about the differential diagnosis and pathogenesis of infantile hemangiomas was lower than the awareness about diagnosis and treatment, and it was concluded that there is a need for education on this subject. It will be possible to investigate the level of knowledge of physicians about hemangioma with studies involving a larger number of physicians working in different regions, to determine where the level of knowledge is deficient and to provide corrective trainings.

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1 Tanım	3
2.2 Epidemiyoloji.....	3
2.3 Patogenez	4
2.4 Klinik Özellikler	5
2.4.1 İnfantil Hemanjiom ile ilişkili Sendromlar	7
2.4.1.1 İnfantil Hepatik Hemanjiom	7
2.4.1.2 PHACES Sendromu	8
2.4.1.3 LUMBAR Sendrom.....	9
2.4.1.4 SAKRAL Sendrom	9
2.4.1.5 PELVIS Sendrom	9
2.5 Komplikasyonlar	10
2.5.1 Ülserayon.....	10
2.5.2 Kanama	10
2.5.3 Organ Hasarı	10
2.5.4 Kasabach-Merritt Sendromu	12
2.5.5 Kozmetik Hasar	12
2.6 Tanı Yöntemleri.....	12
2.7 İnfantil Hemanjiomlarda Ayırıcı Tanı.....	14
2.8 Tedavi.....	15
2.8.1 Farmakolojik Tedavi.....	15
2.8.1.1 Sistemik Tedaviler.....	16
2.8.1.1.1 Oral Beta Adrenerjik Blokerler	16
2.8.1.1.2 Oral Steroid	21
2.8.1.1.3 Sirolimus (Rapamisin)	22
2.8.1.1.4 Vinkristin	23
2.8.1.1.5 İnterferon Alfa	23
2.8.1.2 Topikal Tedaviler	23
2.8.1.2.1 Topikal Beta Blokerler	23
2.8.1.2.2 Topikal Steroidler	24
2.8.1.3 Lazer Tedavisi.....	24
2.8.1.4 Diğer Tedaviler	25

3.Gereç ve Yöntem	26
3.1 Çalışma Yöntemi	26
3.2 İstatistiksel analiz	26
4.BULGULAR	27
6. TARTIŞMA	38
7. SONUÇ VE ÖNERİLER	43
Kaynakça	45
EKLER	56

KISALTMALAR DİZİNİ

İH: İnfantil Hemanjioma

ISSVA: Uluslararası Vasküler Anomalileri Araştırma Derneği

MAPK: Mitojenle aktive edilen protein kinaz

VEGF: Vasküler endotelyal büyüme faktörü

HIF-1 α : Hipoksi ile indüklenen faktör 1 α

GLUT-1: Glukoz Taşıyıcı Protein Tip 1

CD: Cluster of differentiation

PHACES : Posterior fossa malformasyonları, hemanjiom, arteryal anomaliler, aorta koarktasyonu, göz anomalileri

LUMBAR: Alt ekstremitte hemanjiom, ürogenital anomaliler ve ülserasyon, miyelopati, kemik deformitesi, anorektal malformasyon, rektal anomaliler

SACRAL: Spinal disrafizm, anogenital anomali, renal ve ürolojik anomaliler, lumbosakral bölgede hemanjiom

İHH: İnfantil hepatik hemanjioma

KMS: Kasabach-Merritt sendromu

TSH: Tiroid stimülan hormon

USG: Ultrasonografi

MRI: Manyetik rezonans görüntüleme

MMP-2: Metalloproteinaz-2

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

mTOR: Rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil1: Vücutun farklı yerlerinde görülen infantil hemanjiomlar.

Şekil 2: Sakal bölgesi

Şekil 3 ‘.Hangi kurumda görev yapmaktasınız?’ sorusuna verilen cevaplar.

Şekil 4: ‘Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomun güncel tedavisidir?’ sorusuna verilen cevaplar.

Şekil 5: ‘Hemanjiom tedavisi için propranolol alan bir hasta aşağıdaki tedavilerden hangisini eş zamanlı almamalıdır?’ sorusuna verilen cevaplar.

Şekil 6: ‘İnfantil hemanjiom atar damar tutulumu ile olur.’ önermesine verilen cevaplar.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: İnfantil hemanjiomlarda görüntüleme endikasyonları

Tablo 2: Avrupa, Amerika, İngiltere, Japonya ve Avusturalya kılavuzlarının farklılıkları

Tablo 3: Katılımcıların unvanları ve çalıştıkları merkezler

Tablo 4: Katılımcıların bilgi sorularına verdikleri yanıtlar

Tablo 5: Uzman doktor ve araştırma görevlisi doktorların cevaplarının karşılaştırılması

Tablo 6. Kurum bazında hekimlerin cevaplarının karşılaştırılması

1. GİRİŞ VE AMAÇ

İnfantil hemanjiomlar çocukluk döneminde en sık görülen benign vasküler tümörlerdir. Vücutta en sık baş ve boyun bölgesine yerleşirler (1). İnfantil hemanjiomlar genelde sporadik oluşum gösterir fakat nadiren otozomal dominant kalıtım gösterdiği de saptanmıştır. En sık yerleştiği organ deridir ve çoğunlukla tek, kırmızı pembe veya mor renklerde görülebilir(2). En sık yerleştiği bölge baş boyun bölgesidir. Yenidoğanlarda %4-5 sıklığında görülür(3). Kız çocuklarda erkek çocuklara göre 3-4 kat daha sık görülür (4). Bilinen diğer risk faktörleri ileri anne yaşı, prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır. Plasenta previada görülme sıklığının arttığını gösteren çalışmalar mevcuttur. Son yıllarda infantil hemanjiom tanısı alan bebeklerin sayısında belirgin bir artış bulunmaktadır(5).

İnfantil hemanjiom patogenezi tam olarak aydınlatılamamıştır, multifaktöryel olduğu düşünülmektedir (6). Endotel hücrelerinin proliferasyonu ile oluşurlar. Patogenezde anjiogenezin etkisi olduğu düşünülmektedir. Hipoksi ve renin anjiotensin sistemi de etiyolojide yer aldığı düşünülen diğer etmenlerdendir(7).

İnfantil hemanjiomların, büyüme duraklama ve gerilemeden oluşan karakteristik bir döngüsü vardır. Genelde doğumda ve hemen sonrasında gözlenmezler. Bazen prekürsör lezyon olabilir. Doğumdan sonraki ilk 3-5 ayda çok hızlı büyürler. En hızlı büyüme dönemleri ise 5-8 hafta arasındadır. Bu süreçte nihai büyüklüğünün yaklaşık % 80'ine ulaşmış olurlar(8). Büyüme 12.aya kadar devam edebilir. 18.aydan itibaren küçülme ve solma beklenir. Bu süreç 9 yaşına kadar devam edebilir. Doğum sonrası minimal büyüyen veya hiç büyüme göstermeyen infantil hemanjiomlar da mevcuttur(9).

İnfantil hemanjiomlar klinik olarak yüzeysel, derin ve miks şeklinde sınıflandırılmaktadır. Ayırıcı tanı özellikle derin yerleşimlilerde zor olabilir. Kaposiform hemanioendotelyoma, rabdomiyosarkom, teratom gibi tümörlerden mutlaka ayırt edilmesi gerekir (10).

Uzun yıllar gözlem ve konservatif tedavilerle takip edilen hemanjiomların gerilemelerinin çok yavaş olması komplikasyonlara ve kozmetik sorunlara sebep olması artık erken tedavi etmeye yönlendirmiştir(11). İnfantil hemanjiomların tedavisinde son yıllarda ilk seçenek propranololdür. Steroidler, kemoterapotik ajanlar ve spesifik anti

vasküler endotelial büyüme faktörleri (anti-VEGF) ikinci basamak tedavi seçenekleridir(12).

İnfantil hemanjiomlar genel olarak iyi huylu olmasına rağmen bazen hayatı tehdit eden konumda olabilirler veya yerleşim yerlerine göre solunum güçlüğü, beslenme güçlüğü, görmede bozukluk ve kozmetik sorunlara yol açabilirler(13).

İnfantil hemanjiomun bu seyri ailelerde çok fazla stres ve paniğe yol açar ve sıklıkla pediatrik onkoloji departmanına bu sebeple başvururlar. Hemanjiomların büyük kısmı acil tedavi gerektirmez. Bir kısmı ise tamamen tedavisiz gerileme ve iyileşme gösterebilir. Bu kategoride ki hastalar genel pediatri doktorları tarafından pediatrik onkolojiye sevk edilmeden takip edilebilir. Böylece tedavisi acil olan hastaların pediatrik onkoloji bölümüne ulaşması hızlanır ve bekleme süresi kısalır. Bu nedenle pediatristlerin infantil hemanjiom konusundaki bilgi düzeyleri hemanjiomların doğru yönlendirilmesi açısından önemli bir rol oynamaktadır. Çalışmamızda amacımız, genel pediatri uzmanlarının ve pediatri araştırma görevlilerinin hemanjiom hakkında bilgi düzeylerinin değerlendirilmesidir.

Böylece hayati risk oluşturan, acil tedavi ihtiyacı olan hastaların hızlı bir şekilde farkedilmesi ve pediatrik onkoloji departmanlarına sevkini hızlandırmak amacıyla eksik bilgilerin belirlenmesi planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1 Tanım

İnfantil hemanjiomlar (İH) 2 yaş altı çocukluk döneminde en çok rastlanan benign karakterli vasküler tümörlerdir. Bu sınıflandırma Uluslararası Vasküler Anomalileri Araştırma Derneği (ISSVA) tarafından 2018 yılında yapılmıştır (14). Bu sınıflandırmada vasküler tümörler ve vasküler malformasyonlar birbirinden doğal seyirleri, hücre dönüşüm hızları ve histolojik özelliklerine göre ayrılmıştır (15).

2.2 Epidemiyoloji

İki yaş altında en sık rastlanan damarsal tümör olan infantil hemanjiomların insidansı tam olarak saptanamasa da ortalama %2-10 arası görülmektedir. Kız çocuklarında erkek çocuklarına göre 3-5 kat daha fazla görünür(1) (8). Beyaz ırkta daha fazla görülen infantil hemanjiomların en sık görüldüğü ırk Kafkas ırkıdır(16). Hemanjiomlar erken doğum haftasına sahip bebeklerde daha çok görülmektedir. En önemli risk faktörlerinden biri de düşük doğum ağırlıklı bebeklerdir. Diğer risk faktörlerinin arasında çoğul gebelik ve progesteron tedavisi bulunur. Aile öyküsü çok önemli rol oynar, sporadik olduğu düşünülen hemanjiomların genetik yönden incelendiğinde ise 19.kromozomda C19MC olarak isimlendirilen bir genin hemanjiomlu bebeklerde yüksek aktivasyonu olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda mitojenle aktive edilen protein kinaz (MAPK) gen mutasyonunun infantil hemanjiomaya neden olabileceği gösterilmiştir. (17) Gebelik döneminde sigara kullanımı, ilk trimesterde kanama, amniyosentez uygulanması, plasenta previa ve preeklemside bazı diğer risk faktörleridir. Son yıllarda İH tanısı alan bebeklerin sayılarında büyük bir artış mevcuttur(18). Bu durumun prematüre doğum ve düşük doğum ağırlıklı bebek sayısındaki artış ile ilgili olduğu düşünülmektedir(1) (5).

2.3 Patogenez

İnfantil hemanjiomalar öncü endotelial hücreler, kök hücreler, nöroglial, mezenterik ve hematopoetik hücreler ve perisitlerden oluşur. Genetik faktörler ve hormonal değişiklikler patogenezde rol oynar. İnfantil hemanjiomlar hem anjiogenez hem de vaskülogenezde fonksiyonun bozulması sonucu ortaya çıkarlar. Bu bozulmaya en fazla hipoksi ve renin anjiotensin sisteminin etkisi olduğu düşünülmektedir(1) (7). Ancak patogenez tam olarak aydınlatılamamıştır.

En çok üzerinde durulan mekanizma doku hipoksisidir. Hipoksik stres maruziyetinde (plasental anomaliler, plasental yetmezlik) hipoksi ile indüklenen faktör 1α (HIF- 1α) yolu üzerinden vasküler endotelial büyüme faktörü(VEGF) gibi anjiogenez faktörleri uyarılır ve anjiogenez gelişir(19). Bir başka hipotezde ise hemanjiomun büyüme evresinde artış gösteren VEGF, metalloproteinazlar, fibroblast büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü tip 2, ürokinaz gibi mediatörler artarak hemanjiomu oluşturan endotelial öncül hücreleri, olgunlaşmamış Cluster of differentiation (CD) 31 taşıyan endotelial hücreleri, CD 133 taşıyan kök hücreleri perisitleri ve mezenkimal hücreleri uyarak farklılaşmasına ve çoğalmasına sebep olur (20).

İnfantil hemanjiomların plasental orijinden geldiğini düşünen bir başka alternatif hipotezde ise plasentanın endotelial hücrelerinden embolizasyona uğrayan parçaların koparak hemanjioma sebep olduğu düşünülür. Plasentada var olduğu bilinen glukoz taşıyıcı protein tip 1 (GLUT-1), Lewis Y antijeni, merosin, indolamin 2,3 deoksijenaz ve tip 3 iyodotironin deiyodinaz gibi belirteçlerinin infantil hemanjiomlarda da saptanması bu hipotezi ortaya çıkarmıştır(19). Glukoz taşıyıcı protein tip 1 infantil hemanjiom dışında hiçbir vasküler anomali patolojisinde saptanmamıştır(21). Placenta anomalilerinde infantil hemanjiom riskindeki artış bu şekilde açıklanabilir. Ek olarak hormonal teoride östrojen hormonundaki artış infantil hemanjiomda büyümeyi tetiklediği bilinmektedir. İnfantil hemanjiomların damar endotelinde proliferasyon evresinde saptanan çok miktarda östrojen reseptörü bu hipotezi ortaya koymuştur(22).

Hemanjiom endotelinde yüzey belirteci olarak kullanılan CD32, CD14 ve CD15 bulunur. Bunların varlığı hemanjiomların büyümesinde myeloid kökenli lökositlerin rol aldığını gösterir. Bu belirteçler normal damar endotelinde ise saptanmaz (23).

İnfantil hemanjiomların doğal seyri üç bölümden oluşur. Bunlar büyüme (proliferasyon), plato ve küçülme (involüsyon) fazı olarak tanımlanır(24). Genelde doğumdan bir kaç hafta sonra ortaya çıkarlar fakat bazen doğumda bir öncül lezyon görülebilir (18). Erken proliferasyon fazı hızlı büyümenin olduğu ilk 3-5 ayı kapsar. En hızlı büyüme ilk 5-8 haftada gözlenir. Bu haftaların sonunda infantil hemanjiomlar büyüklüklerinin %80'lik kısmına ulaşmış olurlar. Geç proliferasyon fazı daha yavaş büyümenin olduğu genelde 9-12.aylarda tamamlanan fazdır. Nadiren büyüme 36.aya kadar devam edebilir. Uzamış büyüme fazı genelde boyut olarak büyük veya derin infantil hemanjiomlarda daha sık görülür.

Proliferasyon fazında hemanjiom tarafından salgılanan anjiojenik faktörler rol oynar bunlardan en önemlisi VEGF'tir. Vasküler endotelial büyüme faktörü hemanjiomu oluşturan hücrelerin dönüşümde ve farklılaşmasında etkilidir. Aynı zamanda renin anjiotensin sisteminde rol oynayan anjiotensin 2'nin de mezenkimal hücrelerden VEGF salınımını artırdığı bilinmektedir. Hemanjiomların küçülmeye başladığı dönemde vücutta anjiotensin 2 seviyesinde azalma olduğu saptanmıştır(25).

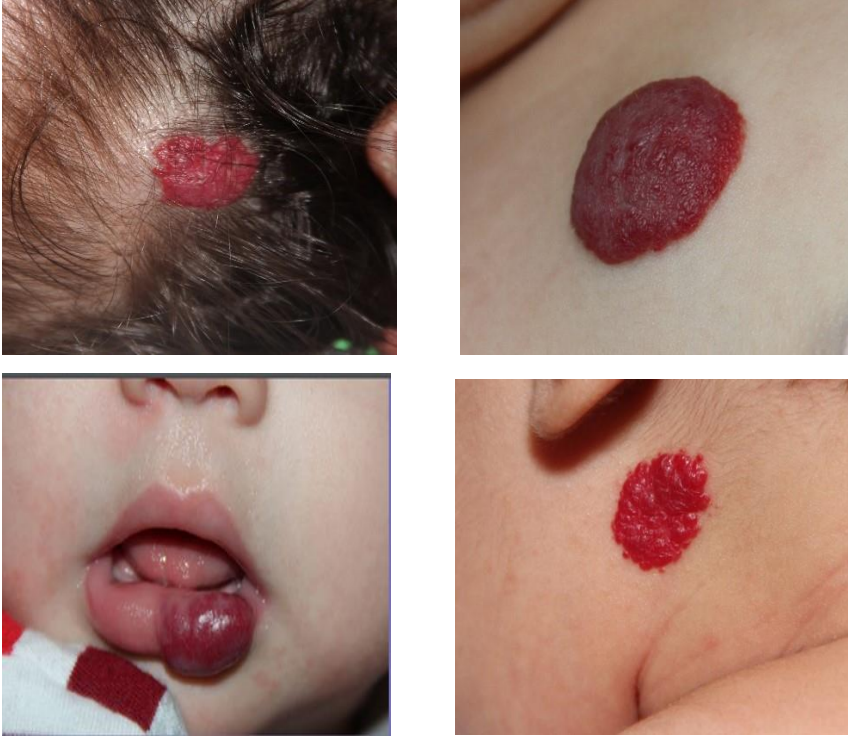
Plato evresi genelde 6 ay 1 yaş arasında ki büyümede duraklamanın olduğu dönemdir.

Küçülme fazı genelde 12 aylıkken başlar ve hastaların %50'sinde 5 yaşlarında, %70'inde 7 yaşlarında tamamlanır. Küçülme fazında histolojik olarak damarlarda kalsifikasyon saptanır. Bu dönemde hemanjiomlar parlak kırmızıdan gri veya mor renge dönerler, boyutları küçülür. Küçülme sonrası deri eski haline dönebilir fakat bazı kalıcı skar dokuları da oluşabilir.

2.4 Klinik Özellikler

Hemanjiomların büyük kısmı doğumda belirgin değildir, yaşamın ilk 2-4 haftalarında belirginleşip ortaya çıkarlar. Bazen doğumda telenjiektazi, solukluk gibi öncül bir lezyon gözlemlenebilir. İnfantil hemanjiomların klinik belirtileri buldukları bölgeye ve derinliklerine göre değişebilir. İH'ler klinik olarak derinliklerine ve anatomik konfigürasyonuna göre sınıflandırılır. İnvazyon derinliklerine göre yüzeysel, derin ve mikst olmak üzere üç bölüme ayrılırlar (1).

Yüzeyel olanlar parlak kırmızı, papüler veya plak şeklinde yüzeyel dermiste yer alan infantil hemanjiomlardır. Derin olan hemanjiomlar ise subkutan ya da derin dermiste yer alırlar renkleri ise mor-mavi veya cilt renginde gözlemlenir. Mikst tip olan infantil hemanjiomlar dermisin hem yüzeyel hem derin kısmını tutarlar. Yüzeyel komponent kırmızı renkli olur, hacmini ise derin komponent verir. Yüzeyel hemanjiomlar tümünün yaklaşık %50-60'lık kısmını derin olanlar ise %15'lik kısmı oluştururlar.



Şekil 1: Vücudun farklı yerlerinde görülen infantil hemanjiomlar.

Anatomik konfigürasyona göre ise infantil hemanjiomlar fokal, multifokal, segmental ve ara form olarak sınıflandırılırlar. Fokal olanlar genelde oval, kırmızı renkli, plak veya papül şeklinde tek başına bulunur. Segmental infantil hemanjiomlar boyut olarak daha büyük plak şeklinedirler. Özellikle yüz ve lumbosakral yerleşimli ise PHACES (posterior fossa malformasyonları, hemanjiom, arteryal anomaliler, aorta koarktasyonu, göz anomalileri) gibi altta yatan bir sendromla ilişkili olabilir aynı zamanda komplikasyon gelişme riski daha fazladır ve erken tedavi gerekteribilir(26). Birden fazla bölgede bulunanlar multifokal, fokal ve segmantal özellik taşıyanlar ise ara form olarak değerlendirilir.

2.4.1 İnfantil Hemanjiom ile İlişkili Sendromlar

Segmental hemanjiom bazı sendromların göstergesi olabilir. Özellikle yüz bölgesindekiler PHACES, lumbosakral ve anogenital bölgedekiler ise LUMBAR (alt ekstremitte hemanjiom, ürogenital anomaliler ve ülserasyon, miyelopati, kemik deformitesi, anorektal malformasyon, rektal anomaliler), SACRAL (spinal disrafizm, anogenital anomali, renal ve ürolojik anomaliler, lumbosakral bölgede hemanjiom) sendromlarla ilişkili olabilir. Vücutta saptanan beş veya daha üzeri hemanjiom ise infantil hepatik hemanjiom riski artmıştır(1) (27).

2.4.1.1 İnfantil Hepatik Hemanjiom

Karaciğer infantil hemanjiomların en sık tutulum yaptığı deri dışı organdır(28). Sonrasında en sık tutulan organlar, gastrointestinal sistem, beyin, mediasten ve akciğer şeklinde sıralanır. İnfantil hepatik hemanjiom (İHH), çocukluk çağının en sık görülen benign hepatik tümörüdür. Olguların %85'i 6 aydan küçüktür(29). Kız çocuklarında daha sık görülür(27). Kutanöz infantil hemanjiomlarda olduğu gibi İHH'nin de proliferasyon ve involüsyon dönemleri vardır. Çoğu asemptomatiktir fakat bazen hayatı tehdit eden komplikasyonlar da eşlik edebilir. Kanama bozuklukları, hipotiroidi, abdominal kompartman sendromu ve kalp yetmezliği bunlardan bazılarıdır. Derin ve multifokal olan İHH'lerde komplikasyon riski daha fazladır.

Amerika, Avrupa ve Avustralya'da sırasıyla 2019, 2015 ve 2017 yıllarında yayınlanan, infantil hemanjiomun tanı, tedavi, eşlik eden sendromları, komplikasyonları ve bunların yönetimini içeren yönergelerinde ortak olarak 5 veya daha fazla kutanöz hemanjiom varlığında İHH'ye yönelik görüntüleme önermektedir (30)(31)(32). Buna karşın eğer semptom yoksa görüntülemeye gerek olmadığını söyleyen çalışmalar da mevcuttur (33). İnfantil hepatik hemanjiomlar klinikte sarılık, cilt hemanjiomları, koagulasyon bozukluğu ve en sık hepatomegali ile saptanırlar. Büyüklükleri ise milimetrik boyutlardan 20 santimetreye kadar ulaşabilir. Boyutları büyük, hayatı tehdit eden komplikasyonları olan olgularda cerrahi uygulanması gerekebilir.

2.4.1.2 PHACES Sendromu

Phaces sendromu posterior fossa anomalileri, hemanjiom, arterial anomaliler, kardiyak anomaliler ve göz anomalilerinden oluşan bir nörokutanöz sendromdur. İlk kez 1996 yılında tanımlanan bu sendroma sonradan sternal anomaliler eklenmiştir. Sternal anomaliler olguların %2'sine eşlik eder(34). Bu sendrom nadir görülür ve çoklu sistem tutulumu olur. Yüz bölgesinde geniş İH olan bebeklerin hemanjiomlarına %31-%58 aralığında PHACE eşlik edebilir (35) (36).

Sebebi tam olarak bilinmiyor olsada plasental anomalilerin ve geçirilmiş abortus öyküsünün risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Gestasyonun 6-8.haftalarında olan vaskülogenezde gelişimsel bir defekt olduğu ve buna bağlı geliştiği düşünülmektedir.

En sık görülen deri dışı bulgular serebrovasküler (%91), kardiyovasküler(%67) ve beyin (%52) anomalileridir. Frontotemporal ve frontonazal İH'lerin daha çok oküler, serebrovasküler ve beyin anomalisi ile maksiller ve mandibular segmentte olan İH'lerin ise daha çok kardiyak ve orta hat deformiteleri ile ilişkili olduğu düşünülmektedir(37). Tanı kriterleri ilk 2009 yılında oluşturulup 2016'da güncellenmiştir (34). Bu kriterler aşağıda verilmiştir:

Majör Kriterler:

- Arteriyel: Majör serebral arter displazisi ve majör servikal arter anomalileri, arteriyel stenoz veya oklüzyon, serebral arter hipoplazi veya displazi, sakküler anevrizma, persistan vertebrobasilar anastomoz
- İntrakranial: Posterior fossa anomalileri (Dandy Walker malformasyonu, unilateral/bilateral serebral dispilazi veya hipoplazi)
- Kardiyovasküler: Aortik ark anomalileri(Aort koarktasyonu, displazi), anevrizma
- Oküler: Posterior segment anomalileri (optik sinir hipoplazisi, kolobom, persistan hiperplastik primer vitreus), optik disc anomalisi, retinal vasküler anomali
- Ventral veya Orta Hat: Sternal defektler, sternal yarıklar

Minör Kriterler:

- Arteriyel: Serebral arterlerin anomalisi, primitif hipoglossal arter

- İntrakranial: Orta hat anomalileri, kortikal gelişim anomalisi, intrakranial hemanjiom
- Kardiyovasküler: Ventriküler septal defekt, sağ aortik ark
- Oküler: Anterior segment anomalisi, katarakt, sklerokornea, mikroftalmi
- Orta Hat: Hipopituitarizm, ektopik tirod bezi,

İnfanıl hemanjiom tedavisinde kullanılan oral propranolol bu hastalarda kardiyak ve damarsal anomaliler sebebiyle dikkatli kullanılmalıdır. Tedavide propranolole ek olarak cerrahi, steroid ve lazer tedavisi düşünölebilir. İskemik ataklara yönelik aspirin de önerilir(34).

2.4.1.3 LUMBAR Sendrom

Alt ekstremitede yer alan infanıl hemanjioma, ürogenital anomaliler, ülserasyon, miyelopati, kemik deformiteleri, anorektal malformasyonlar, arteryal anomaliler ve renal anomaliler ile seyreden bir sendromdur. Olguların %62,5'u kız çocuklardır (38). Genelde lumbosakral bölgede veya perineumda segmental büyük infanıl hemanjiomlar görülür.

Spinal kord anomalileri %70-80'lik oranla en sık görölen deri dışı bulgusudur(1). Lipomiyelosel ve lipomeningomiyelosel en çok karşılaşılan miyelopatilerdir(39). Olguların yaklaşık %30'una anorektal anomaliler eşlik eder (imperforate anüs, fistül gibi), %25-30'u ise böbrek anomalileri ile başvurur(1). Hastaların bir kısmında arteryal displazi, persistan embriyonik anastomozlar olabilir.

2.4.1.4 SAKRAL Sendrom

Lumbosakral bölgede olan geniş segmental infanıl hemanjioma ek olarak spina bifida, anogenital anomaliler, renal ve ürogenital anomaliler eşlik edebilir (40).

2.4.1.5 PELVIS Sendrom

Perinael bölgede hemanjioma eşlik eden imperfore anüs, genital organ anomalileri, lipomeningomyelosel gözlenir (41).

2.5 Komplikasyonlar

İnfanıl hemanjiomların büyük kısmı tedavi gerektirmez fakat yaklaşık % 10 luk kısmında çeşitli komplikasyonlar ve bunlara bağılı hayati risk gelişebilir(13). Komplikasyon gelişen hemanjiomların lokasyon, boyut ve morfolojisi önemlidir. Segmental, mikst ve özellikle baş boyun bölgesinde bulunan İH'lerde komplikasyon riski artmıştır(42). Komplikasyonlar arasında en sık rastlanana ülserasyondur.

2.5.1 Ülserasyon

Ülserasyon yaklaşık %16-30 oranında en sık görülen komplikasyondur (43) (44). Ülserasyon başlama zamanı genelde proliferasyonun en hızlı olduğu 4 ve 5 aylardır. Dudak, boyun ve anogenital bölgedeki hızlı büyüyen, segmental, boyut olarak büyük, mikst morfolojiye sahip hemanjiomlar ülserasyona daha yatkındır(43). Ülserasyonların üçte birinin diaper bölgesindeki İH'lerde olduğu saptanmıştır(44). Ülserasyon çok fazla ağrı yapar ve hastaların %41'inde kanama , %16'sında enfeksiyon görülür(12). İyileşme sonrası çoğunlukla skar dokusu kalır.

2.5.2 Kanama

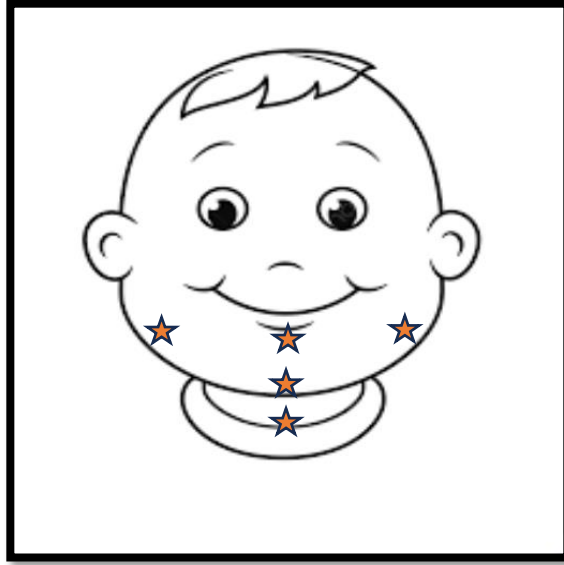
Kanama çoğunlukla ülsere lezyonlarda görülür. Yüzeysel lezyonlarda görülen kanama genellikle travma ile ilişkilidir ve bası ile durabilecek şekildedir. Fakat ülsere ve derin hemanjiomlarda ciddi kanamalar sonrası anemi ve transfüzyon ihtiyacı gelişebilir.

2.5.3 Organ Hasarı

Fonksiyonel organ hasarı hemanjiomun yerleşim yerine göre farklılık gösterebilir. Perioküler bölgeye yerleşen İH'ler %33 astigmat, %29 vizüel aks obstrüksiyonu, %7 nazolakrimal kanal obstrüksiyonu, %4 pitozis, %3 ambliyopi ve %1 oranla şaşılık yapabilir(45). En ciddi komplikasyonu ambliyopiye bağılı kalıcı görme kaybıdır(46). Astigmat üst göz kapağına yerleşen İH'lerin göz kasları tutması ile gelişir. Bazen nadir de olsa optik sinir sıkışması görülebilir ve optik atrofi gelişebilir(47).

Havayoluna yerleşen İH'ler hayati risk oluşturabilir. "Sakal bölgesi" olarak adlandırılan preaurikular bölge, boyun ön kısmı, çene ve alt dudakta bulunan hemanjiomlar da

subglottik İH olma riski fazladır. Bu bölgelerde ki hemanjiomlar tek başınada derinliğine ve büyüklüğüne bağlı olmak üzere solunum sıkıntısı yaratabilirler(48)(49). Bu riskli bölgenin 4 veya daha fazla noktasında hemanjiom olması durumunda havayollarında İH saptanma riski %63'tür(50). Sakal bölgesinin riskli belirlenen bölgelerinde İH varlığı ve sık öksürük, tekrarlayan krup, stridor veya siyanoz eşlik ediyorsa mutlaka subglottik veya lariks yerleşimli hemanjiom açısından değerlendirilmelidir (48). Stridor hem ekspiryum hem inspiryumda saptanabilir. Yutkunma genelde normaldir fakat bebekler emerken yutma ve eş zamanlı solunum işlemini sağlayamabilirler(51). Semptomlar genelde proliferasyon fazının olduğu 6-12.haftalarda başlar(52). PHACE sendromu olan hastalarda risk ortalama %60 a kadar yükselir (53).



Şekil 2: Sakal bölgesi

Dev hemanjiomlarda yüksek akım sebebiyle oluşan arteriyovenöz şantlar nadir de olsa konjestif kalp yetmezliğine sebep olabilir. Bu komplikasyon boyutu büyük özellikle multiple yerleşimli İH'lerde de sık görülmüştür. Kardiyak komplikasyonun geliştiği hastalar üfürüm, büyümede gerilik, beslenememe gibi şikayetlerle başvurabilir (42) (54).

Bir diğer komplikasyonu ise hipotiroididir, İHH hastalarında veya geniş kutanöz İH'de görülebilir. Hemanjiomların endotelinden tip 3 iyodotironin deiyodinaz enzimi salgılanarak biyolojik olarak aktif form olan T3 ün inaktif form olan reverseT3 e dönüşümünü artırır.

Aktif formdaki tiroid hormonlarının azalmasına bağlı hipotiroidi saptanır(55) (56). Tiroid fonksiyon testlerinde artmış tiroid stimulan hormon (TSH), azalmış T3 saptanırken T4 seviyesinde anlamlı bir düşüklük olmayabilir (57).

Ağız çevresine yerleşen İH'ler beslenme problemleri, dişlerde geç çıkma yada diş minesinde hipoplazi yapabilir (58). Dış kulak yoluna yerleşen İH'ler ise nadiren sensörinöral işitme kaybına sebep olabilirler (59).

2.5.4 Kasabach-Merritt Sendromu

Kasabach-Merritt Sendromu (KMS) çok hızlı büyüyen hemanjiom, trombositopeni, mikroanjiopatik hemolitik anemi bunlara ek akut ya da kronik tüketim koagülopatisinin bir arada olmasıdır(60). Genelde boyut olarak büyük hemanjiomlarla beraber görülür. İnfantil hemanjiomlara bağlı KMS tüm vakaların %23'ünü oluşturur. Tanı alan hastaların %80'den fazlası 1 yaşından küçüktür. Yaklaşık yarısında doğumdan sonra lezyon gözlenir(60)(61). Kasabach-Merritt sendromunda koagulopati endotel defektine bağlı oluşan trombosit aktivasyonu ve koagülasyon faktörlerinin azalması ile oluşur. Hastalarda trombositopeni ve hiperfibrinojenemi saptanabilir(62). Mortalite % 20-30 civarındadır(60)(63). Mortalitede artış kanama, kalp yetmezliği ve sepsis gibi nedenlerle görülür. Bu sendrom infantil hemanjiom dışında tufted anjiomalarla daha çok ilişkilir.

2.5.5 Kozmetik Hasar

Tedavi edilmemiş infantil hemanjiomlarda %46-%69 oranında ciltte hasar kalabilir. Özellikle tedavisiz mikst ve derin yerleşimli İH'lerde gerileme fazından sonra geride telenjektazi, deri altında fibröz-yağlı rezidü veya skar izi kalabilir (9)(64).

2.6 Tanı Yöntemleri

İnfantil hemanjiomlarda tanı çoğunlukla klinik olarak ve öncü lezyonun oluşum, gelişim özellikleri ile konur. Bazen İH öncü lezyonlarını diğer vasküler malformasyonlardan ayırt etmek zor olabilir. Bu durumda görüntüleme önerilir.

Ultrasonografi (USG) hem zararsız hem ulaşımı kolay bir tetkiktir. Proliferasyon fazında hem tümörün hipoekojenik olması hem damarlanmanın fazla olması iyi bir görüntü sağlar. Aynı zamanda tümörün derinliğiyle ilgili bilgi verebilir. Fakat involüsyon fazında ki İH'lerde ekojenitenin artması ve damarlanmanın azalması USG ile anlamlı bir sonuç çıkarmayı zorlaştırır. Öncü İH lezyonları doppler USG ile venöz malformasyonlardan ayrılabilir (65). Kistik lezyon, yağ doku patolojileri ayırımı için yüzeysel doku USG yardımcı olabilir (66).

Bilgisayarlı tomografi tümörün yapısını ve boyutunu iyi tanımlar fakat radyasyon sebebiyle çok tercih edilmez (67) . Manyetik rezonans görüntüleme (MRI) ise hemanjiomun derinliğini uygun bir şekilde gösterir. İnfantil hemanjiomların komplikasyonlarını değerlendirme ve saptamada MRI önerilmektedir. Manyetik rezonans görüntülemesinin dezavantajı çekim süresinin uzun olması ve çoğu zaman anestezi gerekmesidir (67).

Biyopsi seçeneği çok nadir tercih edilir. İnce iğne aspirasyonu ile yapılan biyopside endotel hücrelerde GLUT-1 boyanması İH için spesifiktir. Biyopsi sırasında ve sonrasında kanama riski açısından mutlaka değerlendirilmeli ve yakın takip edilmelidir(66) (68).

Çocukluk çağı vasküler tümörleri için bir tanı algoritması oluşturulmamıştır. Fakat 2016 yılında İspanya da 'Spanish Consensus on Infantile Haemanjioma' isimli bir konsensusda İH'ler için tanısal bir algoritma oluşturulmuştur:

- Saptanan ve İH olarak düşünülen lezyon önce yaşamsal risk açısından değerlendirilmelidir. Eğer hayati veya fonksiyonel bir risk taşıyorsa 3 ay boyunca çocuk sağlığı ve hastalıkları uzman hekimi tarafından yakın takip edilmeli ve her vizitte oluşabilecek riskler açısından değerlendirilmelidir.
- İlk başvuruda veya takiplerde lezyon riskli olarak değerlendirilirse referans merkezlere sevk edilmelidir. Eğer burda klinik tanı konulamadıysa USG, MRI veya biyopsi ile tanı konulmalıdır.
- Tanı alan İH lezyonları komplikasyonlar açısından değerlendirilmelidir. Ülserasyon mevcut ise yara kültürü, perioküler İH'lerde orbital USG veya kranial/orbital MRI, boyunda bilateral segmentel İH varlığında havayolu tutulumu açısından boyun MR veya bronkoskopi önerilmektedir.

- Eşlik eden sendromlar açısından değerlendirilmelidir. Segmental kraniofasiyal İH varlığında oftalmolojik, kardiyolojik ve nörolojik muayenel yapılmalı, serebral ve servikal MR anjiogram çekilmeli, tiroid fonksiyon testleri kontrol edilmelidir.
- Segmental lumbosakral veya alt ekstremitte İH saptanması durumunda abdominal USG, genital muayene, lomber USG (<6 ay hastalarda) , lomber MRI (>6 ay hastalarda) çekilmelidir (66).

Tablo 1: İnfantil hemanjiomlarda görüntüleme endikasyonları (69).

Görüntüleme Endikasyonu	Değerlendirme
Atipik görünümlü lezyon Lezyon başlangıç yaşı> 6 ay	Alternatif tanı amacıyla
Kutanöz lezyon sayısı 5 veya daha fazla	Organ tutulumu açısından
Papüler lezyon sayısı 30-100 arası (hemanjiomatozis)	Organ tutulumu açısından
Yüz bölgesinde >5 cm lezyon	PHACES sendromu açısından
Sırt bölgesinde >5 cm lezyon	LUMBAR sendromu açısından
İç organ tutulumu	Fonksiyon bozuklukları açısından

2.7 İnfantil Hemanjiomlarda Ayırıcı Tanı

İnfantil hemanjiomlar klinikte sıklıkla karşılaşılmasına rağmen bazen diğer vasküler anomalilerle karıştırılabilir. Özellikle prekürsör lezyonun ortaya çıktığı dönemde ayırt etmek zor olabilir(70). Özellikle vasküler malformasyonlarla karıştırılırlar. Vasküler malformasyonlar İH'lerin aksine doğumda gözlenirler ve yaş ilerledikçe büyümeye devam ederler. Vasküler malformasyonlar damar displazilerinde oluşurken İH'ler endotel hücrelerden oluşur(71) . Konjenital hemanjioma, tufted anjioma, kaposiform hemanjiomendotelyoma, piyojenik granülom ayırıcı tanıda akılda tutulması gereken vasküler tümörlerdir (1). İnfantil miyofibrom, rabdomiyosarkom, nöroblastom, fibrosarkom İH'yi taklit edebilir (72).

2.8 Tedavi

Benign tümörler olan infantil hemanjiomlar spontan regresyon eğiliminde oldukları için çoğunluğuna tedavi gerekmez. Fakat %10-15'lik kısmı, genellikle lokasyona göre, ciddi komplikasyon ve fonksiyon bozukluklarına yol açabilirler ve tedavi edilmeleri gerekir(31) (59).

İnfantil hemanjiomlar için tedavi endikasyonları:

- Ülserasyon, boyun ve perineum gibi ülserasyona yatkın katlanma yerleri
- Lezyonun kozmetik hasar bırakacağı düşünülmekte ise
- Fonksiyonel bozukluğa sebep olabilecek anatomik lokasyonlar
 - Periorbital: Astigmat, ambliyopi
 - Nazal: Havayolu obstrüksiyonu
 - Sakal bölgesi yerleşimli: Subglottik hemanjioma
 - Perioral: Beslenme bozuklukları
 - Kulak: Dış kulak yolu obstrüksiyonu
- İnfantil Hepatik Hemanjioma
- PHACES, LUMBAR, SACRAL gibi eşlik eden sendrom varlığı
- Yerleşim yeri yüz, meme (kızlarda), genital bölge olan İH'ler

Tedavi endikasyonlarından birine sahip İH'ler mutlaka referans merkezlere yönlendirilmelir. Hastaların yönlendirilmesi için en uygun dönem tanı konulduğu an ve 4-5 aylık olmadan öncesidir(73). Tedaviye erken başlamak çok önemlidir çünkü proliferasyon döneminde başlanan tedaviden çok daha iyi yanıt alınır (74).

2.8.1 Farmakolojik Tedavi

Sistemik ve topikal olarak ikiye ayrılır. Sistemik tedavi büyük, risk faktörü taşıyan İH'lerde tercih edilir. Topikal tedavi ise yüzeysel, boyut olarak küçük İH'ler veya sistemik tedavinin kontraendike olduğu hastalara uygulanır.

2.8.1.1 Sistemik Tedaviler

2.8.1.1.1 Oral Beta Adrenerjik Blokerler

2008 yılında yayınlanan bir makalede birinde nazal diğesinde orbita yerleşimli ve ikisinde de komplikasyonlara sebep olan infantil hemanjioma tanılı iki olgu konu edilmiştir. Bu hastaların ikisi de steroid tedavisi almalarına rağmen İH'lerde büyüme devam etmiştir. İki olguya da kardiyak sebeplerle beta bloker başlanmış ve izlemlerde İH'lerin boyutlarında günler içinde küçülme, renklerinde solma saptanmıştır (75). Bu yayından sonra beta blokerlerin İH üzerinde ki etkisi üzerine başka çalışmalarda yayınlanmaya başlamıştır (76)(77). Bu çalışmalarla beraber beta blokerler İH tedavisinde ilk tercih olmuşlardır (78).

Beta blokerlerin İH üzerindeki etki mekanizması tam olarak aydınlatılamamış olsada bazı hipotezler geliştirilmiştir; vazokonstriksiyon, renin angiotensin yolağının etkisini azaltmak, anjiogenez inhibisyonu gibi (79). Bir çalışmada beta blokerlerin Bax, Bcl-2 ve Caspase3 gibi enzimler üzerinden apoptozisi de indüklediği söylenmiştir (80). Çalışmalarda beta blokerlerin İH'nin proliferasyon döneminde artan VEGF, metalloproteinaz-2 (MMP-2), metalloproteinaz-9 (MMP-9) seviyelerini belirgin miktarda düşürdüğü saptanmıştır (81). Deney fareleriyle yapılan bir başka çalışmada propranolol tedavisi sonrası alının doku örneklerinden de beta blokerlerin VEGF ve fibroblast büyüme faktörü sentezini engelliği de saptanmıştır (82).

Propranolol tedavisi öncesi hastaların tamamı bir uzman tarafından çok detaylı hikaye alınarak muayene edilmelidir. Kalp ve akciğer oskültasyonu, vital bulgular (nabız, sistolik ve diyastolik kan basıncı), periferik nabızların palpasyonu ve abdomen muayenesi mutlaka yapılmalıdır (83) (59). Anamnezde ise ailede aritmi veya kardiyak hastalık öyküsü, geçirilmiş dispne veya taşikardi durumu, hırıltılı solunum, beslenme alışkanlıkları sorgulanmalıdır (84). Propranolole başlamadan önce bazal kan şekeri preterm, oral alımı yetersiz veya hipoglisemi geçmişi olan bebeklerde bakılmalıdır (59)(31). Tedavi öncesi elektrokardiyogram (EKG) ve ekokardiyografi (EKO) yapılmalıdır. Önerilmesine rağmen sağlıklı, kardiyak risk taşımayan çocukta gerekliliği uzmanlar arasında netleşmemiş bir konudur. Ailesel kardiyak hastalık öyküsü olmayan, fizik muayenede kardiyak risk görülmeyen hastalara çekilmesinin gerekli olmadığını söyleyen yayınlar da mevcuttur (85) (86).

Fakat bazı endikasyonlar tedavi öncesi EKG'yi zorunlu tutar (87) :

- Kalp tepe atımı yaşının altındaysa
 - 0-3 ay; Bir dakikada <100 atım ve TA<65/45
 - 3-6 ay; Bir dakikada <90 atım ve TA<70/50
 - 6-12 ay; Bir dakikada <80 atım ve TA<80/55
- Ailede konjenital kalp hastalığı, ani ölüm veya aritmi öyküsü varsa
- Fizik muayenede kardiyak aritmi saptanması
- İlaç etkileşimleri(Kalsiyum kanal blokerleri, antiaritmikler, antihipertansifler, dijital glikozitler)

Ekokardiyografi, anormal kalp tepe atımı olan, muayenesinde üfürüm saptanan, ailede ani kardiyak ölüm öyküsü olan ve segmental İH'si olan bebekler propranolol öncesi çocuk kardiyoloji departmanına yönlendirilmelidir (59). Ancak yaygın yaklaşım oral propranolol tedavisine başlamadan önce EKG ve EKO yapılması yönündedir.

Propranolol tedavisinin kontraendikasyonları:

- Düzeltilmiş yaşı 5 haftadan küçük olanlar
- Kardiyojenik şok
- Sinüs bradikardisi
- Hipotansiyon
- İkinci veya üçüncü dereceden kardiyak bloklar
- Kalp yetmezliği
- Bronşiyal astım nedeniyle inhaler beta agonist almak
- Feokromositoma
- Propranolole karşı hipersensitivite olması

PHACE sendromu tedavisinde propranolol kesin kontraendikasyon değildir fakat uzmanlar tarafından yakın takibe alınarak verilmelidir (88). PHACE sendromunda özellikle baş, boyun, ve yüz bölgesinde boyutça büyük, segmental İH'ler olması sebebiyle damarlarda anormal genişleme ve daralmalar olması mümkündür. Propranolol kan basıncını düşürdüğü ve kan akışını yavaşlattığı için bu anomalili damarlarda oklüzyon, daralma ve emboli riskini artırır(84). Wisconsin Çocuk Hastanesi'nde 2022 yılında yapılan 22 PHACE tanılı ile propranolol tedavisi alan olguların 2'sinde akut iskemik atak

bilidirlirken (89), 2020 yılında çok merkezli bir çalışmada, 76 PHACE sendromlu hastada hiç akut iskemik atak saptanmamıştır (90).

İnfantil hemanjiom tedavisinde Amerikan Gıda ve İlaç Dairesi (FDA) tarafından onaylanan ilk tedavi propranolol olmuştur ve hedef dozu 3,4mg/kg/gün(ilacın kilogram başına verilen miligramdan hesaplanan günlük doz miktarı) olarak belirlenmiştir (19). Propranololun toksik dozu bilinmemekle beraber hipertrofik kardiyomiyopati tedavisi için 5 mg/kg/gün alan çocuk hastalarda çok az yan etki bildirilmiştir (91). Propranolol tedavisinin başlandığı ilk bir kaç gün içerisinde hızlıca renkte solma ve deriden kabarıklığında azalma gözlenebilir (92), infantil hemanjiom üzerindeki genel etkileri ise 3 gün içinde başlar (81). Solunum yolu üzerinde ki İH'lerde kullanıldığında solunum semptomlarının saatler içinde azaldığını gösteren çalışmalar mevcuttur (93). Özellikle ülserleşmiş infantil hemanjiomlarda tedavi süresini oldukça kısalttığı ve tedavi başarısını artırdığı saptanmıştır (94).

Propranolol tedavisinin başlangıç dozu 1 mg/kg/gün, hedef tedavi dozu ise 3 mg/kg/gün şeklindedir (59) (95). Başlangıç dozundan 1 gün (59) veya 1 hafta (31) (32) sonra doz iki katına çıkartılır hedef doza ulaşana kadar bu şekilde devam eder. Ancak merkezimiz gibi bazı merkezlerdeki uygulama; 3 mg/kg/gün dozunda hastanede gözlem altında başlama şeklindedir (96). Yapılan çalışmalarda 3mg/kg/gün dozundan 12 ay boyunca kullanılan propranolol tedavisinde başarı oranı %98 olarak saptanmıştır (8)(19). PHACE tanılı hastalara propranolol tedavisi başlanmadan önce beyin MRI görüntülemesi ve nöroloji konsültasyonu, aynı zamanda tedavi dozunu 0.5 mg/kg/gün şeklinde başlanıp hedef doza yakın takip edilerek çıkılması önerilmektedir (97).

Günlük tedavi dozunun bazı kılavuzlarda 2, bazılarında 3 doza bölünerek verilmesi önerilmiştir. Fakat 2 doza bölerek vermenin yan etkilerde artışa sebep olmadığı ve tedavi sonucunu değiştirmedeği gösterilmiştir (98). Avrupa kılavuzu ve FDA 2 doza bölünerek verilmesini önermektedir (31)(30).

Propranolol tedavisine ilk başlandığında yaşı 8 hafta üzeri olan, term ve düşük doğum ağırlığı olmayan, sosyokültürel seviyesi yeterli olan, fizik muayenesinde ve tetkiklerinde kardiyak, pulmoner bir hastalık saptanmayan, vital bulguları yaşı ile uyumlu olan hasta grubu ayaktan takip edilebilir (19). Bu gruba hastanede verilen ilk dozun ardından 1. ve 2. saatten sonra kan basıncı ve kalp tepe atımı ölçümlerinin yapılması gerekmektedir. İlacı

tolere eden hastaların takibi evden devam edilerek 1-7 günde bir ilaç dozu artırılabilir. Ölçümler hedef tedavi dozuna ulaşana kadar her doz artırımında mutlaka tekrarlanmalıdır. Düzeltilmiş yaşı 8 haftadan küçük olan, kardiyak veya pulmoner hastalığı olan, sosyokültürel seviyesi düşük olan hastalar tedavinin başlangıcında yatarak izlenmelidir. Verilen ilk dozdan sonra nabız ve kan basıncı takibi yapılır. Beslenmesi yetersiz, düşük ağırlıklı veya preterm doğan bebeklerin kan şekeri de görülmelidir. Doz artırımının hastanede yapıp tolere edildiyse taburcu edilmesi önerilir. Tedavi süresi 9-12 ay önerilir. Proliferasyon süreci devam ederken propranololün kesilmesi ile İH'lerde yeniden büyüme görülebilir (84) (99) (100).

Propranolol tedavisinin başlama endikasyonları, başlangıç dozu ve tedavi süresi bazı kılavuzlarda farklılık göstermektedir. Avrupa (31), Amerika(30) ,İngiltere (59), Japonya (101) ve Avusturalya (32) İH tedavisi için kendi klinik kılavuzlarını oluşturmuş olup bu farklılıklar Tablo 2'de açıklanmıştır.

Tablo 2: Avrupa, Amerika, İngiltere, Japonya ve Avustralya kılavuzlarının farklılıkları

	Tedavi Endikasyonu	Propranolol Dozu	Tedavi Süresi
Avrupa* (2015)	<ul style="list-style-type: none">• Kalp yetmezliği riski yaratacak kadar büyük boyutlu İH'ler• Obstrüktif İH• PHACES/LUMBAR• Şekil bozukluğu/skar riski	1 mg/kg/gün dozundan başlayıp 2-3mg/kg/gün dozuna çıkarılması	Standart 6 ay
Avustralya* (2017)	<ul style="list-style-type: none">• Havayolu ve göz tutulumu olan İH• Spinal kord tutulumu• Büyük boyutlu İH• Hipotroidizm• Şekil bozukluğu/skar riski	1mg/kg/gün başlayıp (2 dozda) 2mg/kg/gün dozuna çıkartılması	3-24 ay
Amerika* (2019)	<ul style="list-style-type: none">• Ülserasyon• Hayati risk oluşturan komplikasyonlar• PHACES/LUMBAR• Sistemik hemanjiomatozis• Hipotiroidizm• Şekil bozukluğu/skar riski	2-3 mg/kg/gün tek doz	6-12 ay (gereklilik halinde daha uzun süre)
İngiltere* (2018)	<ul style="list-style-type: none">• Havayolu, orbita ve dış kulak yolu tutulumu• Ülserasyon• PHACES/LUMBAR• Şekil bozukluğu/skar riski	1-3 mg/kg/gün	12 ay
Japonya* (2020)	<ul style="list-style-type: none">• Hayati risk• Şekil bozukluğu/skar riski• Ülserasyon veya kanama• Organ fonksiyon bozukluğu	0.7-1 mg/kg/gün ile başlayıp 2 mg/kg/gün hedef doz (3 dozda)	9-12 ay arası

*Avrupa Kılavuzu (31), Amerika Kılavuzu (30), İngiltere Kılavuzu (59), Japonya Kılavuzu (101) ve Avustralya Kılavuzu (32)

Propranololün yan etkileri arasında hipoglisemi, bradikardi, uyku düzeninde bozulma, huzursuzluk, bronkospazm, periferik vazokonstriksiyon, diyare yer alır. Tedavi alan olguların %15-20'sinde gözlenebilir (31). Beta blokerlerin lipofilik yapısından dolayı kan beyin bariyerini geçerler. Bu durumun ilerleyen yaşlarda mental gelişmede gerilemeye sebep olacağı düşünülmüş, bir çalışmada yürüme yaşında gecikme saptandığı vurgulanmıştır(102). Fakat propranolol kullanan hastalarda uzun dönemde bilişsel veya büyüme gelişmede gerilik olmadığını saptayan birçok yayın mevcuttur (103)(104)(105) (106). Tedaviye başlandıktan sonra ailelere yan etkiler, ilaç dozunun ayarlanması, beslenme önerileri mutlaka detaylı anlatılmalı yazılı bir şekilde ailenin eline verilmelidir.

İnfanıl hemanjiom tedavisinde beta blokerlerden propranolol dışında atenolol ve nadolol de kullanılır. İnanıl hemanjiom üzerinde ki etkileri propranolol ile benzerdir. Yarılanma ömürleri propranololden daha uzun olduğu için gün içinde daha az doz tekrarı verilmesi yeterli olur, kan beyin bariyerini geçmedikleri için uyku bozukluğu yan etkileri çok daha azdır (107)(108). Atenolol selektif B1 agonist olduğu için hipoglisemi ve bronkospazm yan etkileri beklenmez. Atenolol ile tedavide 1mg/kg/gün dozunda verilir, pediatrik kardiolojide 2mg/kg/gün dozuna kadar kullanımına dair çalışmalar bulunmaktadır (107). Nadolol ise selektif olmayan beta bloker sınıfındadır (108). Nadolol vücuda alındıktan sonra bağırsaklardan emilir ve atılır. Gastrointestinal atılımı yavaşlatacak bir sorununda nadololun vücutta emildiği miktarın artmasına bağlı yan etkileri artabilir.

2.8.1.1.2 Oral Steroid

Propranololun steroide göre hem tedavide hem yan etkilerde büyük üstünlüğü ortaya çıkamadan önce yaklaşık 30 yıl steroidler İH tedavisinde ilk tercih olarak kullanılıyordu (109) (110). Steroidler bugün hala propranolol için kontraendikasyon varsa veya propranolol tedavisine yanıt alınamıyorsa tedavi için kullanılmaktadır (111). En yaygın kullanılan steroid prednizolondur. Önerilen tedavi dozu 2-4mg/kg/gün şeklindedir. Betametazon 0.1-0.3 mg/kg/gün dozunda kullanılır (112). Steroid tekli tedavi ya da propranolol ile kombine kullanılabilir(113). İkisinin birlikteliği involüsyon süresini hızlandırdığı için hayatı tehdit eden veya fonksiyon bozukluğu yaparak acil tedavi gerektiren İH'lerde ikili kullanılabilir (97)(114). İkili kullanımında birbirlerinin bazı yan etkilerini iyi yönde etkiledikleri gözlenmiştir; propranololün yan etkileri arasında hipoglisemi, hipotansiyon bulunurken,

steroidler hiperglisemi ve hipertansiyon yaparlar (115). Steroidler de propranolol gibi proliferasyon döneminde kullanıldığında daha etkili olurlar. Steroid tedavisine başladıktan sonra infantil hemanjiomların büyümesinde durma, büzüşme ve gerileme beklenir. Steroid tedavisinin birden kesilmesi İH'lerde tekrar büyümeye sebep olabilir. O yüzden tedavi doz azaltılarak kesilmelidir (116). Steroidler sık görülen çoklu yan etkileri sebebi ile de çok tercih edilmezler. Reflü, ajitasyon, kılınma artışı, cushingoid yüz görünümü, osteoporoz, hipertansiyon, hiperglisemi gibi geçici ve geri düzelen yan etkileri yanında, adrenal yetmezlik, obstrüktif hipertrofik kardiyomyopati gibi daha ciddi yan etkileri de görülebilmektedir (112) (117).

2.8.1.1.3 Sirolimus (Rapamisin)

Sirolimus son zamanlarda tedaviye yanıt vermemiş veya cerrahi olarak çıkarılamamış vasküler anomaliler için yeni, güvenli ve etkili bir tedavi seçeneği olmuştur (118) (119). Sirolimus, rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) inhibitörüdür. Bir protein kompleksi olan mTOR hücre büyümesi ve metabolizmasında etkilidir(120). İnfantil hemanjiomlarda, özellikle beta bloker tedavisine yanıtız olanlarda, propranolole alternatif bir tedavi olarak gösterilebilir.

Sirolimusun İH'de kök hücre yenilenmesini ve dönüşümünü engellediği, vaskülogenezisi inhibe ettiği gösterilmiştir (121). Başka bir çalışmada da sirolimusun proliferasyon zamanında sayıları artan, İH'ye spesifik olan GLUT-1 ve CD31 hücrelerini azalttığı, kök hücrelerinin sayısının azaldığı ve differasyonun engellendiği gösterilmiştir (119). Aynı zamanda direk anti anjiogenik etkisi ile endotel hücrelerin proliferasyonunu da engeller (122). 2013 yılında propranolol, steroid ve vinkristine dirençli PHACE sendromlu bir olguda sirolimus 1,5mg/m² dozundan başlanmış ve çok iyi sonuçlar alınmıştır (123). Başka bir çalışmada aise sirolimus dozu 0,8mg/m², 12 saatte bir olarak başlanmış ve sirolimusun hedef serum seviyesi 5-10 ng/dl arasında tutulması önerilmiştir (118). İnfantil hemanjiom tedavisinde yer alsada halen bu alanda kullanımının güvenliği ve yan etkilerini açıklayacak yeterli kanıt bulunamamaktadır(31).

2.8.1.1.4 Vinkristin

Vinkristin mikrotübül inhibisyonu ile antimitojenik ve antianjiyojenik etki gösterir. Endotel hücre apoptozunu indükleyerek etki etmektedir. Propranolol ve steroide yanıt vermeyen komplike infantil hemanjiom olgularında 1-1,5 mg/m²/hafta dozunda intravenöz verilir(124). Kemoteröpatik bir ajan olduğu için immunsupresyon, alopesi, nötropeni, kabızlık, nörotoksisite gibi yan etkiler gösterir (42). İnfantil hemanjiomlarda vinkristinin tedavi başarısı oldukça yüksektir (125).

2.8.1.1.5 İnterferon Alfa

İnterferon alfa 2a ve 2b geçmiş tarihlerde endojen anjiogenik etkisi sebebiyle kullanılmıştır. Endotel hücre proliferasyonunu engelleyerek etki ederler. İlk İH üzerinde tedavi edici etkileri olduğu 1992 yılında bir çalışmada saptanmıştır (126). Tedavide 6-12 ay boyunca haftada 3-4 gün 0,5-3 milyon ünite/m²/gün dozunda subkutan veya intralezyonel uygulamalar mevcuttur. Ancak %50 oranında iyileşme sağlanabilmiştir (127). Artık tedavi yanıtının yetersizliği ve yaygın görülen şiddetli ateş, kas ağrıları ve karaciğer toksisitesi sebebiyle kullanımı önerilmemektedir (30).

2.8.1.2 Topikal Tedaviler

2.8.1.2.1 Topikal Beta Blokerler

Beta blokerlerin topikal formu uzun zamandır glokom tedavisi için kullanılmaktadır. Timolol maleate topikal tedavide en çok tercih edilen selektif olmayan beta blokerdir. Lokalize, ince olan, yüzeysel infantil hemanjiomlar için iyi tolere edilebilir, yan etkisi düşük ve tedavi sonuçları iyi olan bir seçenektir (128). Yüzeysel İH'lerde daha az yan etki ile propranol kadar etkin ve topikal steroidden daha etkin olduğu gösterilmiştir (129) (130). Fakat derin ve mikst İH'lerde fayda sağlayamayabilir, bu nedenle başlanacak hasta riskler açısından iyi değerlendirilmeli ve oral propranolol için uygun olan proliferasyon dönemi kaçırılmamalıdır (74). Aynı zamanda derin ve mikst İH'lerde kullanımında serumda ölçülen timolol miktarının çok daha fazla olduğu saptanmıştır ve bu sebeplede yüzeysel İH dışında tedavi amaçlı önerilmez (131). Yan etkiler sadece %3 sıklıkta görülür, çoğunluklu lokal etkiler olmakla beraber sistemik emilime bağlı bradikardi, uyku bozuklukları ve brokospazm saptanan olgular bildirilmiştir (128) (132) (133).

Timolol maleat %5'lik jel solüsyon ve damla formu bulunmaktadır. Tedavi dozu ise 0.25 mg/kg veya %5'lik solüsyon ile 1damla/kg şeklinde önerilmektedir (134). Tedavi süresi ise 4 ve 12 ay arasında değişebilir (131) (135) (136).

2.8.1.2.2 Topikal Steroidler

Kortikosteroidler de tarihte lokal olarak denenmiştir. Asıl olarak intralezyonel steroid tedavisine bir alternatif olarak denenmiştir. Çalışmalarda klobetazol proprionat %0.05, betametazon proprionat %0.05 veya halobetazol proprionat kullanılmıştır(137) (138). Yan etki ve tedavi sonuçları açısından topikal timolol daha üstündür(138) . Topikal steroid sonrası kaşıntı, kızarıklık, kılınmada artış ve ciltte atrofi görülebilir (139).

2.8.1.3 Lazer Tedavisi

İnfantil hemanjiom tedavisinde lazer kullanımına yönelik birçok yayın olsada bu çalışmalar hasta fenotipleri, müdahaleler ve sonuçlar açısından heterojendir (140). Lazer tedavisinin İH geriledikten sonra kalan telenjektazilerde ve ülsere hemanjiomun iyileştirilmesinde pozitif etkileri ortaya konmuştur(141) .

Yüzeysel infantil hemanjiomlarda ve ülsere lezyonlarda en çok kullanılan pulse boya lazeri (PDL) 595 nm (nanometre) dalga boyundadır. Ülsere lezyonlarda epitelizasyonu hızlandırması ve ağrıyı azaltması tercih sebebidir(142) . Etki ettiği derinlik 1.2 mm olması sebebiyle derin yerleşimli hemanjiomlarda etkinliği yoktur (143).

Derin yerleşimli İH'ler için 1064 nm dalga boyuna sahip devamlı dalga Nd:YAG kullanılır. Doku proteinleri tarafından emildikleri için daha derine etki edebilirler. Fakat dokuda termal hasar ve skar bırakma riskleri yüksek olduğundan kullanımı sınırlıdır (144). Mikst tip İH'lerde lazer kullanılacaksa PDL ve Nd:YAG beraber kullanılması önerilmektedir (145). Lazer tedavisi topikal beta blokerlerle kullanıldığında yan etkilerini artırmadan tedaviye yanıtın arttığı gözlemlenmiştir (146).

2.8.1.4 Diğer Tedaviler

Farmakolojik tedavi çoğunlukla yeterli geldiği için girişimsel tedaviler infantil hemanjiom için ilk planda değildir. Fakat her zaman girişimsel işlemlerin gerekebileceği istisnai durumlar gelişebilir.

- İntralezyonel steroid tedavisi proliferasyon fazında, fokal, belirli lokasyonlardaki İH'lerde uygulanabilir. Özellikle hasta beta bloker alamıyorsa ya da beta bloker tedavisine yanıt yoksa(30).
- İntralezyonel bleomisin, intralezyonel steroid ile benzer endikasyonlarda kullanılır. Triamsinolon ile beraber kullanımında çok daha iyi sonuç elde edilmektedir (147). Yan etkileri arasında cilt nekrozu ve periferik sinir felci yer alır.
- Cerrahi müdahale büyüme evresinde ancak medikal tedavi için kontraendikasyon varlığı, organ fonksiyon hasarı, kanama, tedaviye yanıt vermeyen ülserasyon gibi durumların varlığında önerilir. İnvölüsyon döneminde veya sonrasında yapılan cerrahiler ise genelde oluşan atrofi veya anatomik şekillere yönelik yapılır (112)(148).
- Embolizasyon özellikle tek arterden beslenen İH'lerde iyi yanıt verir. Propranolol tedavisine yanıt vermeyen yüksek akınlı hemanjiomlar, hepatik hemanjiomlar ve Kasabach-Merrit sendromlarında uygulanabilir (149)(150).

3.GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Yöntemi

Çalışmamızda; Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları uzmanları ve uzmanlık öğrencileri olan Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları asistanlarına yönelik olarak, infantil hemanjiyomun tanısı, komplikasyonları, tedavisi ve eşlik eden sendromlarla ilgili 15 soruluk çoktan seçmeli bir anket hazırlanmış elektronik yolla katılımcılara uygulandı. Anket soruları Ek.1 de verilmiştir. Çalışma öncesi KA 24/114 numara ile Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu'ndan onay alındı (Ek-2)

3.2 İstatistiksel analiz

Araştırmamızda elde edilen bulgular değerlendirilirken SPSS 25.0 (Statistical Package for the Social Sciences, version 25) istatistik programı kullanıldı. Normal dağılımı Kolmogorov Smirnov testi ile değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak verildi. Kategorik veriler Pearson Ki Kare testi ve Fisher-Freeman-Halton Exact testi ile analiz edildi. P değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

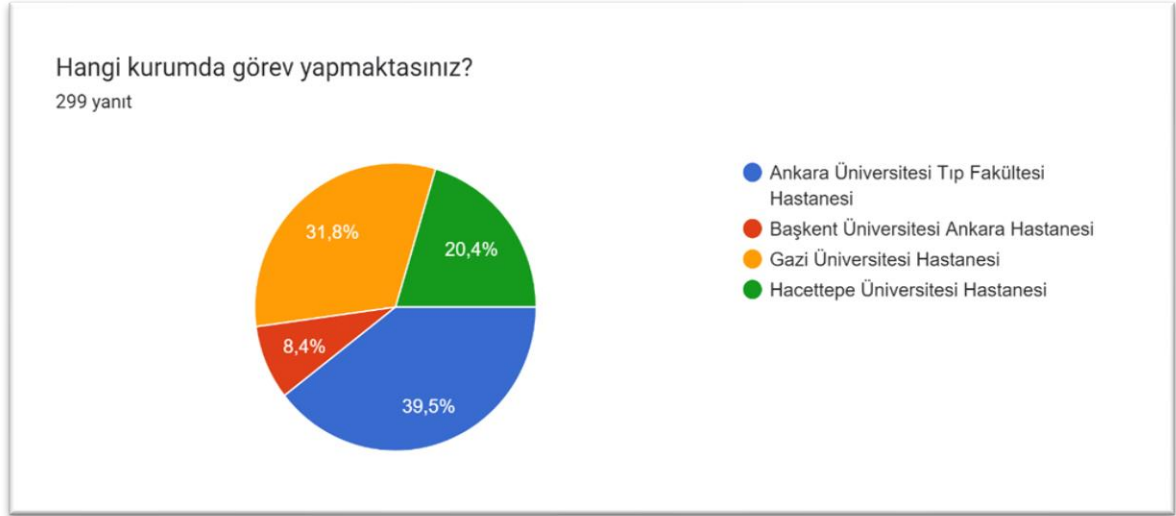
4.BULGULAR

Genel pediatri uzmanlarının ve pediatri araştıma görevlilerinin hemanjiom hakkında bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi için hazırlanan anket çalışmasına toplam 300 hekim yanıt vermiştir. Eksik yanıtlar olan 2 anket çalışmaya alınmamıştır. Katılımcıların dağılımı; Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesinden 4 uzman ve 20 asistan hekim, Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi Prof.Dr.İhsan Doğramacı ocuk Hastanesinden 16 uzman ve 44 asistan hekim, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinden 29 uzman ve 65 asistan hekim, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Cebeci Hastanesinden 36 uzman ve 82 asistan hekim katılmıştır.

Katılımcıların %39,6'sı (n=118) Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'nde, %31,54' (n=94) Gazi Üniversitesi Hastanesi'nde, %20,47'si (n=61) Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nde, %8,39'u (n=25) Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nde görev yapmaktaydı. Çalışmaya dahil edilen doktorların %72,24' (n=216) araştırma görevlisi, %27,76'sı (n=83) uzman doktor olarak görev yapmaktaydı.

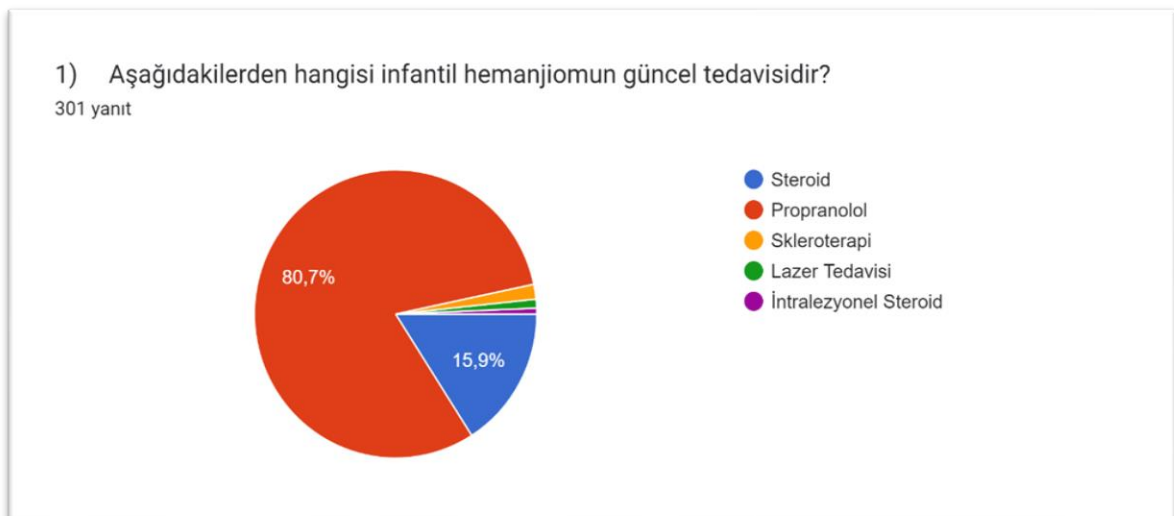
Tablo 3. Katılımcıların unvanları ve çalıştıkları merkezler

		N (%)
Hangi kurumda görev yapmaktasınız?	Başkent Üniversitesi	
	Ankara Hastanesi	25 (8,39)
	Gazi Üniversitesi Hastanesi	94 (31,54)
	Hacettepe Üniversitesi Hastanesi	61 (20,47)
	Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi	118 (39,6)
Çalıştığınız kurumdaki unvanınız nedir?	ocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Araştırma Görevlisi Doktor	216 (72,24)
	ocuk Sağlığı ve Hastalıkları - Uzman Doktor	83 (27,76)



Şekil 3. 'Hangi kurumda görev yapmaktasınız?' sorusuna verilen yanıtlar.

Anket soruları infantil hemanjiomları tanımaya, tedavi seçeneklerini ve dozlarını, eşlik eden komplikasyon ve sendromları ayırt etmeye yönelik hazırlandı. '*İnfantil hemanjiomun güncel tedavisi hangisidir?*' sorusunu katılımcıların %80'i doğru cevaplamıştır. Bunların %76.85'i araştırma görevlisi doktor olarak, %90.48'i uzman doktor olarak görev yapmaktadır. İnfantil hemanjiomun güncel tedavisi açısından araştırma görevlisi doktorlar ile uzman doktorlar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.018$). Kurumlar bazında araştırma görevlisi olan doktorların yanıtları incelendiğinde doğru yanıt oranları; Başkent Üniversitesi Hastanesi'nden %95.24, Gazi Üniversitesi Hastanesi'nden %80.00, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nden %68.18 ve Ankara Üniversitesi Hastanesi'nden %73.81 şeklindedir. İnfantil hemanjiomun güncel tedavisinin propranolol doğru yanıtı bakımından kurumlar bazında araştırma görevlileri arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.018$).



Şekil 4: Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomun güncel tedavisidir? Sorusunun yanıtları.

'Hemanjiom tedavisi için propranolol alan bir hasta aşağıdaki tedavilerden hangisini eş zamanlı almamalıdır?' sorusunu ise katılımcıların %77'si salbutamol diyerek doğru cevaplamıştır. Araştırma görevlisi doktor olanların %76.17'si, uzman doktor olarak görev yapanların %82'si doğru cevaplamıştır. Bu soru açısından asistan doktorlar ile uzmanlar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.016$). Kurumlar arasında değerlendirildiğinde ise Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi %80, Gazi Üniversitesi Hastanesi %71.28, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi %80.33 ve Ankara Üniversitesi Hastanesi %81.74 oranlarında doğru yanıt verilmiştir. Kurumlar bazında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.040$).



Şekil 5: 'Hemanjiom tedavisi için propranolol alan bir hasta aşağıdaki tedavilerden hangisini eş zamanlı almamalıdır?' Sorusuna verilen yanıtlar.

'Propranolol tedavisinin güncel yayınlar ışığında etkin tedavi dozu nedir' sorusunu katılımcıların %50'si doğru cevap olan 3mg/kg/gün seçeneğini cevaplamıştır, %35 oranla ise 1 mg/kg/gün cevabı verilmiştir. Araştırma görevlisi doktor olarak görev yapanların %47.17'si, uzman doktor olarak görev yapanların %59.52'si bu soruyu doğru yanıtlamıştır. Uzman ve araştırma görevlileri arasında bu tedavi dozu sorusunda anlamlı fark saptanmıştır ($p<0.006$). Araştırma görevlisi ve uzman olarak görev yapan doktor kurum bazında incelendiğinde doğru yanıt oranları; Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nden %40, Gazi Üniversitesi Hastanesi'nden %38.04, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nden %59.32 ve Ankara Üniversitesi Hastanesi'nden %59.83 doktor vermiştir, doğru yanıt bakımından kurumlar bazında anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.011$).

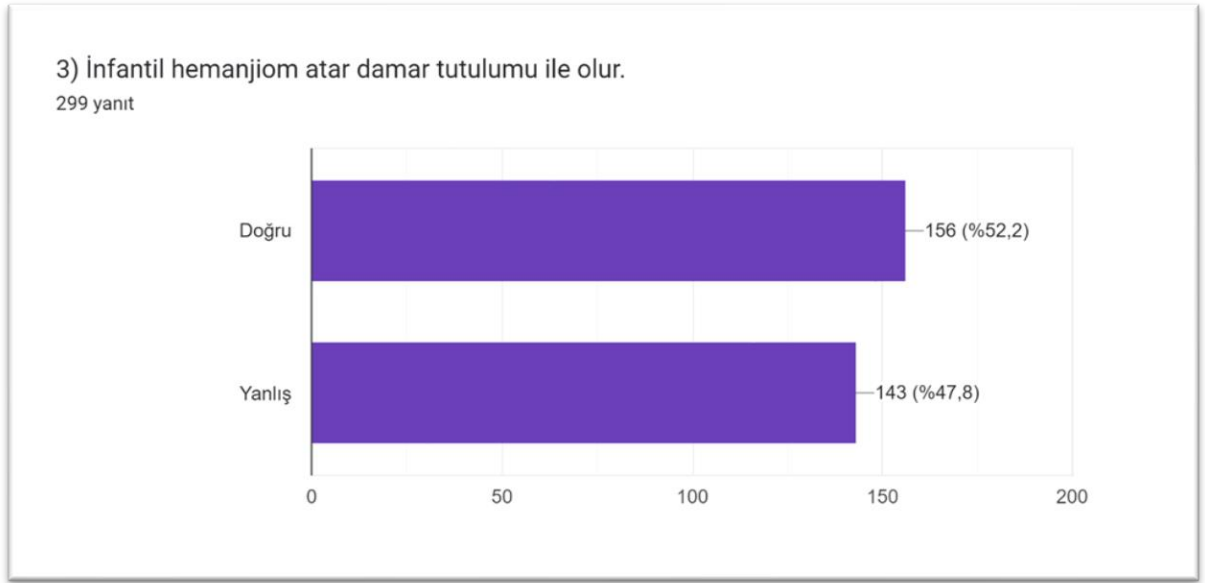
‘İnfanfil hemanjiomun etkin propranolol tedavi süresi ne kadardır?’ sorusu ise %59 oranında doğru cevaplandırılmıştır. Kurumlar ve hekim kategorileri arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmamıştır. Tedavi yan etkilerine yönelik bilgiyi değerlendiren *‘Propranolol tedavisinin yan etkilerinden biri değildir?’* sorusu %91 oranı ile en çok doğru yanıtlanan cevaplardan biri olmuştur. Tedaviye başlanmadan önce hastaya yapılması gereken tetkikleri sorgulayan *‘Aşağıdakilerden hangisi propranolol tedavisi başlamadan önce yapılması gerekmez?’* sorusuna %74 oranla doğru cevap olan abdomen USG cevabı verilmiş olup en çok tercih edilen ikinci seçenek ise %22 oranla EKO olmuştur. Bu soru için kurumlar arası anlamlı fark saptanmamıştır.

İnfanfil hemanjiyomun komplikasyonlarını ve eşlik eden sendromlarını sorgulayan sorulardan ilki olan *‘Yüz ve baş bölgesinde hemanjioma ek olarak posterior fossa anomalileri, arteriyel lezyonlar, kardiyak anormallikler/aort koarktasyonu, göz anomalileri ile seyreden sendrom aşağıdakilerden hangisidir?’* soruya katılımcıların %75,33’ü doğru cevap olan PHACES seçeneğini tercih etmiştir. Kurumlara bakıldığında doğru yanıt oranları; Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi’nden %60, Gazi Üniversitesi Hastanesi’nden %76.60, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi’nden %68.85 ve Ankara Üniversitesi Hastanesi’nden %82.76 doktor vermiştir, PHACE sendromu yanıtı bakımından görev yapılan kurumlar bazında anlamlı fark saptanmıştır. (p=0.007).

Kasabach-merritt sendromunun tanımını soran *‘Hızlı büyüyen hemanjiomlar, trombositopeni ve akut/kronik koagulopati ile karakterize sendrom aşağıdakilerden hangisidir?’* sorusuna %79,67 oranda doğru cevap verilmiştir. İnfantil hemanjiomun komplikasyonlarından olan nekroz ile ilgili olan *‘Aşağıdaki bölgelerden hangisindeki hemanjiomda nekroz riski en yüksektir?’* sorusuna %57,3 oranda doğru cevap olan kulak kepçesi cevabı verilmiştir.

Klinik tanınırlığına yönelik sorulan resim sorusunda doğru cevap oranı %83 olmuştur (Resimler için bkz Ek.2). 'Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomları en sık tutulum gösterdiği organdır?' sorusuna %74 oranla doğru cevap olan deri cevabı verilmiştir.

Katılımcılara 4 adet önerme sunulmuş olup bunların doğru veya yanlış olarak işaretlenmeleri istenmiştir. Bunlardan ilki olan 'İnfantil hemanjiom atar damar tutulumu ile olur.' bilgisi %52 oranında doğru cevaplandırılarak bu bölümde ki en az doğru bilinen önerme olmuştur.



Şekil 6: İnfantil hemanjiom atar damar tutulumu ile olur.

Katılımcıların doğru veya yanlış olarak seçtikleri diğer cümleler ise 'Yüz bölgesinde yer alan, ülsere, kanamalı veya herhangi bir organa bası yapan hemanjiomlar acilen pediatrik hematoloji onkoloji bölümüne yönlendirilmelidir.', 'İnfantil hemanjiomlar bebek doğduğunda farkedilmeyebilir veya küçük bir nokta gibidir.' ve 'İnfantil hemanjiom iyi huylu bir vasküler tümördür.' Sırasıyla verilen doğru yanıtlar %97,6, %94 ve %78,6 oranında saptanmıştır.

Tablo 4. Katılımcıların bilgi sorularına verdikleri yanıtlar

Sorular	Yanıtlar	N (%)
1) Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomun güncel tedavisidir?	İntralezyonel Steroid	2 (0,67)
	Lazer Tedavisi	3 (1)
	Propranolol	242 (80,67)
	Skleroterapi	5 (1,67)
	Steroid	48 (16)
2) Hemanjiom tedavisi için propranolol alan bir hasta aşağıdaki tedavilerden hangisini eş zamanlı almamalıdır?	Parasetamol	2 (0,67)
	Antibiyotik	27 (9)
	D Vitamini	1 (0,33)
	Salbutamol	232 (77,33)
3) İnfantil hemanjiom atar damar tutulumu ile olur.		
	Doğru	156 (52)
4) Yüz bölgesinde yer alan, ülser, kanamalı veya herhangi bir organa bası yapan hemanjiomlar acilen pediatrik hematoloji onkoloji bölümüne yönlendirilmelidir.	Yanlış	142 (47,33)
	Doğru	293 (97,67)
5) İnfantil hemanjiomlar bebek doğduğunda farkedilmeyebilir veya küçük bir nokta gibidir.	Yanlış	7 (2,33)
	Doğru	282 (94)
6) İnfantil hemanjiom iyi huylu bir vasküler tümördür.	Yanlış	18 (6)
	Doğru	236 (78,67)
7) Aşağıdakilerden hangisi hemanjiom olma olasılığı en düşük lezyondur?	Yanlış	64 (21,33)
	1.	4 (1,33)
	2.	5 (1,67)
	3.	249 (83)
8) Yüz ve baş bölgesinde hemanjioma ek olarak posterior fossa anomalileri, arteriyel lezyonlar, kardiyak anormallikler/aort koarktasyonu, göz anomalileri ile seyreden sendrom aşağıdakilerden hangisidir?	4.	41 (13,67)
	A) Kasabach-Merritt Sendromu	28 (9,33)
	B) Sturge Weber sendromu	42 (14)
	C) Dyke Davidoff Masson sendromu	2 (0,67)
	D) PHACE sendromu	226 (75,33)
E) Klippel Trenaunay sendromu	1 (0,33)	

9) Aşağıdaki bölgelerden hangisindeki hemanjiomda nekroz riski en yüksektir?	A) Dudak	80 (26,67)
	B) Karaciğer	15 (5)
	C) Kulak kepçesi	172 (57,33)
	D) El ve ayak parmakları	23 (7,67)
	E) Genital bölge	6 (2)
10) Aşağıdakilerden hangisi propranolol tedavisi başlamadan önce yapılması gerekmez?	A) EKO	66 (22)
	B) EKG	1 (0,33)
	C) Kan şekeri	7 (2,33)
	D) Abdomen USG	222 (74)
	E) Bazal vital bulgular	2 (0,67)
11) Propranolol tedavisinin yan etkilerinden biri değildir?	A) Gastrointestinal yan etkiler	10 (3,33)
	B) Bronkospazm	5 (1,67)
	C) Hipertansiyon	275 (91,67)
	D) Bradikardi	5 (1,67)
	E) Hipoglisemi	5 (1,67)
12) Propranolol tedavisinin güncel yayınlar ışığında etkin tedavi dozu nedir?	a) 1mg/kg/gün po	106 (35,33)
	b) 2 mg/kg/gün po	31 (10,33)
	c) 3 mg/kg/gün po	150 (50)
	d) 0.5 mg/kg/gün	7 (2,33)
	e) 1.5 mg/kg/gün	2 (0,67)
13) Hızlı büyüyen hemanjiomlar, trombositopeni ve akut/kronik koagulopati ile karakterize sendrom aşağıdakilerden hangisidir?	A) Kasabach-Merritt Sendromu	239 (79,67)
	B) Sturge Weber sendromu	34 (11,33)
	C) Dyke Davidoff Masson sendromu	1 (0,33)
	D) PHACE sendromu	21 (7)
	E) Lumbal sendrom	2 (0,67)
14) Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomları en sık tutulum gösterdiği organdır?	A) Deri	222 (74)
	B) Karaciğer	24 (8)
	C) Dalak	1 (0,33)
	D) Mukozal yapılar	52 (17,33)
15) İnfantil hemanjiomun etkin propranolol tedavi süresi nedir?	a) 4 ay	6 (2)
	b) 6 ay	96 (32)
	c) 3 ay	18 (6)
	d) 12 ay	179 (59,67)

Doğru yanıtlar koyu yazılmıştır.

Çalışmaya dahil edilenlerden uzman doktor olarak görev yapanların “Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomun güncel tedavisidir?”, “İnfantil hemanjiom atar damar tutulumu ile olur.”, “Aşağıdakilerden hangisi hemanjiom olma olasılığı en düşük lezyondur?” ve “Propranolol tedavisinin güncel yayınlar ışığında etkin tedavi dozu nedir?” soru ve ifadelerini doğru bilme sıklığı araştırma görevlisi olarak görev yapanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptandı ($p<0,05$).

Araştırma görevlisi olarak görev yapanlar “Hızlı büyüyen hemanjiomlar, trombositopeni ve akut/kronik koagulopati ile karakterize sendrom aşağıdakilerden hangisidir?” sorusuna uzman doktor olarak görev yapanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek oranda doğru yanıt vermişlerdir. Diğer bilgi sorularına doğru yanıt verme durumlarıyla katılımcıların ünvanları arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmadı.

Tablo 5.Uzman doktor ve araştırma görevlisi doktorların cevaplarının karşılaştırılması

		Çalıştığınız kurumdaki ünvanınız nedir?				P
		Araştırma Görevlisi Doktor		Uzman Doktor		
		n	%	n	%	
Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomun güncel tedavisidir?	Propranolol	166	(76.85)	76	(90.48)	0.018
	Skleroterapi	5	(2.31)	-	-	
	Steroid	42	(19.44)	6	(7.14)	
	İntralezyonel steroid	1	(0.46)	1	(1.19)	
	Lazer tedavisi	2	(0.93)	1	(1.19)	
Hemanjiom tedavisi için propranolol alan bir hasta aşağıdaki tedavilerden hangisini eş zamanlı almamalıdır?	Salbutamol	163	(76.17)	69	(82.14)	0.016
	Steroid	26	(12.15)	12	(14.29)	
	Antibiyotik	25	(11.68)	2	(2.38)	
	D vitamini	-	-	1	(1.19)	
	Paracetamol	-	-	-	-	
İnfantil hemanjiom atar damar tutulumu ile olur.	Doğru	102	(47.44)	54	(65.06)	0.006
	Yanlış	113	(52.56)	29	(34.94)	
Yüz bölgesinde yer alan. ülserle. kanamalı veya herhangi bir organa bası yapan hemanjiomlar acilen pediatrik hematoloji onkoloji bölümüne yönlendirilmelidir .	Doğru	212	(98.15)	81	(96.43)	0.404
	Yanlış	4	(1.85)	3	(3.57)	
İnfantil hemanjiomlar bebek doğduğunda farkedilmeyebilir veya küçük bir nokta gibidir.	Doğru	201	(93.06)	81	(96.43)	0.269
	Yanlış	15	(6.94)	3	(3.57)	
İnfantil hemanjiom iyi huylu bir vasküler tümördür.	Doğru	166	(76.85)	70	(83.33)	0.219
	Yanlış	50	(23.15)	14	(16.67)	
Aşağıdakilerden hangisi hemanjiom olma olasılığı en düşük lezyondur?	1. Görsel	2	(.93)	2	(2.41)	0.045
	2. Görsel	4	(1.85)	1	(1.20)	
	3. Görsel	174	(80.56)	75	(90.36)	
	4. Görsel	36	(16.67)	5	(6.02)	
Yüz ve baş bölgesinde hemanjioma ek olarak posterior fossa anomalileri. arteriyel lezyonlar. kardiyak anormallikler/aort koarktasyonu. göz anomalileri ile seyreden sendrom aşağıdakilerden hangisidir.?	Kasabach-Merritt Sendromu	18	(8.37)	10	(11.90)	0.120
	Sturge Weber sendromu	36	(16.74)	6	(7.14)	
	Dyke Davidoff	1	(.47)	1	(1.19)	
	Masson sendromu	1	(.47)	1	(1.19)	

	PHACE sendromu	159	(73.95)	67	(79.76)	
	Klippel Treunany sendromu	1	(0.47)	-	-	
Aşağıdaki bölgelerden hangisindeki hemanjiomda nekroz riski en yüksektir?	Dudak	61	(28.50)	19	(23.17)	0.235
	Karaciğer	14	(6.54)	1	(1.22)	
	Kulak kepçesi	118	(55.14)	54	(65.85)	
	El ve ayak parmakları	17	(7.94)	6	(7.32)	
	Genital bölge	4	(1.87)	2	(2.44)	
Aşağıdakilerden hangisi propranolol tedavisi başlamadan önce yapılması gerekmez?	EKO	47	(21.96)	19	(22.62)	0.089
	EKG	1	(0.47)	-	-	
	Kan Şekeri	7	(3.27)	-	-	
	Abdomen USG	159	(74.30)	63	(75.00)	
	Bazal Vital Bulgular	-	-	2	(2.38)	
Propranolol tedavisinin yan etkilerinden biri değildir?	Gastrointestinal yan etkiler	6	(2.78)	4	(4.76)	0.562
	Bronkospazm	4	(1.85)	1	(1.19)	
	Hipertansiyon	198	(91.67)	77	(91.67)	
	Bradikardi	3	(1.39)	2	(2.38)	
	Hipoglisemi	5	(2.31)	0	(.00)	
Propranolol tedavisinin güncel yayınlar ışığında etkin tedavi dozu nedir?	1mg/kg/gün po	88	(41.51)	18	(21.43)	0.006
	2 mg/kg/gün po	18	(8.49)	13	(15.48)	
	3 mg/kg/gün po	100	(47.17)	50	(59.52)	
	0.5 mg/kg/gün	4	(1.89)	3	(3.57)	
	1.5 mg/kg/gün	2	(0.94)	-	-	
Hızlı büyüyen hemanjiomlar, trombositopeni ve akut/kronik koagulopati ile karakterize sendrom aşağıdakilerden hangisidir?	Kasabach-Merritt Sendromu	179	(84.04)	60	(71.43)	0.070
	Sturge Weber sendromu	19	(8.92)	15	(17.86)	
	Dyke Davidoff Masson sendromu	1	(0.47)	-	-	
	PHACE sendromu	13	(6.10)	8	(9.52)	
	Lumbal sendrom	1	(0.47)	1	(1.19)	
Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomları en sık tutulum gösterdiği organdır?	Deri	162	(75.35)	60	(71.43)	0.760
	Karaciğer	17	(7.91)	7	(8.33)	
	Dalak	1	(0.47)	-	-	
	Mukozal yapılar	35	(16.28)	17	(20.24)	
	Ürogenital sistem	-	-	-	-	
İnfantil hemanjiomun etkin propranolol tedavi süresi nedir?	4 Ay	4	(1.86)	2	(2.38)	0.759
	6 Ay	68	(31.63)	28	(33.33)	
	3 Ay	15	(6.98)	3	(3.57)	
	12 Ay	128	(59.53)	51	(60.71)	
	Sadece yatışta verilmesi yeterlidir.	-	-	-	-	

Tablo 6. Kurum bazında hekimlerin cevaplarının karşılaştırılması

		Hangi kurumda görev yapmaktasınız?								P
		Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi		Gazi Üniversitesi Hastanesi		Hacettepe Üniversitesi Hastanesi		Ankara Üniversitesi Hastanesi		
		N	%	N	%	N	%	n	%	
Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomun güncel tedavisidir?	Propranolol	24	(96.00)	78	(82.98)	46	(75.41)	91	(77.78)	0.084
	Skleroterapi	1	(4.00)	-	-	3	(4.92)	1	(.85)	
	Steroid	-	-	14	(14.89)	11	(18.03)	23	(19.66)	
	İntralezyonel streoid	-	-	1	(1.06)	-	-	1	(.85)	
	Lazer tedavisi	-	-	1	(1.06)	1	(1.64)	1	(.85)	
Hemanjiom tedavisi için propranolol alan bir hasta aşağıdaki tedavilerden hangisini eş zamanlı almamalıdır?	Salbutamol	20	(80.00)	67	(71.28)	49	(80.33)	94	(81.74)	0.040
	Steroid	4	(16.00)	20	(21.28)	6	(9.84)	7	(6.09)	
	Antibiyotik	1	(4.00)	6	(6.38)	6	(9.84)	14	(12.17)	
	D vitamini	-	-	1	(1.06)	-	-	-	-	
	Paracetamol	-	-	-	-	-	-	-	-	
İnfantil hemanjiom atar damar tutulumu ile olur.	Doğru	10	(40.00)	44	(47.31)	36	(59.02)	65	(56.03)	0.242
	Yanlış	15	(60.00)	49	(52.69)	25	(40.98)	51	(43.97)	
Yüz bölgesinde yer alan , ülsere, kanamalı veya herhangi bir organa bası yapan hemanjiomlar acilen pediatrik hematoloji onkoloji bölümüne yönlendirilmelidir .	Doğru	24	(96.00)	92	(97.87)	59	(96.72)	115	(98.29)	0.709
	Yanlış	1	(4.00)	2	(2.13)	2	(3.28)	2	(1.71)	
İnfantil hemanjiomlar bebek doğduğunda farkedilmeyebilir veya küçük bir nokta gibidir.	Doğru	24	(96.00)	87	(92.55)	57	(93.44)	111	(94.87)	0.905
	Yanlış	1	(4.00)	7	(7.45)	4	(6.56)	6	(5.13)	
İnfantil hemanjiom iyi huylu bir vasküler tümördür.	Doğru	25	(100.00)	71	(75.53)	47	(77.05)	90	(76.92)	0.056
	Yanlış	-	-	23	(24.47)	14	(22.95)	27	(23.08)	
Aşağıdakilerden hangisi hemanjiom olma olasılığı en düşük lezyondur?	1. Görsel	-	-	1	(1.06)	-	-	3	(2.56)	0.204
	2. Görsel	2	(8.00)	3	(3.19)	-	-	-	-	
	3. Görsel	21	(84.00)	76	(80.85)	53	(88.33)	96	(82.05)	
	4. Görsel	2	(8.00)	14	(14.89)	7	(11.67)	18	(15.38)	
Yüz ve baş bölgesinde hemanjioma ek olarak posterior fossa anomalileri, arteriyel	Kasabach-Merritt Sendromu	6	(24.00)	9	(9.57)	3	(4.92)	10	(8.62)	0.007
	Sturge Weber sendromu	3	(12.00)	13	(13.83)	15	(24.59)	9	(7.76)	
	Dyke Davidoff	1	(4.00)	-	-	-	-	1	(.86)	
	Masson sendromu	-	-	-	-	-	-	-	-	

lezyonlar, kardiyak anormallikler/aort koarktasyonu, göz anomalileri ile seyreden sendrom aşağıdakilerden hangisidir?	PHACE sendromu	15	(60.00)	72	(76.60)	42	(68.85)	96	(82.76)	
	Klippel Treunany sendromu	-	-	-	-	1	(1.64)	-	-	
Aşağıdaki bölgelerden hangisindeki hemanjiomda nekroz riski en yüksektir?	Dudak	5	(20.83)	26	(27.66)	14	(23.33)	35	(30.43)	0.541
	Karaciğer	3	(12.50)	2	(2.13)	5	(8.33)	5	(4.35)	
	Kulak kepçesi	14	(58.33)	54	(57.45)	35	(58.33)	67	(58.26)	
	El ve ayak parmakları	1	(4.17)	10	(10.64)	5	(8.33)	7	(6.09)	
	Genital bölge	1	(4.17)	2	(2.13)	1	(1.67)	1	(0.87)	
Aşağıdakilerden hangisi propranolol tedavisi başlamadan önce yapılması gerekmez?	EKO	6	(24.00)	25	(26.60)	14	(22.95)	20	(17.39)	0.181
	EKG	-	-	1	(1.06)	-	-	-	-	
	Kan Şekeri	2	(8.00)	-	-	3	(4.92)	2	(1.74)	
	Abdomen USG	17	(68.00)	67	(71.28)	44	(72.13)	92	(80.00)	
	Bazal Vital Bulgular	-	-	1	(1.06)	-	-	1	(.87)	
Propranolol tedavisinin yan etkilerinden biri değildir?	Gastrointestinal yan etkiler	-	-	6	(6.38)	-	-	4	(3.42)	0.031
	Bronkospazm	2	(8.00)	1	(1.06)	-	-	2	(1.71)	
	Hipertansiyon	20	(80.00)	84	(89.36)	59	(96.72)	109	(93.16)	
	Bradikardi	1	(4.00)	1	(1.06)	1	(1.64)	2	(1.71)	
	Hipoglisemi	2	(8.00)	2	(2.13)	1	(1.64)	-	-	
Propranolol tedavisinin güncel yayımlar ışığında etkin tedavi dozu nedir?	1mg/kg/gün po	8	(32.00)	45	(48.91)	16	(27.12)	35	(29.91)	0.011
	2 mg/kg/gün po	5	(20.00)	9	(9.78)	7	(11.86)	9	(7.69)	
	3 mg/kg/gün po	10	(40.00)	35	(38.04)	35	(59.32)	70	(59.83)	
	0.5 mg/kg/gün	2	(8.00)	3	(3.26)	-	-	2	(1.71)	
	1.5 mg/kg/gün	-	-	-	-	1	(1.69)	1	(.85)	
Hızlı büyüyen hemanjiomlar, trombositopeni ve akut/kronik koagulopati ile karakterize sendrom aşağıdakilerden hangisidir?	Kasabach-Merritt Sendromu	21	(84.00)	74	(78.72)	46	(76.67)	95	(82.61)	0.913
	Sturge Weber sendromu	3	(12.00)	13	(13.83)	8	(13.33)	10	(8.70)	
	Dyke Davidoff Masson sendromu	-	-	1	(1.06)	-	-	-	-	
	PHACE sendromu	1	(4.00)	5	(5.32)	6	(10.00)	9	(7.83)	
	Lumbal sendrom	-	-	1	(1.06)	-	-	1	(0.87)	
Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomları en sık tutulum gösterdiği organdır?	Deri	21	(84.00)	69	(73.40)	45	(73.77)	85	(73.28)	0.960
	Karaciğer	1	(4.00)	7	(7.45)	4	(6.56)	11	(9.48)	
	Dalak	-	-	1	(1.06)	-	-	-	-	
	Mukoza yapılar	3	(12.00)	17	(18.09)	12	(19.67)	20	(17.24)	
	Ürogenital sistem	-	-	-	-	-	-	-	-	
İnfantil hemanjiomun etkin propranolol tedavi süresi nedir?	4 Ay	1	(4.17)	2	(2.13)	2	(3.28)	1	(.85)	0.345
	6 Ay	12	(50.00)	32	(34.04)	20	(32.79)	30	(25.64)	
	3 Ay	1	(4.17)	6	(6.38)	4	(6.56)	7	(5.98)	
	12 Ay	10	(41.67)	54	(57.45)	35	(57.38)	79	(67.52)	
	Sadece yatışta verilmesi yeterlidir.	-	-	-	-	-	-	-	-	

6. TARTIŞMA

İnfantil hemanjiomlar çocukluk çağının en sık görülen ve 1 yaş altındaki bebeklerin %12'sinde görülen iyi huylu vasküler tümörlerdir. İnfantil hemanjiomların %70'i 7 yaşına kadar tedavisiz gerileyebilir fakat %10-15'lik kısmı tedavi gerektirir(31) (151). İnfantil hemanjiomların tedavisinde 2008 yılından itibaren büyük değişiklikler olmuştur. Propranololun insidental keşfi sonrası yeni bir tedavi modeli benimsenmiştir. Tedaviye infantil hemanjiomun gerileme durumu, boyutu, lokasyonu ve ek komplikasyonlarına bakarak hızlı karar vermek gerekir çünkü organ fonksiyon bozukluğu, ülserasyon veya psikososyal gelişimi etkileyebilecek kozmetik hasar bırakabilirler. Tedavinin uygun zamanda ve uygun sürede verilmesi bu hastalar için çok önemlidir.

Çocuk sağlığı ve hastalıkları hekimlerinin infantil hemanjiomların risklerini değerlendirme ve uygun zamanda bu konuda uzman merkezlere ve hekimlere yönlendirilmesi için bazı yönergeler oluşturulmuştur. Bunlardan bir tanesi Dr Léauté-Labrèze ve arkadaşlarının 2020 yılında oluşturduğu 'İnfantil Hemanjiom Yönlendirme Skoru' dur (74). Bu çalışmada risk skoru belirlemek için 6 soruluk bir anket hazırlanmış ve başvuran hastanın infantil hemanjiomunun lokasyonu, büyüklüğü, eşlik eden bulguları (ülserasyon, beslenme güçlüğü, stridor gibi) sorgulanmış olup skoru 4 ve üzeri olan hastaların pediatric hemtoloji-onkoloji bölümlerine sevkine önermiştir(74). Bu skorlamada özellikle eşlik edebilecek riskli durumlar göz önünde bulundurulmuştur. İnfantil hemanjiomun tanı konması ve yönlendirilmesi için oluşturulan başka bir yönergede Dr.Strumila ve arkadaşları, İH'nin komplikasyonlarının oluşmadan önce tanınip sevk edilmesi gerektiğinin önemini vurgulamışlardır (24). Literatürde hemanjiomlar hakkında ailelerin bilgi düzeylerini ve tanı sonrası kaygı seviyelerine yönelik çalışmalar yer almaktadır, ancak hekimlerin bu konudaki bilgi düzeylerini araştıran çalışmaya rastlanmamıştır (152) (153). Avustralya'da 85 çocuk sağlığı ve hastalıkları hekiminin katılımcı olduğu vasküler malformasyonlara yönelik bir anket çalışması mevcut olup, bu çalışmada hekimlerin vasküler malformasyonlara yaklaşımı ve sevk zincirleri araştırılmıştır. Çalışmada vasküler malformasyonlara yönelik farkındalığın yetersiz olduğu, aralarında en iyi tanınan ve tedavisi bilinen grubun infantil hemanjiomlar olduğu vurgulanmıştır(154) .

Çalışma anketimizin ilk sorusu olan ‘*Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomun güncel tedavisidir?*’ sorusuna katılımcılar %80 oranında propranolol, %16 oranında steroid olarak cevap vermiştir. Propranolol 2008 yılında ki keşfinden beridir İH tedavisinde ilk seçenek olarak kullanılmaktadır(19) . Propranolol acil tedavi gerektiren hastalarda bile ilk tercih olmasının nedeni etkisinin hızlı başlaması ve %98’e kadar yüksek bir oranda tedavide başarı sağlamasıdır (155)(156). Bu soruya verilen cevaplar pediatristlerin büyük bir çoğunluğunun ilk tedavi seçeneği hakkında bilgi sahibi olduğunu göstermektedir; Uzman hekimlerin %90, asistanların %70 oranında doğru cevaplamış olmaları uzmanlık sürecinde bu konudaki bilgi düzeyinin arttırıldığını düşündürmüştür. ‘*Hemanjom tedavisi için propranolol alan bir hasta aşağıdaki tedavilerden hangisini eş zamanlı almamalıdır?*’ sorusunun doğru cevabı olan salbutamol seçeneği %77 oranında tercih edilmiştir. Chen ve arkadaşlarının 2023 yılında yayınladığı üç olgunun bulunduğu bir yayında da inhaler veya oral salbutamol kullanımının propranololün etkinliğini azalttığı gösterilmiştir (157). Salbutamolün özellikle kış aylarında inhaler olarak sıklıkla kullanılan bir ilaç olması sebebiyle etki mekanizmasının iyi bilinmesinin, hekimler arasında bu sorunun doğru cevaplanma oranını artırmış olabileceği düşünülmüştür. ‘*İnfantil hemanjiomun etkin propranolol tedavi süresi nedir?*’ sorusuna katılımcılar %59 oranla 12 ay, %30 oranla 6 ay cevabını vermiştir. Frongia ve arkadaşları yaptıkları çalışmada proliferasyon döneminden önce kesilen tedavilerde relaps oranının %18 olduğu saptamıştır (158). Dört yıl boyunca toplam 1264 hasta ile yapılan, tamamının infantil hemanjiom için propranolol tedavisi aldığı grupta ortalama tedavi süresi 6.4 ay, relaps oranı %17 olarak bildirilmiştir. İnfantil hemanjiom için tanı ve tedavi için oluşturulan Amerika yönergesi 12 ay, Avrupa 6 ay, Avustralya ise 24 aya kadar tedavi önermektedir(30) (31) (32). Ülkeler arası fark gösteren bu durum, anket sonuçlarımızda aynı ülkede kurumlar arası fark olduğunu da göstermektedir. ‘*Propranolol tedavisinin güncel yayınlar ışığında etkin tedavi dozu nedir?*’ sorusunda katılımcıların %50’si 3mg, %35’i 1 mg, %10’u 2 mg cevabı vermiştir. Literatürde, ilk tercih olan farmakolojik tedavi oral propranolol olsa da doz ve süre farklılık göstermektedir. Literatür tarandığında 1mg/kg/gün dozu ile başlayıp 72 saat hastanede monitörize edip, 3mg/kg/gün dozuna çıkıp ayaktan takibe eden yayınların yanında, term, sağlıklı, kardiyak risk faktörü olmayan hastaları 1mg/kg/gün dozu ile başlayıp ayaktan takiplerinde doz artıran yayınlar da mevcuttur (159)(59) (160). Hardison ve arkadaşlarının 61 olguyla yaptıkları meta analiz çalışmasında 3mg/kg/gün dozunun tedavi açısından daha yararlı olduğunu belirtmişlerdir (161).

Hekimlere ayrıca tedavinin yan etkileri ve tedavi öncesi taramaya yönelik sorular soruldu. *'Propranolol tedavisin yan etkilerinden biri değildir?'* sorusuna katılımcıların %91'i doğru yanıt olan hipertansiyon seçeneğini işaretlemiştir. Propranolol ilacının çok uzun yıllardır hipertansiyon, anjina pektoris, kardiyak aritmi, migren profilaksisi, portal hipertansiyon gibi birçok alanda kullanımını mevcuttur(162) . Hekimler tarafından sık kullanıldığı için etkileri açısından iyi bilinen bir ilaç olması doğru cevap oranını etkilemiş olabileceğini düşündürür. *'Aşağıdakilerden hangisi propranolol tedavisi başlamadan önce yapılması gerekmez?'* sorunda katılımcılar %74 oranında abdomen USG, %22 oranında EKO seçeneğini tercih etmişler. Propranolol hipotansiyon, bradikardi, atriyoventriküler blok gibi kardiyak yan etkileri olabilecek selektif olmayan bir beta blokerdir (19). Bu yüzden hastaların altta yatan kardiyak anomali, ritim bozukluğu açısından taranması gerekmektedir. Abdomen USG hastanın beş veya daha fazla kütanöz infantil hemanjiomu var ise iç organ tutulumu açısından önerilir, rutin önerilmez (30) (31).

Çalışmamızda kullandığımız ankette İH'nin riskli gruplarını belirlemeye dair bilgi düzeylerini test etmek için eşlik eden sendromları ve komplikasyonlara da yer verilmiştir. *'Aşağıdaki bölgelerden hangisinde ki hemanjiomda nekroz riski en yüksektir?'* sorusunu katılımcıların %57'si doğru yanıtlarken, PHACES ve KSM tanı sorularını sırasıyla %75 ve %79'luk kesim doğru cevaplamıştır. Kasabach-Merritt sendromunu çalışmada ki araştırma görevlisi doktorlar, uzman doktorlardan daha fazla oranda doğru cevaplamıştır. Bunun servislerde ve yoğun bakımlarda asistan hekimlerin daha fazla hasta görmesi ve bilgilerinin daha sık tekrarlanması ile ilgili olabileceğini düşündürmüştür. Çalışmamızda ki ankette *'Yüz bölgesinde yer alan, ülser, kanamalı veya herhangi bir organa bası yapan hemanjiomlar acilen pediatrik hematoloji onkoloji bölümüne yönlendirilmelidir'* önermesine katılımcılar %97 oranında doğru cevaplandırmış. Bu oran katılımcıların infantil hemanjiomun komplikasyonları geliştiğinde hızlı bir şekilde uzman merkezlere yönlendirilmesi gerektiği konusunda yüksek bilgi düzeyine sahip olduğunu göstermiştir.

İnfantil hemanjiomları bazen diğer vasküler malformasyonlardan ayırmak çok zor olabilir. Bu durumlarda infantil hemanjiomların doğal seyirlerini, fenotiplerini ve patofizyolojilerini bilmek gerekmektedir. Anket sorularına *'İnfantil hemanjiom atar damarın tutulumu ile olur.'*, *'İnfantil hemanjiomlar bebek doğduğunda farkedilmeyebilir veya küçük bir nokta gibidir.'* ve *'İnfantil hemanjiom iyi huylu bir vasküler tümördür.'* önermeleri bu bilgileri ölçmeye yönelik eklenmiştir. Sırasıyla %52, %94, ve %78

oranlarında doğru cevaplanmıştır. '*İnfantil hemanjiom atar damarın tutulumu ile olur.*' önermesinin doğru cevap oranı anket çalışmamızdaki en düşük oranlardan biridir. Uzman hekimler %65, asistan hekimler ise %47 oranında doğru yanıt vermiştir. İnfantil hemanjiomlar doğumda çoğu zaman görünmez veya sadece prekürsör lezyonu vardır, ISSVA'nın 2018'de güncellediği, vasküler malformasyonları kapiller, lenfatik, venöz ve arteriyel olarak 4 ana başlıkta gruplandığı sınıflandırmada arteriyel benign tümörler olarak kategorize edilmişlerdir(14). İnfantil hemanjiomların klinik özelliklerine yönelik sorulmuş bir diğer soru ise '*Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomların en sık tutulum gösterdiği organdır?*' sorusudur. Seçeneklerde doğru yanıt olan deri seçeneği %74 oranında tercih edilirken ikinci sırada mukozal yapılar %17 oranında işaretlenmiştir.

'*Aşağıdakilerden hangisi hemanjiom olma olasılığı en düşük lezyondur?*' başlığıyla sorulan resimli soruda doğru seçenek olan 3 numara %83 oranında işaretlenmiştir (Resimler için Bknz Ek1). İnfantil hemanjiomların tanısı klinik olarak konur (8). Proliferasyon döneminde genelde deriden kabarık, kırmızı, pembe veya mor görünürler (2). En sık tutulum yaptıkları organ deri, ardından karaciğerdir(28). İnfantil hemanjiomların kliniğine yönelik soruların cevapları beraber değerlendirildiğinde hekimlerin İH'lerin fizyolojik ve patolojik özelliklerine, görünüş ve yerleşim özelliklerinden daha az hakim olduğu gözlenmiştir.

Çalışmamızın kısıtlılıkları; katılımcı sayısının az olması, anket çalışmasının pediatrik hematoloji-onkoloji uzmanları eşliğinde hazırlanmış olmasına rağmen geçerlilik güvenilirlik açısından test edilmemiş olmasıdır.

Çalışmanın sonuçlarına bakıldığı zaman katılımcı çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının ve asistanlarının infantil hemanjiom tanı ve tedavisi konusunda farkındalıklarının yeterli olduğunu düşündürmüştür. Ancak çalışmamızın infantil hemanjiom konusunda yıllardır deneyimi olan Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gibi kurumlarda yapılmış olmasının da bu farkındalığa katkısı olmuş olabileceği ve ülkemizin farklı bölgelerindeki hekimler arası farkındalığı yansıtmıyor olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda infantil hemanjiomların ayırıcı tanısı ve patogenezi konusunda bilgi düzeylerinin ise tanı ve tedavi konusundaki farkındalıktan daha düşük olduğu gözlenmiş ve bu konuda eğitime ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır. Farklı bölgelerde çalışan, daha fazla sayıda hekimin yer alacağı çalışmalar ile hemanjiom

hakkında hekimlerin bilgi düzeylerinin araştırılması ile bilgi düzeyinin hangi noktalarda eksik olduğunun saptanması ve düzeltici eğitimlerin yapılabilmesi mümkün olacaktır.

7. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. Çalışmaya toplam 300 hekim katılmıştır. Bunların 83'ü uzman, 217'si asistan hekimdir.
2. Çalışmaya dört farklı üniversite hastanesi dahil edilmiştir; Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi'nden 118, Gazi Üniversitesi Hastanesi'nden 94, Hacettepe Üniversitesi Hastanesi'nden 61, Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi'nden 25 kişi katılmıştır.
3. '*İnfanıl hemanjiomun güncel tedavisi hangisidir?*' sorusunu katılımcıların %80'i doğru cevaplamıştır. Bunların %76.85'i araştırma görevlisi doktor olarak, %90.48'i uzman doktor olarak görev yapmaktadır. İnfantil hemanjiomun güncel tedavisi açısından araştırma görevlisi doktorlar ile uzman doktorlar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır.
4. '*Propranolol tedavisinin güncel yayınlar ışığında etkin tedavi dozu nedir*' sorusunu katılımcıların %50'si doğru cevap olan 3mg/kg/gün seçeneğini cevaplamıştır, %35 oranla ise 1 mg/kg/gün cevabı verilmiştir. Araştırma görevlisi doktor olarak görev yapanların %47.17'si, uzman doktor olarak görev yapanların %59.52'si bu soruyu doğru yanıtlamıştır.
5. "*Aşağıdakilerden hangisi hemanjiom olma olasılığı en düşük lezyondur?*" ve "*Propranolol tedavisinin güncel yayınlar ışığında etkin tedavi dozu nedir?*" soru ve ifadelerini doğru bilme sıklığı araştırma görevlisi olarak görev yapanlardan istatistiksel anlamlı düzeyde yüksek saptanmıştır ($p<0.05$).
6. Çalışmanın sonuçlarına bakıldığı zaman katılımcı çocuk sağlığı ve hastalıkları uzmanlarının ve asistanlarının infanıl hemanjiom tanı ve tedavisi konusunda farkındalıklarının yeterli olduğunu düşündürmüştür. Ancak çalışmamızın infanıl hemanjiom konusunda yıllardır deneyimi olan Başkent Üniversitesi Ankara Hastanesi, Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi, Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi gibi kurumlarda yapılmış olmasının da bu farkındalığa katkısı olmuş olabileceği ve ülkemizin farklı bölgelerindeki hekimler arası farkındalığı yansıtmıyor olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda infanıl hemanjiomların ayırıcı tanısı ve patogenezi konusunda bilgi düzeylerinin ise tanı ve tedavi konusundaki farkındalıktan daha düşük olduğu gözlenmiş ve bu konuda eğitime ihtiyaç duyulduğu sonucuna varılmıştır. Farklı bölgelerde çalışan, daha fazla sayıda hekimin yer alacağı çalışmalar ile hemanjiom hakkında hekimlerin bilgi

düzeylerinin araştırılması ile bilgi düzeyinin hangi noktalarda eksik olduğunun saptanması ve düzeltici eğitimlerin yapılabilmesi mümkün olacaktır.

KAYNAKÇA

1. Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong LCF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Dec;85(6):1379–92.
2. Hasbani DJ, Hamie L. Infantile Hemangiomas. *Dermatol Clin*. 2022 Oct;40(4):383–92.
3. Luu M, Frieden IJ. Haemangioma: clinical course, complications and management. *British Journal of Dermatology*. 2013 Jul;169(1):20–30.
4. Spring S, Noble J, Pope E. Dermacase. Infantile hemangioma. *Can Fam Physician*. 2009 Apr;55(4):379–81.
5. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Increasing incidence of infantile hemangiomas (IH) over the past 35 years: Correlation with decreasing gestational age at birth and birth weight. *J Am Acad Dermatol*. 2016 Jan;74(1):120–6.
6. Holland KE, Drolet BA. Infantile Hemangioma. *Pediatr Clin North Am*. 2010 Oct;57(5):1069–83.
7. Greenberger S, Bischoff J. Pathogenesis of infantile haemangioma. *British Journal of Dermatology*. 2013 Jul;169(1):12–9.
8. Léauté-Labrèze C, Harper JL, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *The Lancet*. 2017 Jul;390(10089):85–94.
9. Bauland CG, Lüning TH, Smit JM, Zeebregts CJ, Spauwen PHM. Untreated Hemangiomas: Growth Pattern and Residual Lesions. *Plast Reconstr Surg*. 2011 Apr;127(4):1643–8.
10. Bruckner AL, Frieden IJ. Hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2003 Apr;48(4):477–96.
11. Baselga E, Roe E, Coulie J, Muñoz FZ, Boon LM, McCuaig C, et al. Risk Factors for Degree and Type of Sequelae After Involution of Untreated Hemangiomas of Infancy. *JAMA Dermatol*. 2016 Nov 1;152(11):1239.
12. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, et al. Prospective Study of Infantile Hemangiomas: Clinical Characteristics Predicting Complications and Treatment. *Pediatrics*. 2006 Sep 1;118(3):882–7.
13. Cheng CE, Friedlander SF. Infantile hemangiomas, complications and treatments. *Semin Cutan Med Surg*. 2016 Sep;35(3):108–16.
14. Kunimoto K, Yamamoto Y, Jinnin M. ISSVA Classification of Vascular Anomalies and Molecular Biology. *Int J Mol Sci*. 2022 Feb 21;23(4):2358.
15. Tavakoli M, Yadegari S, Mosallaei M, Aletaha M, Salour H, Lee WW. Infantile Periocular Hemangioma. *J Ophthalmic Vis Res*. 2017;12(2):205–11.
16. Kilcline C, Frieden IJ. Infantile Hemangiomas: How Common Are They? A Systematic Review of the Medical Literature. *Pediatr Dermatol*. 2008 Mar 21;25(2):168–73.

17. Luca AC, Miron IC, Trandafir LM, Cojocaru E, Pădureț IA, Trandafirescu MF, et al. Morphological, genetic and clinical correlations in infantile hemangiomas and their mimics. *Romanian Journal of Morphology and Embryology*. 2021 Apr 10;61(3):687–95.
18. Dickison P, Christou E, Wargon O. A Prospective Study of Infantile Hemangiomas with a Focus on Incidence and Risk Factors. *Pediatr Dermatol*. 2011 Nov 13;28(6):663–9.
19. Harter N, Mancini AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangiomas in the Neonate. *Pediatr Clin North Am*. 2019 Apr;66(2):437–59.
20. Kleinman ME, Greives MR, Churgin SS, Blechman KM, Chang EI, Ceradini DJ, et al. Hypoxia-Induced Mediators of Stem/Progenitor Cell Trafficking Are Increased in Children With Hemangioma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2007 Dec;27(12):2664–70.
21. Jung HL. Update on infantile hemangioma. *Clin Exp Pediatr*. 2021 Nov 15;64(11):559–72.
22. Hou F, Dai Y, Fan CY, Suen JY, Richter GT. Estrogen is involved in hemangioma regression associated with mast cells. *Orphanet J Rare Dis*. 2018 Dec 19;13(1):181.
23. Ritter MR, Reinisch J, Friedlander SF, Friedlander M. Myeloid Cells in Infantile Hemangioma. *Am J Pathol*. 2006 Feb;168(2):621–8.
24. Strumila A, Dagilytė RV, Beiša V. Recommendations and a guideline for referral of infantile haemangioma to tertiary centres. *Acta Med Litu*. 2018 May 14;25(1):38–44.
25. Lee KC, Bercovitch L. Update on infantile hemangiomas. *Semin Perinatol*. 2013 Feb;37(1):49–58.
26. Ritter MR, Butschek RA, Friedlander M, Friedlander SF. Pathogenesis of infantile haemangioma: new molecular and cellular insights. *Expert Rev Mol Med*. 2007 Nov 29;9(32):1–19.
27. Zavras N, Dimopoulou A, Machairas N, Paspala A, Vaos G. Infantile hepatic hemangioma: current state of the art, controversies, and perspectives. *Eur J Pediatr*. 2020 Jan 22;179(1):1–8.
28. Metry DW, Hawrot A, Altman C, Frieden IJ. Association of Solitary, Segmental Hemangiomas of the Skin With Visceral Hemangiomatosis. *Arch Dermatol*. 2004 May 1;140(5).
29. Kuzdan MÖ. Giant Infantile Hepatic Hemangioma: Case Report And Surgical Technique. *Sisli Etfal Hastanesi Tip Bulteni / The Medical Bulletin of Sisli Hospital*. 2019;
30. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, et al. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019 Jan 1;143(1).
31. Hoeger PH, Harper JJ, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr*. 2015 Jul 29;174(7):855–65.
32. Smithson SL, Rademaker M, Adams S, Bade S, Bekhor P, Davidson S, et al. Consensus statement for the treatment of infantile haemangiomas with propranolol. *Australasian Journal of Dermatology*. 2017 May;58(2):155–9.

33. Mahon C, McHugh K, Alband N, Rampling D, Sebire N, Williamson E, et al. Routine liver ultrasound screening does not alter clinical management in a cohort study of multiple cutaneous infantile haemangioma. *British Journal of Dermatology*. 2021 Feb 28;184(2):340–1.
34. Chamli A, Litaiem N. PHACE Syndrome. 2024.
35. Haggstrom AN, Garzon MC, Baselga E, Chamlin SL, Frieden IJ, Holland K, et al. Risk for PHACE Syndrome in Infants With Large Facial Hemangiomas. *Pediatrics*. 2010 Aug 1;126(2):e418–26.
36. Forde KM, Glover MT, Chong WK, Kinsler VA. Segmental hemangioma of the head and neck: High prevalence of PHACE syndrome. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Feb;76(2):356–8.
37. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, Oliveira ZNP, Gontijo B. PHACE syndrome: clinical manifestations, diagnostic criteria, and management. *An Bras Dermatol*. 2018 Jun;93(3):405–11.
38. Nguyen C, Passoni N. LUMBAR Syndrome and Bladder Exstrophy: A Case Report. *Urology*. 2024 Jan;183:212–4.
39. Iacobas I, Burrows PE, Frieden IJ, Liang MG, Mulliken JB, Mancini AJ, et al. LUMBAR: Association between Cutaneous Infantile Hemangiomas of the Lower Body and Regional Congenital Anomalies. *J Pediatr*. 2010 Nov;157(5):795-801.e7.
40. Stockman A, Boralevi F, Taïeb A, Léauté-Labrèze C. SACRAL Syndrome: Spinal Dysraphism, Anogenital, Cutaneous, Renal and Urologic Anomalies, Associated with an Angioma of Lumbosacral Localization. *Dermatology*. 2007;214(1):40–5.
41. Girard C, Bigorre M, Guillot B, Bessis D. PELVIS Syndrome. *Arch Dermatol*. 2006 Jul 1;142(7).
42. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, Antaya RJ, Cohen B, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015 Oct 1;136(4):e1060–104.
43. Chamlin SL, Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Frieden IJ, Garzon MC, et al. Multicenter Prospective Study of Ulcerated Hemangiomas. *J Pediatr*. 2007 Dec;151(6):684-689.e1.
44. Maguiness SM, Frieden IJ. Management of difficult infantile haemangiomas: Table 1. *Arch Dis Child*. 2012 Mar;97(3):266–71.
45. Zhao J, Huang AH, Rainer BM, Kryatova MS, Eghrari AO, Wang J, et al. Periocular infantile hemangiomas: Characteristics, ocular sequelae, and outcomes. *Pediatr Dermatol*. 2019 Nov 25;36(6):830–4.
46. Schwartz SR, Blei F, Ceisler E, Steele M, Furlan L, Kodsi S. Risk Factors for Amblyopia in Children with Capillary Hemangiomas of the Eyelids and Orbit. *Journal of American Association for Pediatric Ophthalmology and Strabismus*. 2006 Jun;10(3):262–8.
47. Frank RC, Cowan BJ, Harrop AR, Astle WF, McPhalen DF. Visual development in infants: visual complications of periocular haemangiomas. *Journal of Plastic, Reconstructive & Aesthetic Surgery*. 2010 Jan;63(1):1–8.

48. Badi AN, Kerschner JE, North PE, Drolet BA, Messner A, Perkins JA. Histopathologic and immunophenotypic profile of subglottic hemangioma: Multicenter study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009 Sep;73(9):1187–91.
49. Holinger PH, Brown WT. LVI Congenital Webs, Cysts, Laryngoceles and other Anomalies of the Larynx. *Annals of Otology, Rhinology & Laryngology.* 1967 Oct 28;76(4):744–52.
50. 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 Oct;131(4):643–6.
51. Darrow DH. Management of Infantile Hemangiomas of the Airway. *Otolaryngol Clin North Am.* 2018 Feb;51(1):133–46.
52. O-Lee TJ, Messner A. Subglottic Hemangioma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2008 Oct;41(5):903–11.
53. Czechowicz JA, Benjamin T, Bly RA, Ganti SN, Balkin DM, Perkins JA, et al. Airway Hemangiomas in PHACE Syndrome: A Multicenter Experience. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery.* 2021 Jul 20;165(1):182–6.
54. Dickie B, Dasgupta R, Nair R, Alonso MH, Ryckman FC, Tiao GM, et al. Spectrum of hepatic hemangiomas: management and outcome. *J Pediatr Surg.* 2009 Jan;44(1):125–33.
55. Emir S, Ekici F, Ikiz MA, Vidinlisan S. The association of consumptive hypothyroidism secondary to hepatic hemangioma and severe heart failure in infancy. *Turk Pediatri Ars.* 2016 Feb 12;52–6.
56. Huang SA, Tu HM, Harney JW, Venihaki M, Butte AJ, Kozakewich HPW, et al. Severe Hypothyroidism Caused by Type 3 Iodothyronine Deiodinase in Infantile Hemangiomas. *New England Journal of Medicine.* 2000 Jul 20;343(3):185–9.
57. Çetinkaya S, Kendirci HNP, Ağladioğlu SY, Baş VN, Özdemir S, Bozkurt C, et al. Hypothyroidism Due to Hepatic Hemangioendothelioma: A Case Report. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2010 Sep 15;2(3):126–30.
58. Ochando-Ibernón G, Azaña-Defez JM. Infantile hemangioma of the upper lip and enamel hypoplasia: Two case reports. *Pediatr Dermatol.* 2019 Nov 29;36(6):899–901.
59. Solman L, Glover M, Beattie PE, Buckley H, Clark S, Gach JE, et al. Oral propranolol in the treatment of proliferating infantile haemangiomas: British Society for Paediatric Dermatology consensus guidelines. *British Journal of Dermatology.* 2018 Sep;179(3):582–9.
60. Lewis D, Vaidya R. Kasabach-Merritt Syndrome. 2024.
61. Maguiness S, Guenther L. Kasabach-Merritt Syndrome. *J Cutan Med Surg.* 2002 Jul 5;6(4):335–9.
62. Hesselmann S, Mücke O, Marquardt T, Baas S, Bramswig JH, Harms E, et al. Kasabach–Merritt syndrome: a review of the therapeutic options and a case report of successful treatment with radiotherapy and interferon alpha. *Br J Radiol.* 2002 Feb;75(890):180–4.

63. Putra J, Gupta A. Kaposiform haemangioendothelioma: a review with emphasis on histological differential diagnosis. *Pathology*. 2017 Jun;49(4):356–62.
64. Chang S, Qiao C, Chang L, Gao W, Jin Y, Ma G, et al. A 7-year follow-up study on untreated deep or mixed facial infantile hemangioma in East-Asian patients: When propranolol was not yet an option. *J Dermatol*. 2019 Nov 12;46(11):962–6.
65. McNab M, García C, Tabak D, Aranibar L, Castro A, Wortsman X. Subclinical Ultrasound Characteristics of Infantile Hemangiomas That May Potentially Affect Involution. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2021 Jun 8;40(6):1125–30.
66. Baselga Torres E, Bernabéu Wittel J, van Esso Arbolave DL, Febrer Bosch MI, Carrasco Sanz Á, de Lucas Laguna R, et al. Spanish consensus on infantile haemangioma. *Anales de Pediatría (English Edition)*. 2016 Nov;85(5):256–65.
67. Weber FC, Greene AK, Adams DM, Liang MG, Alomari MH, Voss SD, et al. Role of imaging in the diagnosis of parotid infantile hemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017 Nov;102:61–6.
68. van Vugt LJ, van der Vleuten CJM, Flucke U, Blokk WAM. The utility of GLUT1 as a diagnostic marker in cutaneous vascular anomalies: A review of literature and recommendations for daily practice. *Pathol Res Pract*. 2017 Jun;213(6):591–7.
69. Menapace D, Mitkov M, Towbin R, Hogeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol*. 2016 Oct 23;46(11):1494–506.
70. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in Children. *New England Journal of Medicine*. 1999 Jul 15;341(3):173–81.
71. Hoeger PH, Colmenero I. Vascular tumours in infants. Part I: benign vascular tumours other than infantile haemangioma. *British Journal of Dermatology*. 2014 Sep 24;171(3):466–73.
72. Lee M, Choi J, Moon K, Han J. Congenital myofibroma mimicking an infantile hemangioma in an infant. *Indian J Dermatol*. 2014;59(3):317.
73. Tollefson MM, Frieden IJ. Early Growth of Infantile Hemangiomas: What Parents' Photographs Tell Us. *Pediatrics*. 2012 Aug 1;130(2):e314–20.
74. Léauté-Labrèze C, Baselga Torres E, Weibel L, Boon LM, El Hachem M, van der Vleuten C, et al. The Infantile Hemangioma Referral Score: A Validated Tool for Physicians. *Pediatrics*. 2020 Apr 1;145(4).
75. Léauté-Labrèze C, de la Roque ED, Hubiche T, Boralevi F, Thambo JB, Taïeb A. Propranolol for Severe Hemangiomas of Infancy. *New England Journal of Medicine*. 2008 Jun 12;358(24):2649–51.
76. Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U, Dai Y, Richter GT. Propranolol for infantile hemangiomas: Early experience at a tertiary vascular anomalies center. *Laryngoscope*. 2010 Apr 22;120(4):676–81.
77. Lou Y, Peng W, Cao Y, Cao D, Xie J, Li H. The effectiveness of propranolol in treating infantile haemangiomas: a meta-analysis including 35 studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2014 Jul 20;78(1):44–57.

78. Liu X, Qu X, Zheng J, Zhang L. Effectiveness and Safety of Oral Propranolol versus Other Treatments for Infantile Hemangiomas: A Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015 Sep 16;10(9):e0138100.
79. Ma X, Lv K, Wu L, Ouyang T. Propranolol inhibits stemness of hemangioma through Jagged1. *Ann Transl Med*. 2021 Nov;9(22):1682–1682.
80. Wnęk A, Andrzejewska E, Kobos J, Taran K, Przewratil P. Molecular and immunohistochemical expression of apoptotic proteins Bax, Bcl-2 and Caspase 3 in infantile hemangioma tissues as an effect of propranolol treatment. *Immunol Lett*. 2017 May;185:27–31.
81. Xu T, Xiao X, Zheng S, Zheng J, Zhu H, Ji Y, et al. Antiangiogenic effect of propranolol on the growth of the neuroblastoma xenografts in nude mice. *J Pediatr Surg*. 2013 Dec;48(12):2460–5.
82. Zhang L, Mai HM, Zheng J, Zheng JW, Wang YA, Qin ZP, et al. Propranolol inhibits angiogenesis via down-regulating the expression of vascular endothelial growth factor in hemangioma derived stem cell. *Int J Clin Exp Pathol*. 2014;7(1):48–55.
83. Püttgen KB, Hansen LM, Lauren C, Stefanko N, Mathes E, Olsen GM, et al. Limited utility of repeated vital sign monitoring during initiation of oral propranolol for complicated infantile hemangioma. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Aug;85(2):345–52.
84. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and Use of Propranolol for Infantile Hemangioma: Report of a Consensus Conference. *Pediatrics*. 2013 Jan 1;131(1):128–40.
85. Raphael MF, Breugem CC, Vlasveld FAE, de Graaf M, Slieker MG, Pasmans SGMA, et al. Is cardiovascular evaluation necessary prior to and during beta-blocker therapy for infantile hemangiomas? *J Am Acad Dermatol*. 2015 Mar;72(3):465–72.
86. Yarbrough KB, Tollefson MM, Krol AL, Leitenberger SL, Mann JA, MacArthur CJ. Is Routine Electrocardiography Necessary Before Initiation of Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas? *Pediatr Dermatol*. 2016 Nov 7;33(6):615–20.
87. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol Treatment for Hemangioma of Infancy: Risks and Recommendations. *Pediatr Dermatol*. 2009 Sep 11;26(5):610–4.
88. Beidas T, Jazzar Y, Shadid A, Alhammad A, Mohajer KA, Abduljabbar AM. Propranolol for the Treatment of Hemangioma in PHACE Syndrome: A Case Report. *Cureus*. 2023 Aug 24;
89. Siegel DH, Tefft KA, Kelly T, Johnson C, Metry D, Burrows P, et al. Stroke in Children With Posterior Fossa Brain Malformations, Hemangiomas, Arterial Anomalies, Coarctation of the Aorta and Cardiac Defects, and Eye Abnormalities (PHACE) Syndrome. *Stroke*. 2012 Jun;43(6):1672–4.
90. Olsen GM, Hansen LM, Stefanko NS, Mathes E, Puttgen KB, Tollefson MM, et al. Evaluating the Safety of Oral Propranolol Therapy in Patients With PHACE Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2020 Feb 1;156(2):186.

91. Östman-Smith I, Wettrell G, Riesenfeld T. A cohort study of childhood hypertrophic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*. 1999 Nov;34(6):1813–22.
92. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *British Journal of Dermatology*. 2010 Aug;163(2):269–74.
93. Sans V, de la Roque ED, Berge J, Grenier N, Boralevi F, Mazereeuw-Hautier J, et al. Propranolol for Severe Infantile Hemangiomas: Follow-Up Report. *Pediatrics*. 2009 Sep 1;124(3):e423–31.
94. Hermans DJJ, van Beynum IM, Schultze Kool LJ, van de Kerkhof PCM, Wijnen MHWA, van der Vleuten CJM. Propranolol, a very promising treatment for ulceration in infantile hemangiomas: A study of 20 cases with matched historical controls. *J Am Acad Dermatol*. 2011 May;64(5):833–8.
95. Der Sarkissian SA, Wargon O, Sebaratnam DF. International heterogeneity in admission criteria and monitoring for the initiation of propranolol in infantile hemangioma. *JAAD Int*. 2020 Dec;1(2):111–3.
96. Sariaglioğlu F, Yazıcı N, Erbay A, Boyvat F, Demir Ş, Özçay F, et al. A New Perspective for Infantile Hepatic Hemangioma in the Age of Propranolol: Experience at Baskent University. *Exp Clin Transplant*. 2017 Mar;15(Suppl 2):74–8.
97. Sebaratnam DF, Rodríguez Bandera A I., Wong LCF, Wargon O. Infantile hemangioma. Part 2: Management. *J Am Acad Dermatol*. 2021 Dec;85(6):1395–404.
98. Léauté-Labrèze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, Guibaud L, Baselga E, Posiunas G, et al. A Randomized, Controlled Trial of Oral Propranolol in Infantile Hemangioma. *New England Journal of Medicine*. 2015 Feb 19;372(8):735–46.
99. Buckmiller LM. Propranolol treatment for infantile hemangiomas. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009 Dec;17(6):458–9.
100. Shah SD, Baselga E, McCuaig C, Pope E, Coulie J, Boon LM, et al. Rebound Growth of Infantile Hemangiomas After Propranolol Therapy. *Pediatrics*. 2016 Apr 1;137(4).
101. Mimura H, Akita S, Fujino A, Jinnin M, Ozaki M, Osuga K, et al. Japanese clinical practice guidelines for vascular anomalies 2017. *Jpn J Radiol*. 2020 Apr 23;38(4):287–342.
102. Gonski K, Wargon O. Retrospective follow up of gross motor development in children using propranolol for treatment of infantile haemangioma at Sydney Children's Hospital. *Australasian Journal of Dermatology*. 2014 Aug 13;55(3):209–11.
103. Thai T, Wang CY, Chang CY, Brown J. Central Nervous System Effects of Oral Propranolol for Infantile Hemangioma: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Med*. 2019 Feb 22;8(2):268.
104. Hermans MM, Rietman AB, Schappin R, de Laat PCJ, Mendels EJ, Breur JMPJ, et al. Long-term neurocognitive functioning of children treated with propranolol or atenolol for infantile hemangioma. *Eur J Pediatr*. 2022 Dec 7;182(2):757–67.
105. Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and Infantile Hemangiomas Four Years Later: A Systematic Review. *Pediatr Dermatol*. 2013 Mar 14;30(2):182–91.

106. Moyakine AV, Spillekom-van Koulik S, van der Vleuten CJM. Propranolol treatment of infantile hemangioma is not associated with psychological problems at 7 years of age. *J Am Acad Dermatol*. 2017 Jul;77(1):105–8.
107. Bayart CB, Tamburro JE, Vidimos AT, Wang L, Golden AB. Atenolol Versus Propranolol for Treatment of Infantile Hemangiomas During the Proliferative Phase: A Retrospective Noninferiority Study. *Pediatr Dermatol*. 2017 Jul 28;34(4):413–21.
108. Pope E, Chakkittakandiyil A, Lara-Corrales I, Maki E, Weinstein M. Expanding the therapeutic repertoire of infantile haemangiomas: cohort-blinded study of oral nadolol compared with propranolol. *British Journal of Dermatology*. 2013 Jan;168(1):222–4.
109. Sethuraman G, Yenamandra V, Gupta V. Management of infantile hemangiomas: Current trends. *J Cutan Aesthet Surg*. 2014;7(2):75.
110. Macca L, Altavilla D, Di Bartolomeo L, Irrera N, Borgia F, Li Pomi F, et al. Update on Treatment of Infantile Hemangiomas: What's New in the Last Five Years? *Front Pharmacol*. 2022 May 26;13.
111. Chinnadurai S, Fannesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, et al. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics*. 2016 Feb 1;137(2).
112. Léauté-Labrèze C, Prey S, Ezzedine K. Infantile haemangioma: Part II. Risks, complications and treatment. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2011 Nov 14;25(11):1254–60.
113. Yazici N, Sarialioglu F, Erbay A. Use of propranolol compounding from tablet in infantile hemangiomas. *Minerva Pediatrics*. 2017 Jun;69(4).
114. Aly MMD, Hamza AF, Abdel Kader HM, Saafan HA, Ghazy MS, Ragab IA. Therapeutic superiority of combined propranolol with short steroids course over propranolol monotherapy in infantile hemangioma. *Eur J Pediatr*. 2015 Nov 16;194(11):1503–9.
115. Gnarra M, Solman L, Harper J, Batul Syed S. Propranolol and prednisolone combination for the treatment of segmental haemangioma in PHACES syndrome. *British Journal of Dermatology*. 2015 Jul;173(1):242–6.
116. Bennett ML, Fleischer JAB, Chamlin SL, Frieden IJ. Oral Corticosteroid Use Is Effective for Cutaneous Hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2001 Sep 1;137(9).
117. George ME, Sharma V, Jacobson J, Simon S, Nopper AJ. Adverse Effects of Systemic Glucocorticosteroid Therapy in Infants With Hemangiomas. *Arch Dermatol*. 2004 Aug 1;140(8).
118. Cho YJ, Kwon H, Kwon YJ, Kim SC, Kim DY, Namgoong JM. Effects of sirolimus in the treatment of unresectable infantile hemangioma and vascular malformations in children: A single-center experience. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2021 Nov;9(6):1488–94.
119. Huang L, Nakayama H, Klagsbrun M, Mulliken JB, Bischoff J. Glucose Transporter 1-Positive Endothelial Cells in Infantile Hemangioma Exhibit Features of Facultative Stem Cells. *Stem Cells*. 2015 Jan 1;33(1):133–45.

120. Küçüköner M. mTOR signaling pathway and mTOR inhibitors in the treatment of cancer. *Dicle Medical Journal / Dicle Tıp Dergisi*. 2013 Mar 1;40(1):156–60.
121. Greenberger S, Yuan S, Walsh LA, Boscolo E, Kang KT, Matthews B, et al. Rapamycin Suppresses Self-Renewal and Vasculogenic Potential of Stem Cells Isolated from Infantile Hemangioma. *Journal of Investigative Dermatology*. 2011 Dec;131(12):2467–76.
122. Wong XL, Phan K, Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF. Sirolimus in blue rubber bleb naevus syndrome: A systematic review. *J Paediatr Child Health*. 2019 Feb 18;55(2):152–5.
123. Kaylani S, Theos AJ, Pressey JG. Treatment of Infantile Hemangiomas with Sirolimus in a Patient with PHACE Syndrome. *Pediatr Dermatol*. 2013 Nov 15;30(6).
124. Maguiness SM, Frieden IJ. Current Management of Infantile Hemangiomas. *Semin Cutan Med Surg*. 2010 Jun;29(2):106–14.
125. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile Hemangiomas: Current Knowledge, Future Directions. *Proceedings of a Research Workshop on Infantile Hemangiomas. Pediatr Dermatol*. 2005 Sep 27;22(5):383–406.
126. Ezekowitz RAB, Mulliken JB, Folkman J. Interferon Alfa-2a Therapy for Life-Threatening Hemangiomas of Infancy. *New England Journal of Medicine*. 1992 May 28;326(22):1456–63.
127. MUNN SE, JACKSON JE, JONES RR. Tufted haemangioma responding to high-dose systemic steroids: a case report and review of the literature. *Clin Exp Dermatol*. 1994 Nov;19(6):511–4.
128. Püttgen K, Lucky A, Adams D, Pope E, McCuaig C, Powell J, et al. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2016 Sep 1;138(3).
129. Wu HW, Wang X, Zhang L, Zheng JW, Liu C, Wang YA. Topical Timolol Vs. Oral Propranolol for the Treatment of Superficial Infantile Hemangiomas. *Front Oncol*. 2018 Dec 18;8.
130. Danarti R, Ariwibowo L, Radiono S, Budiyanto A. Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids - A Single-Center Experience of 278 Cases. *Dermatology*. 2016;232(5):566–71.
131. Drolet BA, Boakye-Agyeman F, Harper B, Holland K, Lewandowski A, Stefanko N, et al. Systemic timolol exposure following topical application to infantile hemangiomas. *J Am Acad Dermatol*. 2020 Mar;82(3):733–6.
132. Borok J, Gangar P, Admani S, Proudfoot J, Friedlander SF. Safety and efficacy of topical timolol treatment of infantile haemangioma: a prospective trial. *British Journal of Dermatology*. 2018 Jan 29;178(1).
133. Frommelt P, Juern A, Siegel D, Holland K, Seefeldt M, Yu J, et al. Adverse Events in Young and Preterm Infants Receiving Topical Timolol for Infantile Hemangioma. *Pediatr Dermatol*. 2016 Jul 31;33(4):405–14.
134. Dalla Costa R, Prindaville B, Wiss K. Doing the math: A simple approach to topical timolol dosing for infantile hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2018 Mar 9;35(2):276–7.

135. Sorrell J, Chamlin SL. Topical Timolol 0.5% Gel-Forming Solution for Small Deep Facial Infantile Hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2013 Sep 26;30(5):592–4.
136. Xue K, Hildebrand GD. Deep Periocular Infantile Capillary Hemangiomas Responding to Topical Application of Timolol Maleate, 0.5%, Drops. *JAMA Ophthalmol*. 2013 Sep 1;131(9):1246.
137. Garzon MC, Lucky AW, Hawrot A, Frieden IJ. Ultrapotent topical corticosteroid treatment of hemangiomas of infancy. *J Am Acad Dermatol*. 2005 Feb;52(2):281–6.
138. Danarti R, Ariwibowo L, Radiono S, Budiyo A. Topical Timolol Maleate 0.5% for Infantile Hemangioma: Its Effectiveness Compared to Ultrapotent Topical Corticosteroids - A Single-Center Experience of 278 Cases. *Dermatology*. 2016;232(5):566–71.
139. Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, Kumar V, Gupta DK, Gopal SC. Evaluation of topical steroids in the treatment of superficial hemangioma. *Skinmed*. 2010;8(1):9–11.
140. Chinnadurai S, Sathe NA, Surawicz T. Laser treatment of infantile hemangioma: A systematic review. *Lasers Surg Med*. 2016 Mar 29;48(3):221–33.
141. Li Y, Hu Y, Li H, Deng L. Successful treatment of ulcerated hemangiomas with a dual-wavelength 595- and 1064-nm laser system. *Journal of Dermatological Treatment*. 2016 Nov 1;27(6):562–7.
142. David LR, Malek MM, Argenta LC. Efficacy of pulse dye laser therapy for the treatment of ulcerated haemangiomas: a review of 78 patients. *Br J Plast Surg*. 2003 Jun;56(4):317–27.
143. Scheepers JH, Quaba AA. Does the Pulsed Tunable Dye Laser Have a Role in the Management of Infantile Hemangiomas? Observations Based on 3 Years' Experience. *Plast Reconstr Surg*. 1995 Feb;95(2):305–12.
144. Al Buainian H, Verhaeghe E, Dierckxsens L, Naeyaert JM. Early Treatment of Hemangiomas with Lasers. *Dermatology*. 2003;206(4):370–3.
145. Hartmann F, Lockmann A, Grönemeyer L -L., Haenssle HA, Zutt M, von Fintel H, et al. Nd: <sc>YAG</sc> and pulsed dye laser therapy in infantile haemangiomas: a retrospective analysis of 271 treated haemangiomas in 149 children. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*. 2017 Aug 23;31(8):1372–9.
146. Chen X, Guo Y, Wang P, Qiu F, Sun Y, Shi Q, et al. Efficacy and safety of adrenergic beta-antagonist combined with lasers in the treatment of infantile hemangiomas: a meta-analysis. *Pediatr Surg Int*. 2020 Oct 9;36(10):1135–47.
147. Kumar R, Tiwari P, Pandey V, Kar A, Tiwary N, Sharma S. A clinicopathological study to assess the role of intralesional sclerotherapy following propranolol treatment in infantile hemangioma. *J Cutan Aesthet Surg*. 2021;14(4):409.
148. Cheng J, Liu B, Lee H. Outcomes of surgical treatment for hemangiomas. *Pediatr Dermatol*. 2019 Mar 22;36(2):207–12.
149. Schrudde J, Petrovici V. Surgical Treatment of Giant Hemangioma of the Facial Region after Arterial Embolization. *Plast Reconstr Surg*. 1981 Dec;68(6):878–89.

150. Lord DJE, Chennapragada SM. Embolization in Neonates and Infants. *Tech Vasc Interv Radiol*. 2011 Mar;*14*(1):32–41.
151. Leung AKC, Lam JM, Leong KF, Hon KL. Infantile Hemangioma: An Updated Review. *Curr Pediatr Rev*. 2021 Apr 2;*17*(1):55–69.
152. Boccara O, Méni C, Léauté-Labreze C, Bodemer C, Voisard J, Dufresne H, et al. Haemangioma Family Burden: Creation of a Specific Questionnaire. *Acta Dermatol Venereologica*. 2015;*95*(1):78–82.
153. de Graaf M, Knol MJ, Totté JEE, van Os-Medendorp H, Breugem CC, Pasmans SGMA. E-learning enables parents to assess an infantile hemangioma. *J Am Acad Dermatol*. 2014 May;*70*(5):893–8.
154. Gasparella P, Senica SO, Singer G, Banfi C, Flucher C, Beqo BP, et al. Pediatric vascular anomalies in Austria. Where are we at? A survey among primary care pediatricians. *Front Pediatr*. 2023 Aug 17;*11*.
155. Kaneko T, Sasaki S, Baba N, Koh K, Matsui K, Ohjimi H, et al. Efficacy and safety of oral propranolol for infantile hemangioma in Japan. *Pediatrics International*. 2017 Aug 30;*59*(8):869–77.
156. Sarialioglu F, Erbay A, Demir S. Response of infantile hepatic hemangioma to propranolol resistant to high-dose methylprednisolone and interferon- α therapy. *Pediatr Blood Cancer*. 2010 Dec 15;*55*(7):1433–4.
157. Chen Q, Zhang Y, Sun C, Liu L, Luo X, Wang H, et al. Corrigendum: Case report: deterioration of infantile hemangioma related to oral or nebulized administration of β 2-AR agonist: three cases reports. *Front Oncol*. 2023 Sep 8;*13*.
158. Frongia G, Byeon JO, Mehrabi A, Günther P. Recurrence rate of infantile hemangioma after oral propranolol therapy. *Eur J Pediatr*. 2021 Feb 13;*180*(2):585–90.
159. Oksiuta M, Matuszczak E, Dębek W, Dzienis-Koronkiewicz E, Hermanowicz A, Tylicka M. Treatment of problematic infantile hemangiomas with propranolol: a series of 40 cases and review of the literature. *Postepy Hig Med Dosw*. 2014 Sep 12;*68*:1138–44.
160. Johansen ML, Mahendran G, Lawley LP. Is prolonged monitoring necessary? An updated approach to infantile hemangioma treatment with oral propranolol. *Pediatr Dermatol*. 2021 Jul 11;*38*(4):800–5.
161. Hardison S, Wan W, Dodson KM. The use of propranolol in the treatment of subglottic hemangiomas: A literature review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016 Nov;*90*:175–80.
162. Al-Majed AA, Bakheit AHH, Abdel Aziz HA, Alajmi FM, AlRabiah H. Propranolol. In 2017. p. 287–338.

EKLER

Ek.1 Proje Onayı



T.C.
BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu



Sayı :
Konu :

DAĞITIM YERLERİNE

Ana Bilim Dalımızda görev yapmakta olan Prof. Dr. Fatma Burcu Belen Apak tarafından yürütülecek olan KA24/114 nolu "Genel pediatri uzmanlarının ve pediatri araştırma görevlilerinin hemanjiom hakkında bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi" başlıklı araştırma projesi Kurulumuz tarafından uygun bulunmuştur. Projenin başlama tarihi ile çalışmanın sunulduğu kongre ve yayımlandığı dergi konusunda Kurulumuza bilgi verilmesini rica ederim.

Not: Çalışma bildiri ve/veya makale haline geldiğinde "Gereç ve Yöntem" bölümüne aşağıdaki ifadelerden uygun olanının eklenmesi gerekmektedir.

— Bu çalışma Başkent Üniversitesi Tıp ve Sağlık Bilimleri Araştırma Kurulu tarafından onaylanmış (Proje no:...) ve Başkent Üniversitesi Araştırma Fonunca desteklenmiştir.

— This study was approved by Baskent University Institutional Review Board (Project no:...) and supported by Baskent University Research Fund.

Ek.2 İnfantil Hemanjiom Bilgi Düzeyi Anketi

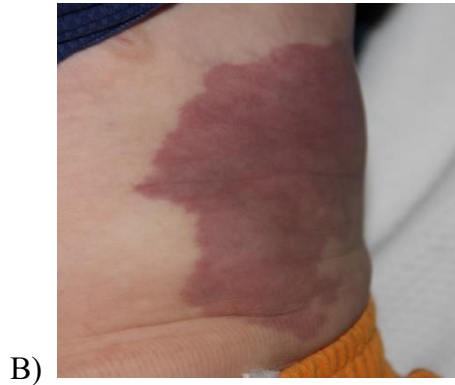
Değerli meslektaşlarım bu anket genel pediatri uzmanlarının ve pediatri araştırma görevlilerinin hemanjiom hakkında bilgi düzeylerinin değerlendirilmesi için hazırlanmıştır. Tez çalışmasında kullanılacaktır. Katılımınız rica olunur, teşekkürler.

- 1) Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomun güncel tedavisidir?
 - A) Steroid
 - B) Propranolol
 - C) Skleroterapi
 - D) Lazer tedavisi
 - E) İntralezyonel steroid

- 2) Hemanjiom tedavisi için propranolol alan bir hasta aşağıdaki tedavilerden hangisini eş zamanlı almamalıdır?
 - A) Salbutamol
 - B) Steroid
 - C) Antibiyotik
 - D) D vitamini
 - E) Parasetamol

- 3) İnfantil hemanjiom atar damarın tutulumu ile olur. (D) (Y)
- 4) Yüz bölgesinde yer alan , ülser, kanamalı veya her hangi bir organa bası yapan hemanjiomlar acilen pediatrik hematoloji onkoloji bölümüne yönlendirilmelidir (D) (Y)
- 5) İnfantil hemanjiomlar bebek doğduğunda farkedilmeyebilir veya küçük bir nokta gibidir (D) (Y)
- 6) İnfantil hemanjiom iyi huylu bir vasküler tümördür. (D) (Y)

7) Aşağıdakilerden hangisi hemanjiom olma olasılığı en düşük lezyondur?



(Hasta fotoğrafları hasta yakınlarının izni ile çalışmaya alınmıştır)

8) Yüz ve baş bölgesinde hemanjioma ek olarak posterior fossa anomalileri, arteriyel lezyonlar, kardiyak anormallikler/aort koarktasyonu, göz anomalileri ile seyreden sendrom aşağıdakilerden hangisidir.?

- A) Kasabach-Merritt Sendromu
- B) Sturge Weber sendromu
- C) Dyke Davidoff Masson sendromu
- D) PHACE sendromu
- E) Klippel Treunany sendromu

9) Aşağıdaki bölgelerden hangisinde ki hemanjiomda nekroz riski en yüksektir?

- A) Dudak
- B) Karaciğer
- C) Kulak kepçesi
- D) El ve ayak parmakları
- E) Genital bölge

- 10) Aşağıdakilerden hangisi propranolol tedavisi başlamadan önce mutlak yapılması gerekmez?
- A) EKO
 - B) EKG
 - C) Kan şekeri
 - D) Abdomen USG
 - E) Bazal vital bulgular
- 11) Propranolol tedavisinin yan etkilerinden biri değildir?
- A) Gastrointestinal yan etkiler
 - B) Bronkospazm
 - C) Hipertansiyon
 - D) Bradikardi
 - E) Hipoglisemi
- 12) Propranolol tedavisinin güncel yayınlar ışığında etkin tedavi dozu nedir?
- a) 1mg/kg/gün po
 - b) 2 mg/kg/gün po
 - c) 3 mg/kg/gün po
 - d) 0.5 mg/kg/gün
 - e) 1.5 mg/kg/gün
 - f)
- 13) Hızlı büyüyen hemanjiomlar, trombositopeni ve akut/kronik koagulopati ile karakterize sendrom aşağıdakilerden hangisidir?
- A) Kasabach-Merritt Sendromu
 - B) Sturge Weber sendromu
 - C) Dyke Davidoff Masson sendromu
 - D) PHACE sendromu
 - E) Lumbal sendrom
- 14) Aşağıdakilerden hangisi infantil hemanjiomların en sık tutulum gösterdiği organdır?
- A) Deri
 - B) Karaciğer
 - C) Dalak
 - D) Mukozal yapılar
 - E) Ürogenital sistem
- 15) İnfantil hemanjiomun etkin propranolol tedavi süresi nedir?
- a) 4 ay
 - b) 6 ay
 - c) 3 ay
 - d) 12 ay
 - e) Sadece yatışta verilmesi yeterlidir.