

# İNFAÑTİL HEMANJİYOM TEDAVİSİNDE BETA BLOKERLER

## BETA BLOCKERS IN THE TREATMENT OF INFANTIL HAEMANGIOMAS

Ebru Çelik\*, Asena Çiğdem Doğramacı\*\*

\*Yrd.Doç. Dr. Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı

\*\*Prof. Dr., Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antakya/Hatay

**Yazışma Adresi:** Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi, Deri ve Zührevi Hastalıklar Anabilim Dalı, Antakya/Hatay.

**e-posta:** ebrucelik@yahoo.com

**Çıkar çatışması:** Bir çıkar çatışması bulunmamaktadır.

### ABSTRACT

Infantile haemangioma (IH) is the most frequently observed tumor in childhood. IH is a vascular neoplasm characterized by abnormal proliferation of endothelial cells and abnormal vessel structure. It is classified among the benign tumors in the classification of vascular tumors. The presence of a proliferative phase in the postpartum period is a characteristic finding for IH. After proliferative phase, involution and stabilization phases are observed. In a typical progressive spontaneous involution phase, tumoural lesions naturally decline over the years and frequently require no treatment. However, when bleeding, ulceration, permanent aesthetical deformity and malfunction develop, medical intervention may be required. The treatment strategy applied in such complicated cases has changed completely following 2008, nonselective beta blockers were listed as the first drug in the order that will be used in the treatment. The purpose of this review is to provide general characteristics of IH, the effects of beta blocker drugs, doses and duration to be administered, and side effects.

**Key words:** Infantile haemangioma, beta-blocker

### ÖZET

İnfanñil Hemanjiyom (İH), infanñil çağın en sık görülen tümördür. İH, endotel hücrelerinin anormal proliferasyonu ve anormal damar yapısı ile karakterize lezyonlarla seyreden vasküler bir neoplazidir. Vasküler anomaliler sınıflandırmasında benign vasküler tümörler arasında yer almaktadır. Doğum sonrası dönemde proliferatif fazın bulunması İH için karakteristik bir bulgudur. Proliferatif fazın sonrasında, involüsyon ve stabilizasyon fazları gözlenir. Tipik olarak progresif spontan involüsyon fazında tümöral lezyonlar yıllar içinde kendiliğinden gerilemekte, sıklıkla herhangi bir tedaviye ihtiyaç duyulmamaktadır. Ancak kanama, ülserasyon, kalıcı estetik deformite ve fonksiyon bozukluğu geliştiği durumlarda tıbbi müdahale gerekebilir. Bu tür komplike vakalarda uygulanan tedavi stratejisi, 2008 yılından sonra tamamen değişmiş olup, nonselektif beta blokerler tedavide ilk sırada verilecek ilaç olarak listede yerini almıştır. Bu derlemede, İH'nin genel özellikleri ve tedaviye son yıllarda

katılan beta bloker ilaçların etkisi, dozları, süresi ve yan etkileri hakkında bilgi verilmesi amaçlanmıştır.

**Anahtar sözcükler:** İnfantil hemanjiyom, beta bloker

## GİRİŞ

İnfantil hemanjiyom (İH), infantil çağı (1 ay-1 yaş) en sık rastlanan tümördür. İH endotel hücrelerinin anormal proliferasyonu ve anormal damar yapısı ile karakterize lezyonlarla seyreden vasküler bir neoplazidir.<sup>1</sup> Vasküler anomaliler sınıflandırmasında benign vasküler tümörler arasında yer almaktadır.<sup>2</sup> Önceleri İH için çeşitli isimlerin kullanılması tanısal karışıklığa neden olmuştur. Yüzeysel İH için "kapiller hemanjiyom/ kapiller anjiyom/ çilek lekesi", derin İH için "kavernöz/ venöz" terimleri kullanılmıştır.<sup>1</sup> Günümüzde İH terimi kabul gören terminolojidir.<sup>2</sup>

Genel popülasyondaki insidansı yaklaşık %5 kadardır.<sup>1</sup> İH gelişimi için başlıca risk faktörleri; beyaz ırk, kadın cinsiyet, prematüre ve düşük doğum ağırlığıdır (<1000 g).<sup>1,3</sup> Yapılan çalışmalarda, risk faktörleri arasında ayrıca çoklu gebelik, artmış maternal yaş, in-vitro fertilizasyon, pre-eklampsi, plasental anomali, amniyosentez, koryonik villus örneği alınması, fertilitate ilaçları ya da eritropoietin kullanımı, makat gelişimi doğum ve ilk doğan olmak tanımlanmıştır.<sup>1,3-5</sup> Birinci derece akrabada pozitif aile öyküsü olan bebekte İH oluşum riskinin iki kat arttığı bildirilmiştir.<sup>6</sup>

## İnfantil Hemanjiyomun Patogenezi

İH'nin patogenezi halen tam olarak bilinmemektedir. İH'nin anjiyojenik, doku hipoksisi ve plasental faktörlerden etkilenecek büyüdüğü ileri sürülmektedir.<sup>1,7</sup> İH'nin proliferatif fazında proanjiyojenik faktörlerin [vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF), matris metalloproteinaz (MMP-2 ve MMP-9), bazik fibroblast büyüme faktörü (bFGF)] seviyeleri artar. Böylece endotelial progenitör hücreler, kök hücreler (CD133+), olgunlaşmamış endotel

hücreleri (CD31+), perisitler, dendritik hücreler ve adipojenik potansiyeli olan mezenkimal hücreler çoğalır ve farklılaşır. Vasküler mimarisi olmayan endotelial hücrelerin ağırlıkta olduğu sinsityal kitle oluşur. İnvölüsyon evresinde bu faktörlerin seviyeleri azalırken, anti-anjiyojenik faktörlerin seviyeleri artmaktadır. Yaklaşık 3 yaşından sonra lümen daralır, kan damarlarının yerini adipojenik potansiyeli olan mezenkimal hücrelerin varlığına bağlı olarak, fibrofatty kalıntı alır.<sup>7,8</sup> Hipoksi ile ilişkili durumlarda da (preterm doğum, plasental anomaliler, düşük doğum ağırlığı gibi) hipoksiyle indüklenen faktör-1alfa (HIF-1 $\alpha$ ) aracılığıyla, proanjiyojenik faktörler artar ve anjiyojenik gelişir.<sup>9</sup> İH ayrıca plasental kaynaklı anjiyoblastlardan gelişebilir.<sup>1</sup> Plasental endotelial hücrelerde glukoz transporter protein izoform 1 (GLUT1) eksprese edilir. İH'lerin de GLUT1 pozitif damarları vardır. GLUT1 diğer vasküler anomalilerde bulunmaz. Günümüzde İH tanısı için en yararlı ve yaygın olarak kullanılan immünohistokimyasal belirteç GLUT1'dir. İH tanısında şüphe varsa, insizyonel veya eksizyonel biyopsi önerilir ve GLUT1 boyası pozitifliği ile İH'nin tanısı konur.<sup>1,3,7</sup>

## İnfantil Hemanjiyomun Klinik Tipleri, İlişkili Lezyonlar ve Komplikasyonları

İH'ler klinik açıdan heterojen olup görünümleri; tümörün derinliği, yeri ve evresi tarafından belirlenir. Tümörün derinliğine göre yüzeysel, derin, mikst tipi mevcuttur. Yüzeysel İH yüzeysel dermis lokalizasyonlu, derin İH derin dermis ve subkutan lokalizasyonlu, mikst tip İH (hem yüzeysel hem derin) dermis ve subkutan lokalizasyonludur. Tümörün dağılım paternine göre fokal / lokalize, multifokal, belirsiz (fokal ve segmental arasındaki ara form), segmental dağılım gösterebilirler.<sup>1,10</sup>

İH en sık baş-boyun bölgesinde (%60) bulunurken, daha az sıklıkla gövde (%25) ve ekstremitelerde (%15) görülmektedir. Etkilenen bebeklerin %80'inde tek, %20'sinde çoklu tümör gelişir.<sup>11</sup>

İH seyrini 3 evrede (proliferasyon, involüsyon, stabilizasyon) tamamlar. Doğum sonrası dönemde proliferatif fazın bulunması karakteristik bir bulgudur. İH, bu özelliği ile diğer vasküler tümörlerden (konjenital hemanjiyom) ayrılır. Klinik olarak, doğumda sıklıkla tümör bulunmaz ancak çoğunlukla solukluk, telenjiektazi ya da küçük mor alan gibi, göze çarpmayan öncü lezyon varlığı kaydedilebilir. Bazen de yüzeysel İH'ler doğumda minimal kabarıklık şeklinde, kırmızı plak benzeri lezyonlar olarak görülebilir. Derin İH'ler ise yumuşak kitle lezyonları olup derin yerleşimli olduğundan deri üzerinde mavimsi renk tonuna sahiptir ve palpasyonda sıcak hissedilir. İH, henüz 3-7. haftalarda iken tümörde büyüme başlar ve daha önceki renginde parlaklık ve boyut artışı ile lezyon daha belirgin hale gelir. Proliferasyon fazında ilk 1 yıl hızla büyüme görülür. Yaklaşık 1 yaşında involüsyon fazına girer, yavaş ve spontan olarak lezyon küçülür. Çoğu vakada involüsyonun büyük kısmı 4 yaşına kadar tamamlanır.<sup>1</sup> Buna karşılık, 5 yaşına kadar lezyonların yaklaşık %50'sinin, 7 yaşına kadar %70'inin, 9 yaşına kadar %90'ının gerilediği; involüsyon döneminin 7-10 yıl sürdüğü bildirilmektedir. Tümör daha sonra stabilizasyon fazına girer.<sup>11-13</sup>

İH ile ilişkili lezyonlar; PHACE Sendromu ve LUMBAR (PELVİS/SACRAL) Sendromu'dur. PHACE sendromu, diğer sendromlar ve ilişkili durumlarda sıklıkla segmental İH'ler gözlenir.<sup>1,3,14,15</sup>

İH'li çocukların çoğunda lezyonlar küçüktür ve komplikasyon açısından bir tehdit oluşturmazlar. Ancak bazı durumlarda İH'ler dramatik bir şekilde büyüyerek hastanın hayatını tehdit edebilir.<sup>13</sup> İH komplikasyonları; hayatı tehdit eden (büyük / çoklu kutanöz İH, hava yolu tutulumu, visseral tutulum), engelleyen /

işlevlerini bozan (perioküler, nazal, labial, aurikuler ve meme İH'leri) ülseratif (perineal ülserasyon) ve kalıcı şekil bozukluğu (yüz ve meme yerleşimli İH'ler) olarak kategorize edilir. Lokal komplikasyonlar, ülserasyon ve kanama gelişimidir.<sup>4</sup>

İH'nin görüntülenmesi genellikle gerekli değildir. Görüntülemeye ultrasonografi tercih edilen yöntemdir. İH'de görüntüleme endikasyonları Tablo 1'de, tanısal endikasyonlara göre görüntüleme yöntemleri Tablo 2 'de verilmiştir.<sup>1,7,16</sup>

### **İnfanıl Hemanjiyomda Tedavi ve Beta Bloker İlaçların Yeri**

İH'de tedavi gerektiren komplikasyonlar vakaların yaklaşık %10'unda görülür.<sup>4</sup> İH için en uygun müdahaleyi belirleyecek herhangi bir algoritma bulunmamaktadır. Tedavi seçimini etkileyen faktörler; hastanın yaşı, lezyonun büyüme fazı, lezyonun yeri ve büyüklüğü, cilt tutulum derecesi, komplikasyon şiddeti ve müdahale aciliyeti, olumsuz psikoloji potansiyeli, ebeveyn tercihi ve doktorun deneyimidir.<sup>1,3</sup>

Terapötik seçenekler farmakolojik (topikal, sistemik), cerrahi ve lazer ile müdahaleyi içerir. Topikal ajanlar küçük, yüzeysel ve lokalize İH'lerde verilirken, sistemik tedavi ise daha büyük ve daha agresif büyüyen, fonksiyonel bozukluğa yol açabilecek olan ve topikal tedaviye yanıt vermeyen İH'lerde kullanılır. Cerrahi veya lazer tedavisi (pulse boya lazer) genellikle ikinci basamak tedavi seçeneğidir.<sup>4</sup>

Geçmiş yıllarda hayatı tehdit eden veya fonksiyon kaybı yapma ihtimali olan vakalarda standart olarak, ilk basamakta sistemik kortikosteroidler kullanılırdı. Bu tedavi yeterli gelmezse vinkristin,  $\alpha$ -interferon, siklofosfamid gibi ciddi yan etkileri olan sistemik ilaçlar verilir.<sup>8,9</sup> İH tedavisi, 2008 yılında tesadüfen gerçekleşen hadise sonrasında tamamen değişmiştir. Kalp yetmezliği ve büyük İH bulunan 2 bebeğe kardiyak endikasyonları için beta bloker ajanlardan biri olan propranolol tedavisi verilmiş ve tedavi

sırasında İH'lerin hızla gerilediği gözlenmiştir.

**Tablo 1.** İnfantil hemanjiyomlarda görüntüleme endikasyonları<sup>16</sup>

Atipik lezyon	Alternatif teşhisleri değerlendirmek
6 aylıktan sonra ortaya çıkan lezyonlar, 5 veya daha fazla kutanöz lezyon 30-100 papüler lezyon (hemanjiyomatozis)	Visseral tutulumu değerlendirmek
Yüzde 5 cm'den büyük lezyon	PHACES Sendromu değerlendirmek
Arka orta hatta 5 cm'den büyük lezyon	LUMBAR Sendromu değerlendirmek
Vital organ/yapı tutulumu	Fonksiyonel bozukluğu değerlendirmek
PHACE Sendromu (posterior fossa malformasyonu, yüzde hemanjiyom, arteriyel anomali, kardiyovasküler anomali, göz anomalisi, sternal ayrışma ve/veya supraumbilikal rafe) LUMBAR (PELVİS/SACRAL) Sendromu (alt vücut hemanjiyomu, ürogenital anomaliler, ülserasyon, miyelopati, kemik deformiteleri, anorektal malformasyonlar, arteriyel anomaliler ve renal anomaliler)	

**Tablo 2.** İnfantil hemanjiyomlarda tanısal endikasyonlara göre görüntüleme yöntemleri<sup>7</sup>

	Endikasyon	Amaç
<b>Ultrason/Doppler</b>	Derin İH, multifokal ya da hepatik İH, segmental İH, lumbosakral bölgede orta hat İH, vasküler anomalilerden ayırıcı tanı	İH'nin derinliğini ve büyüklüğünü değerlendirmek, intrahepatik İH'de tümörlerin sayısı ve büyüklüğünü değerlendirmek, renal ve ürogenital anomalileri ekarte etmek, belirgin spinal disrafizmi ekarte etmek
<b>Ekokardiyografi</b>	Büyük ya da multifokal İH, PHACE Sendromu, lumbosakral İH	Kalp yetmezliği, kardiyak ya da aort anomalisini ekarte etmek
<b>MR/ MR Anjiyografi</b>	Segmental İH	İntrakraniyal, serebrovasküler, spinal anomalileri ekarte etmek
<b>Oftalmolojik görüntüleme</b>	Periorbital İH, PHACE Sendromu	Ambliyopi ve ilişkili anomalileri ekarte etmek
<b>Koagülasyon testi</b>	Multifokal intrahepatik İH	DİK ekartasyonu
<b>TSH testi</b>	Büyük ya da multifokal İH	Sekonder hipotiroidiyi ekarte etmek

Léauté-Labréze ve arkadaşlarının bu deneyimlerinden sonra takip eden çalışmalarla propranololun etkinliği açıkça gösterilmiştir. İki bin sekiz yılından bu yana İH'nin tedavisinde propranolol ilk seçenek olarak kullanılmaya başlanmıştır. Literatürde, İH'nin ilk basamak tedavisinde oral propranololun etkinliğini ve kullanımını destekleyen 500'den fazla rapor bulunmaktadır.<sup>3,17</sup> Timolol, asebutolol, nadolol ve atenolol dahil olmak üzere diğer beta blokerler, İH'nin tedavisinde başarıyla kullanılmıştır.<sup>17</sup> Timolol, propranolol gibi nonselektif beta bloker olup 2009 yılından beri yüzeysel İH'nin topikal tedavisinde kullanılan, orta ve iyi etkinlik gösteren, iyi

tolere edilen, güvenli bir tedavi seçeneğidir.<sup>18,19</sup>

Beta blokerler, vücuttaki beta1 ve/veya beta2 adrenerjik reseptörleri bloke ederek etkilerini gösteren ilaç grubudur. Beta1 reseptörler miyokard ve böbreklerde, beta2 reseptörler ise periferik kan damarları, iskelet kası ve akciğerlerde baskın olarak bulunurlar. Beta1 reseptör blokajı kalp hızının azalmasına yol açar. Beta2 reseptör blokajı vazokonstriksiyon ile ilişkilidir. Beta blokerlerin renin oluşumunu azalttığı gösterilmiştir.<sup>17</sup> Propranolol, lipofilik nonselektif beta adrenerjik reseptör bloker olup 1960'lı yıllardan bu yana hipertansiyon, hipertrofik

kardiyomiopati gibi pediyatrik kalp hastalıklarının tedavisinde 6-8 mg/kg/gün dozunda kullanılmaktadır.<sup>8</sup> Sıvı bir propranolol formülasyonu olan Hemangeol®, Mart 2014'te İH'nin sistemik tedavisi için FDA tarafından onaylanan ilk ilaçtır.<sup>3</sup>

İH'nin tedavisinde propranololun etki mekanizması; anjiyojenik faktörlerin seviyelerinde azalmanın yanı sıra vazokonstriksiyon ve hücre apoptozunun indüksiyonunu içermektedir. Propranololun İH üzerinde erken, orta ve uzun vadeli etkileri bulunur. Propranolol tedavisinden 1-3 gün sonra, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'ın aktivasyonu inhibe olur, nitrik oksit azalır ve vazokonstriksiyon oluşur. Orta dönemde, propranolol hücredeki katekolaminlerin etkisini bloke eder, proanjiyojenik faktör düzeylerini düşürür ve İH'nin büyümesini durdurur. Uzun dönemde ise endotelial hücrelerde bcl-2

ekspresyonunun azalmasıyla VEGFR-2 sinyali inhibe olur, kaspaz kaskadının aktivasyonu zayıflar, apoptoz indüksiyonu oluşur ve tümör regrese olur. Propranolol, İH'nin kök hücrelerinin perisitlere ve endotel hücrelerine farklılaşmasını önleyebilir ve progenitör hücrelerin adipositlere diferansiyasyonunu teşvik edebilir. Bu proliferatif evreden regresyon evresine geçişi hızlandırır.<sup>8,9,13</sup>

### **Beta Blokerlerin Yan Etkileri ve Kontrendikasyonları**

Propranolol, yan etki profili iyi bilinen güvenli bir ilaçtır. Yan etkilerinin hemen hepsi nadirdir ve yüksek dozlarda (>2 mg/kg/gün) görüldüğü bildirilmiştir.<sup>13</sup> Oral ve topikal beta blokerlerin potansiyel yan etkileri Tablo 3 ve 4 'te, tedavinin kontrendikasyonları Tablo 5'te verilmiştir.<sup>11</sup>

**Tablo 3.** Oral propranolol tedavisinin yan etkileri<sup>6</sup>

En sık (>%10)	Bronşit, uyku bozukluğu, diyare, kusma
Sık (%1-10)	Bronşiolit, bronkospazm, hafif azalmış kan basıncı, kabus, iritabilite, uykusuzluk, kabızlık, akrosiyanoz/soğuk ekstremiteler
Nadir (>%0.1)	Atrioventriküler blok, azalmış kalp hızı, düşük kan basıncı
Sıklığı bilinmeyen	Bradikardi, semptomatik hipotansiyon, vazokonstriksiyon, Raynaud fenomeni, hipoglisemi nöbetleri

Nonselektif beta blokerler, beta2-adrenerjik reseptör blokajı yaparak, bronkospazma ve hayatı tehdit edebilen hipoglisemiye neden olabilir. Düşük dozlarda, az miktarda beta2 etkinliğine sahip olan metoprolol veya atenolol gibi beta1 blokerlerin yan etkiyi en aza indirebileceği bildirilmiştir.<sup>13</sup> Kan-beyin bariyerini geçmeyen bir kardiyoselektif beta bloker olan atenololun İH'nin tedavisinde termoregülasyon

üzerinde olumsuz bir etki göstermediği saptanmıştır.<sup>20</sup> Atenololun İH tedavisinde en az propranolol kadar etkili olduğu ve daha az bronkospazm riski taşıdığı belirlenmiştir.<sup>21</sup> Nadolol ve atenolol gibi hidrofilik beta blokörlerin en azından propranolol olarak İH için etkili olabileceğini göstermektedir. Hidrofilleri nedeniyle merkezi sinir sistemi yan etkilerinin daha az olması beklenmektedir.<sup>6</sup>

**Tablo 4.** Topikal beta bloker tedavisinin yan etkileri<sup>18</sup>

Cilt üzerine uygulama	Nadiren pruritus, uyku bozukluğu
Göz üzerine yanlışlıkla uygulama	Apne, astım, bradikardi, baş dönmesi, disosiyatif davranış



Beta blokerlerin, kortikosteroidlerden veya imikimodtan daha az toksik olduğu yaygın olarak kabul edilmektedir.<sup>18</sup>

**Tablo 5.** Tedavinin kontrendikasyonları<sup>6</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Yeni doğan 0-4 haftalık bebek (hızlı büyüyen ve acil yaşamı tehdit eden İH haricinde)</li> <li>• Potansiyel ilaç etkileşimleri (kalsiyum kanal blokeri, diğer antihipertansifler, antiaritmikler, dijital glikozitler, nonsteroidal antiinflamatuvar ilaçlar, lipid düşürücü ilaçlar, fenobarbital, kortikosteroid)</li> <li>• Bronşial astım</li> <li>• 2.ve 3. derece atrioventriküler blok, hasta sinüs sendromu, bradikardi ve hipotansiyon (yaşa göre normalin alt sınırlarına göre referans değerler- 0-3 ay: kalp hızı 100/dk, kan basıncı 65/45mmHg, 3-6 ay: kalp hızı 90/dk, kan basıncı 70/50 mmHg, 6-12 ay: kalp hızı 80/dk, kan basıncı 80/55mmHg.)</li> <li>• Kalp yetmezliği, hipoglisemiye meyil, propranolol hipersensitivitesi, feokromasitoma, Raynaud sendromu</li> </ul>
---

### Tedavinin Dozu ve Süresi

Günümüze kadar bildirilen çalışmaların tedavi protokollerinde, özellikle beta bloker seçimi, tedavinin sıklığı ve süresi farklılık arz etmiştir. Vital bulgularının dikkatli bir şekilde izlenmesiyle, doğum ağırlıkları 1000 g'ın altında olan düşük doğum ağırlıklı bebeklerde propranolol İH için bile iyi bir tedavi seçeneği olabilir.<sup>22</sup>

**Standart Doz:** Literatürdeki en yaygın oral propranolol dozu 2 mg/kg/gün'dür. Etkinin 1mg/kg/gün dozunda az olduğu, 1.5 mg/kg/gün dozunda tedavi süresinin uzadığı gözlenmiştir. 1 ve 3 mg/kg/gün'ü karşılaştıran çalışmada, 3 mg/kg/gün'ün daha etkin olduğu tespit edilmiştir. Bu nedenle günlük propranolol dozu 2-3 mg/kg olarak verilmesinin uygun doz aralığı olduğu bildirilmektedir.<sup>23</sup> Çalışmalarda günlük total doz iki ya da üç eşit doza bölünerek uygulanmıştır.<sup>24</sup> Topikal timolol maleat %0.5 solüsyon veya jelin etkinliği,

topikal kortikosteroidlerden anlamlı derecede daha iyi olduğu, ancak timolol jelle karşı timolol solüsyonu ile tedavi edilen İH'ler arasında fark olmadığı bildirilmiştir. Timolol maleat % 0.5 jel veya solüsyonun, maksimum doz günlük 0.5 mg'ı geçmeyecek şekilde, lezyon üzerine ince tabaka halinde günde iki ya da üç kez uygulanması önerilir.<sup>25</sup>

**Tedavi Süresi ve İzlem:** Standart tedavi süresi 6 ay olarak düşünülse de 12 aya kadar veya daha uzun süre tedavinin devamı gerekli olabilmektedir. 6 aylık propranolol tedavisinden sonra relaps oranı yaklaşık %17-20 iken, 12 aylık tedavi sonrası daha düşük relaps oranı (%5) görülmüştür.<sup>23</sup> Oral propranololun aksine topikal beta blokerlerin agresif klinik izlemine gerek duyulmadan uygulanması güvenli görünmektedir.<sup>26</sup> İH'de tedavi algoritması ve İH'nin propranolol ile tedavisinde öneriler Tablo 6 ve 7'de verilmiştir.

**Tablo 6.** Kutanöz İH'de tedavi algoritması<sup>16</sup>

- **Komplike İH'de;** ilk olarak hemodinamik durum değerlendirilir. Hemodinamik durum stabil değilse kanama kontrolü için embolizasyon ve sonrasında cerrahi rezeksiyon yapılır. Hemodinamik durum stabil ise, komplikasyon riski yüksek kutanöz İH müdahale olmadan gerilemiyorsa propranolol verilir. Rezidüel lezyon kaldıysa, fibrofatty plak cerrahi olarak çıkarılır ya da skar, fibrofatty plak için fraksiyonel lazer ya da pulse boya lazer yapılır. Telenjektazi için pulse boya lazer yapılır. Dirençli lezyon varsa, perkutan ya da transarteriyel embolizasyon ve/veya cerrahi uygulanır.
- **Hepatik İH'de;** diffüz ya da multifokal intahepatik hemanjiyom (İHH) varsa, propranolol +/- steroid, +/- vinkristin verilir; cevap yoksa hepatik arter embolizasyonu ya da karaciğer transplantasyonu yapılır. Semptomlu fokal İHH veya arteriyovenöz şant +/- yüksek outputlu kalp yetmezliği varsa, hepatik arter embolizasyonu yapılır.
- **PHACE Sendromu'nda;** baş-boyun MR/MR anjiyografi + ekokardiyografi yapılır. Kardiyak anomali ya da serebral arteriyopati varsa kardiyoloji veya nöroloji konsültasyonu istenir. Kardiyak anomali yoksa propranolol verilir.
- **Ülsere İH'de;** topikal yara bakımı yapılır ve propranolol verilir. Yanıt yoksa pulse boya lazer yapılır. Gerekirse sonrasında transarteriyel ya da transkutanöz embolizasyon cerrahi uygulanır.
- **Havayolu İH'de;** otolaringoloji konsültasyonu + laringoskopi ya da bronkoskopi yapılır. Propranolol verilir. Yanıt yoksa embolizasyon +/- trakeostomi, lazer tedavisi uygulanır.

**Tablo 7.** İH'nin propranolol ile tedavisinde öneriler<sup>6,7,16,17</sup>

1. Yüksek komplikasyon riski (ülserasyon, vital fonksiyon bozukluğu, oküler tutulum, hava yolu obstrüksiyonu ve kalıcı şekil bozukluğu) bulunan ve tedavi gereksinimi olan infantların belirlenmesi.
2. Kardiyojenik şok, sinüs bradikardisi\*, hipotansiyon\*\*, 2. ve 3. derece kalp bloğu, bronşiyal astım ve propranolol hipersensitivitesinin tedaviden önce tespiti.
3. EKG ile bradikardi, kalp bloğu, uzun QT sendromu ve aritminin dışlanması.
4. Yaşı 2 aydan az, kilosunu 2000 g'dan az, yetersiz sosyal desteğe sahip bebek veya kardiyovasküler veya solunum sistemi veya kan şekeri bakımını etkileyen komorbidite olduğunda hastaneye yatırılmalıdır.
5. İH ile yapısal ve kalp kapak hastalığı birlikteliği bulunmadığından, ekokardiyografi gerekli değildir.
6. Propranolol'un 20 mg/5 ml şeklinde hazırlanması önerilir.
7. İlk hafta 1 mg/kg/gün'den başlayarak günlük doz 2 ya da 3'e bölünerek hedef doz hesaplanmalıdır.
8. Dozu arttırmak gerekirse, 0.5 mg/kg/gün artış yapılır. Artış öncesi ve 1-2 saat sonrasında kalp hızı ölçümleri takip edilir,\*\*\* daha sonra haftalık süreçte ilaç dozu 2-3 mg / kg'a kadar yükseltilir.
9. Tedaviye yanıt varsa proliferatif faz süresince 1 yaşına kadar ya da daha uzun süre propranolole devam edilmelidir.
10. Hipoglisemiden kaçınmak için bebeğin düzenli beslendiğinden emin olunmalıdır. Oral alımı sınırlayan bir hastalık geliştiğinde, hipoglisemiyi önlemek için propranolol geçici süre kesilmelidir.
11. Weezing durumunda propranolol geçici süre kesilmelidir.
12. Soğuk eller ve asemptomatik düşük diyastolik tansiyon gibi yan etkilere karşı doz ayarını değiştirmeyin. Kabusları en aza indirmek için 1700 saat sonra tedaviden kaçınmak veya dozu azaltmak gerekebilir.
13. Çocuklar aylık klinik değerlendirilir (artan vücut ağırlığına göre doz ayarlanması) ve resimlerle izlenir.
14. Ebeveynlere nüks riski hakkında bilgi verilmelidir.

\***Bradikardi:** 1 aylıktan küçük ya da 12 ay'ın üzerinde olanlarda kalp atım sayısı <70 atım/dk., 1-12 ay arası infantlarda <80 atım/dk.

\*\***Hipotansiyon:** sistolik kan basıncı; yeni doğanda <57mmHg, 6 aylıkta <85 mm/Hg, 12. ayda <88 mm/Hg.

\*\*\*Oral propranololun kalp ve kan basıncı üzerine etkisi en fazla oral alım sonrası 1-3 saatlerde pik yapar. Bu doz yanıtı özellikle ilk doz propranolol sonrası çok dramatiktir.

Amerikan Pediatri Akademisi Konsensus önerileri modifiye edilerek düzenlenmiştir.<sup>16</sup>

## Sonuç

İH tedavisinde, nonselektif beta bloker ajanlar 2008 yılından bu yana güvenle kullanılmaktadır. Tedavi proliferasyon evresinde ve erken dönemde verildiğinde

yanıt daha iyi olmaktadır. Propranolol, hemodinamik açıdan stabil İH tedavisinde birinci sırada tercih edilmesi önerilen FDA tarafından onay almış bir ilaçtır.<sup>3</sup> Küçük,

yüzeysel, lokalize, ülser ve kanamalı olmayan İH tedavisinde topikal timolol preparatları tercih edilebilir. Tedavi,

hemanjiyom büyümesinin proliferatif fazı boyunca veya daha fazla iyileşme sağlanıncaya kadar sürdürülmelidir.<sup>8</sup>

#### KAYNAKLAR

1. Darrow A, Greene AK, Mancini AJ, ET AL. Diagnosis and management of infantile hemangioma. *Pediatrics* 2015; 136: 1060-104.
2. <https://www.issva.org/UserFiles/file/Classification-2014-Final.pdf>
3. Grzesik P, Wu JK. Current perspectives on the optimal management of infantile hemangioma. *Pediatric Health Med Ther* 2017; 8: 107-16.
4. Cheng CE, Friedlander SF. Infantile hemangiomas, complications and treatments. *Semin Cutan Med Surg* 2016; 35: 108-16.
5. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselta E, et al. Prospective study of infantile hemangiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr* 2007; 150: 291-4.
6. Hoeger PH, Harper JI, Baselda E, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *Eur J Pediatr* 2015; 174: 855-65.
7. Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017; 390: 85-94.
8. Rotter A, de Oliveira ZNP. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol. *J Dtsch Dermatol Ges* 2017;15: 1185-90.
9. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile haemangiomas: insights into the molecular mechanisms of action. *British Journal of Dermatology* 2010; 163: 269-74.
10. Baselda Torres E, Bernabeu Wittel J, van Esso Arbolave DL, et al. Spanish consensus on infantile haemangioma. *An Pediatr* 2016; 85: 256-65.
11. Zimmermann AP, Wiegand S, Werner JA, et al. Propranolol therapy for infantile haemangiomas: review of the literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2010; 74: 338-42.
12. Adams DM, Ricci KW. Infantile Hemangiomas in the Head and Neck Region *Otolaryngol Clin North Am* 2018; 51: 77-87.
13. Ji Y, Chen S, Xu C, et al. The use of propranolol in the treatment of infantile haemangiomas: an update on potential mechanisms of action. *Br J Dermatol*. 2015; 172: 24-32.
14. Restrepo R, Palani R, Cervantes LF, et al. Hemangiomas revisited: the useful, the unusual and the new. Part 2: endangering hemangiomas and treatment. *Pediatr Radiol* 2011; 41: 905-15.
15. Lee KC, Bercovitch L. Update on infantile hemangiomas. *Semin Perinatol* 2013; 37: 49-58.
16. Menapace D, Mitkoy M, Towbin R, Hogeling M. The changing face of complicated infantile hemangioma treatment. *Pediatr Radiol* 2016; 46: 1494-506.
17. Pineda IF, Williams R, Laureano LO, et al. Cardiovascular drugs in the treatment of infantile hemangioma. *World J Cardiol* 2016; 8: 74-80.
18. Painter SL, Hildebrand GD. Review of topical beta blockers as treatment for infantile hemangiomas. *Survey of Ophthalmology* 2016; 61: 51-8.
19. Püttgen K, Lucky A, Adams D, et al. Topical timolol maleate treatment of infantile hemangiomas. *Pediatrics* 2016; 138: 1-9.
20. Burkey BW, Jacobs JA, Aziz H. Temperature instability in an infant treated with propranolol for infantile hemangioma. *J Pediatr Pharmacol Ther* 2017; 22: 124-7.



- 
21. Bayart CB, Tamburro JE, Vidimos AT, et al. Atenolol versus propranolol for treatment of infantile hemangiomas during the proliferative phase: a retrospective noninferiority study. *Pediatr Dermatol* 2017; 34: 413-21.
  22. Kado M, Shimizu A, Matsumura T, et al. Successful treatment of infantile hemangiomas with propranolol in low-birth-weight infants. *J Craniofac Surg* 2017; 28: 789-93.
  23. Li LL, Yan L, Luo MX, et al. Propranolol in the treatment of infantile hemangiomas: a meta-analysis in Chinese patients. *Pediatric Dermatology* 2015; 32: 210-4.
  24. Zheng L, Li Y. Effect of topical timolol on response rate and adverse events in infantile hemangioma: a meta-analysis. *Arch Dermatol Res* 2018 Jan 23. doi: 10.1007/s00403-018-1815-y. [Epub ahead of print].
  25. Chan H, McKay C, Adams S, et al. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics* 2013; 131:e1739-47.
  26. Ovadia SA, Landy DC, Cohen ER, et al. Local administration of  $\beta$ -blockers for infantile hemangiomas: a systematic review and meta-analysis. *Ann Plast Surg* 2015; 74: 256-62.