

# İnfantil Hemanjiomların Tedavisinde Güncel Yaklaşımlar

## Current Approach to The Treatment of Infantile Hemangioma

Aybüke Doğan<sup>1</sup> , Emine Ecem Aydoğan<sup>1</sup> , Hikmet Gülşah Tanyıldız<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

<sup>1</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Üniversitesi, İstanbul Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Çocuk Hematoloji Onkoloji Bilim Dalı, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: A.D. 0000-0001-5014-3737; E.E.A. 0000-0003-2081-9227; H.G.T. 0000-0002-0455-2078

**Atf/Citation:** Dogan A, Aydogan EE, Tanyildiz HG. İnfantil hemanjiomların tedavisinde güncel yaklaşımlar. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2023;23(1):89-94. <https://doi.org/10.26650/jchild.2023.878287>

### Öz

İnfantil hemanjiyom (İH), süt çocukluğu döneminin en sık görülen benign vasküler tümördür. Etyopatogenezi hakkında kesin bir bilgi olmamakla birlikte iki temel teoriden bahsedilebilir. Bu teorilerden en çok kabul göreni maternal hipoksik strese bağlı hipoksiyle indüklenen faktör 1 alpha (HIF1- $\alpha$ ) artışının VEGF, GLUT1 ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 düzeylerini arttırması ve bunun sonucunda endotelial hücre proliferasyonunun indüklenmesidir. İkinci teori ise plasental doku embolizasyonu nedeniyle ortaya çıkan endotelial hücre proliferasyonudur. Propranolol İH'nin güncel medikal tedavisinde birinci basamakta kullanılan bir non selektif beta adrenerjik reseptör blokeridir. Derlememizde propranololün etkinliği ve güvenilirliğini moleküler düzeyde yapılan araştırmaları da göz önünde bulundurarak güncel veriler ışığında sunmayı planladık.

**Anahtar Kelimeler:** İnfantil hemanjiom, propranolol, topikal timolol

### GİRİŞ

İnfantil hemanjiyom (İH), süt çocukluğu döneminin en sık görülen benign vasküler tümördür. Kız cinsiyet, ikiz doğum, prematürite, düşük doğum tartısı ve beyaz ırkta yüksek prevalanslı olmakla birlikte tahmini %4-5'lik bir insidansa sahiptir. Vücudun bütün bölgelerinde görülebildiği bilinen İH en sık baş-boyun bölgesinde görülür (Şekil 1). İkinci sıklıkta gövdede görülür (%25) ve bunu ekstremiteler (%15) izler. İnfantil hemanjiyom hayatın ilk birkaç haftasında ortaya çıkıp hızlı proliferasyon gösterir, 3 ile 5. aylar arasında maksimum büyüklüğüne ulaşır. İnvolüsyon fazıyla birlikte 4-5 yaşlarda çoğu lezyon herhangi bir komplikasyon meydana gelmeden kaybolur (Şekil 2). Etyopatogenezinde öne sürülen 2 teori bulunmaktadır. Birincisi ve daha çok kabul görmüş olanı maternal hipoksik stres sonucu hipoksiyle indüklenen faktör

### ABSTRACT

Infantile hemangioma (IH) is the most common benign vascular tumor of the infantile period. Although the etiopathology of IH is not well-known, two primary theories exist. The most accepted theory suggests that maternal hypoxic stress leads to the production of hypoxia inducible factor-1 alpha (HIF-1 $\alpha$ ), which leads to an increased production of vascular endothelial growth factor (VEGF), GLUT-1, and insulin-like growth factor-2, which induces endothelial cell proliferation. The second theory suggests that endothelial cell proliferation is induced by embolization of placental tissue. Propranolol is a nonselective beta-adrenergic receptor blocker which is used in current mainstay therapy for IH. In this review, we aimed to discuss the efficacy and safety of propranolol in light of current data, including studies at the molecular level.

**Keywords:** Infantile hemangioma, propranolol, topical timolol

1 alpha (HIF1- $\alpha$ ) artışı ile VEGF, GLUT1 ve insülin benzeri büyüme faktörü-2 düzeylerinin artması ve bunun sonucunda endotelial hücre proliferasyonunun indüklenmesidir. İkinci teori ise plasental doku embolizasyonu nedeniyle ortaya çıkan endotelial hücre proliferasyonudur (1-6,9,24).

Hemanjiyom gelişiminin anlaşılması amacıyla yapılan çalışmalarda NOTCH proteinlerinin (ör. NOTCH3) hemanjiyom kök hücrelerinin hemanjiyom endotel hücrelerine farklılaşmasını desteklediği gösterilmiştir. Ayrıca miRNA'ların da hemanjiyomun yaşam döngüsünü belirlediğine dair araştırmalar da bulunmaktadır. Bilindiği üzere miRNA'lar günümüzde çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilen ve proliferasyon, apoptoz gibi çeşitli biyolojik süreçlerde rol alan serum belirteçleridir. Artan hücre içi miR-206a seviyeleri, hemanjiyom endotel hücrelerinin proliferatif yeteneğini azaltır. miR-143

**Sorumlu Yazar/Corresponding Author:** Hikmet Gülşah Tanyıldız E-mail: oktay4910@yahoo.com

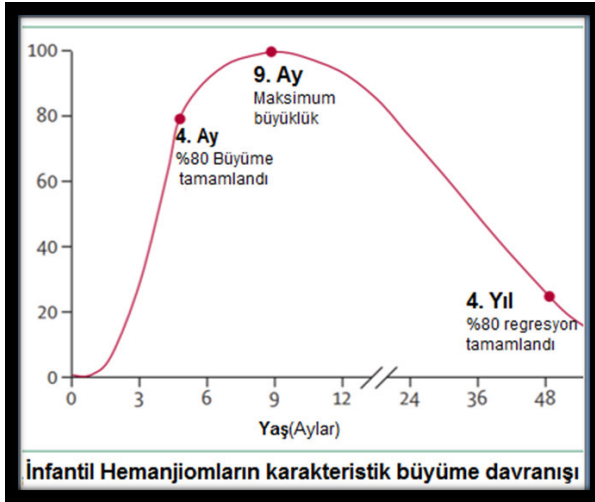
**Başvuru/Submitted:** 10.02.2021 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 17.03.2021 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 17.03.2021 • **Kabul/Accepted:** 13.07.2021 • **Published Online/Online Yayın:** 27.03.2023



This work is licensed under Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License



Şekil 1: XXXXXXXX XXXXX



Şekil 2: XXXXXXXX

seviyeleri büyümekte olan İH'lerde daha düşüktür, tersine involüsyona giden hemanjiyomlarda daha yoğun ekspres edilir (6).

miRNA'ların İH gelişimindeki rolünü gösteren başka bir çalışmada ise miR-125b düzeyleri hem hemanjiyom lezyonunun kendisinden hem de hemanjiomun periferindeki normal dokulardan izole edilerek incelenmiştir. İnfantil hemanjiyom dokusunda miR-125b seviyelerinin düşük olduğu gözlenmiş ve bunu da propranololün hemanjiyomun büyümesini apoptozu indüklenmesi neticesinde miR-125b seviyelerini artırarak gerçekleştirdiği şeklinde yorumlanmıştır (7).

İnfantil hemanjiyomlu hastaya tedavi yaklaşımında temel olarak "bekle ve gör" politikası izlenir. Ancak havayolu obstrüksiyonu, ülserasyon, enfeksiyon, ambliyopi, glokom, emme bozukluğu gibi fonksiyon kayıplarının görülmesi

durumunda tedavi verilmesi gerekmektedir. Geçmiş dönemde sistemik glukokortikoidler, glukokortikoid tedavisine dirençli lezyonlar için ise interferon alfa ve vinkristin gibi seçenekler komplike infantil hemanjiomların tedavisinin temelini oluşturuyordu. Medikal tedavi seçenekleri dışında komplike olmuş İH tedavisinde lazer ve cerrahi seçenekleri de tercih edilebilir. Bu tedavilerin etkinliği oldukça değişkendir ve küçük yaşta kullanımları ile ilgili yan etkiye bağlı güvenlik endişeleri söz konusu olabilir. Bu amaçla daha güvenli tedavi ajanları aranırken 2008 yılında Léauté-Labrèze ve ark.'nın yürüttüğü bir çalışmada obstrüktif kardiyomiyopatiye sahip bir infantta kullanılan oral propranolol tedavisinin tesadüfi olarak eş zamanlı hemanjiom lezyonunda da gerilemeye yol açtığı gözlenmiştir. Bunun üzerine propranololün tedavide kullanımına yönelik araştırmalar yoğunlaşmıştır. 2014 yılında ilk kez propranolol İH'de kullanılmak üzere FDA tarafından onaylanmıştır (8).

Propranolol sentetik, non selektif beta adrenerjik blokerdir.  $\beta$ -1 ve  $\beta$ -2 adrenerjik reseptörleri bloke eder. Kalp atım hızı ve kan basıncını artırır. Propranololün infantil hemanjiyomlar üzerine olan etkisi tam olarak çözümlenmemiştir. Ancak kısa, orta ve uzun dönemde nasıl etki ettiği ile ilgili bilimsel açıklamalar bulunmaktadır. Kısa dönem etkide, propranololün ilk 3 gününde endotelial hücrelerdeki beta-2 adrenerjik reseptörler antagonist etkiyle vazokonstriksiyona uğrar, bunun sonucunda lezyonun renginde solma gözlenir. Eş zamanlı olarak vazodilatatör etkisi olan nitrik oksit miktarındaki azalmayla birlikte de lezyonda yumuşama meydana gelir. İlacın orta dönem etkileri ise anjiyogenez inhibisyonu ile gerçekleşir. Proanjiyogenik faktörler olan VEGF, b-FGF, MMP-2, MMP-9 seviyelerinde azalma ile birlikte lezyonun boyutlarında küçülme ve renginde solma meydana gelir. Uzun dönemde karşılaşılan etkileri ise endotelial hücrelerde apoptozun indüksiyonuna bağlı olarak gözlenir (6).

## YÖNTEM

PubMed üzerinden Medline veritabanındaki “randomize kontrollü” ve “metaanaliz” çalışmaları öncelikli olmak üzere güncel makaleler “infantile hemangioma, propranolol” anahtar kelimeleri ile taranarak seçilmiştir.

## TARTIŞMA

İnfantil hemanjiyomda lokalize, komplike olmamış ve kozmetik açıdan sorun yaratmayan lezyonlarda “bekle ve gör” yaklaşımı tercih edilir. Vakaların %12’sinde ise komplike İH geliştiği bilinmektedir. Bu doğrultuda bakacak olursak günümüzde tedavi gereken İH’lerde ilk seçenek olarak tercih edilen propranololün etkinliği ve güvenilirliğini diğer tedavi seçenekleriyle de karşılaştırılarak sorgulamak önemlidir (8,9).

Kim Kal ve ark. 34 hasta ile yaptıkları randomize kontrollü bir çalışmada oral propranolol (%94) tedavisinin en az steroidler (%91) kadar İH tedavisinde etkili olduğunu göstermişlerdir. Tedavi yanıtını değerlendirmek için de oldukça objektif bir yöntem olan MR ile lezyonların boyutları ölçülmüştür (10).

Propranololün birinci basamak tedavide oldukça güçlü olduğunu destekleyen en geniş kapsamlı metaanaliz çalışması ise toplam 324 İH hastasını içermektedir. Bu çalışmada da sonuç olarak propranololün anatomik lokalizasyon gözetimsizin (perioküler, trakea, hepatik) diğer tedavi seçenekleriyle (vinkristin, steroidler, lazer) karşılaştırıldığında oldukça etkin bir tedavi olduğu gösterilmiştir (11).

Léauté-Labrèz ve ark. 512 infantil hemanjiomlu hastayla yürüttüğü çok merkezli, çift kör randomize kontrollü çalışmada etkin tedavi doz ve tedavi süresini araştırmışlardır. Elli beş kişilik plasebo grubunun sırasıyla 1 mg/kg (3 ay), 1 mg/kg (6 ay), 3 mg/kg (3 ay), 3 mg/kg (6 ay) tedavi uygulanan 4 homojen grupta kıyaslandığı çalışmada sonuç olarak propranolol ile 3 mg/kg 6 aylık tedavinin (%60), plaseboya (%4) kıyasla önemli ölçüde daha yüksek bir başarı oranına sahip olduğu gösterilmiştir (12).

Literatürde propranolol tedavisinin sonuçlarıyla ilgili birçok çalışma bulunmaktadır. Oldukça güvenilir olmasına karşın birtakım yan etkilere de sahip olduğu gösterilmiştir.

Ji Y. Chen ve ark. 1260 çocuk üzerinde propranololün yan etkilerini gözlemledikleri çalışmada en sık görülen etkinin uyku bozukluğu olduğu gösterilmiştir. Bu durumun propranololün lipofilik özelliğinden kaynaklandığını belirtmişlerdir. Tolere edilmesi güç yan etkilerin ise en fazla düşük vücut ağırlığında ve küçük yaşta ortaya çıktığı gözlemlenmiştir. Giovanna Stringari ve ark.’nın yaptığı başka bir çalışmada ise ciddi yan etkilerle karşılaşmamış, sadece 1 hastada propranololün indüklediği hipoglisemiye bağlı nöbet görülmüştür (13,14).

Amerikan Pediatri Akademisi’nin raporlarında propranolol tedavisine başlamadan önce klinisyenlere uyarı niteliğinde birtakım önerilerde bulunulmuştur. Tedavi öncesi kardiyovasküler ve pulmoner sistemler öykü ve fizik muayene ile gözden geçirilmelidir. Öyküde dispne, taşipne, wheezing,

diaforez, ailede kardiyak üfürüm veya kalp bloğu varlığı sorgulanmalıdır. Ayrıca kan basıncı ölçümü, kalp atım hızı sayımı not edilmelidir. Hastaya ait anormal klinik bulgular olmadığı sürece EKG değerlendirmesinin tedavi öncesi rutin yapılması önerilmemiştir. Benzer şekilde Christine Léauté-Labrèze ve ark. oral propranolol tedavisinin güvenilirliği ile ilgili yayımladıkları sistematik derlemede EKG ve EKO’nun sadece kardiyak patolojisi olanlarda yapılması, kalp atım hızı ve kan basıncının ise ilk 1-3 gün boyunca ve doz arttırımı yapılırken monitörize edilmesi gerektiği önerilmiştir. Ayrıca 3 aydan küçük yaşta hastalarda açlık kan şekeri takibi ile birlikte ebeveyn eğitiminin öneminin altı çizilmiştir (15,16).

Etyopatogeneizde önemli olan miRNA’lar İH tekrarlama riskini göstermesi açısından da önemli olabilir. On sekiz tekrarlayan hemanjiyomlu hastaya 2mg/kg/gün’den verilen propranolol tedavisi öncesi ve sonrası serum örnekleri kıyaslandığında hsa-miR-486-3p, hsa-miR-134-5p içeren 14 tane miRNA’nın upregüle olduğu, hsa-miR-122-3p\_R-1, hsa-miR-1307-5p içeren 8 tane miRNA’nın downregüle olduğu görülmüştür. Bu miRNA’lara sahip hastalarda tekrarlama olasılığı daha sık olmakla birlikte daha fazla çalışmaya ihtiyaç olduğu bir gerçektir. Ayrıca güncel pratikte İH’lerin tekrarlama riskini belirlemek için kullanımı zor ve pahalı bir yöntemdir (Tablo 1) (17).

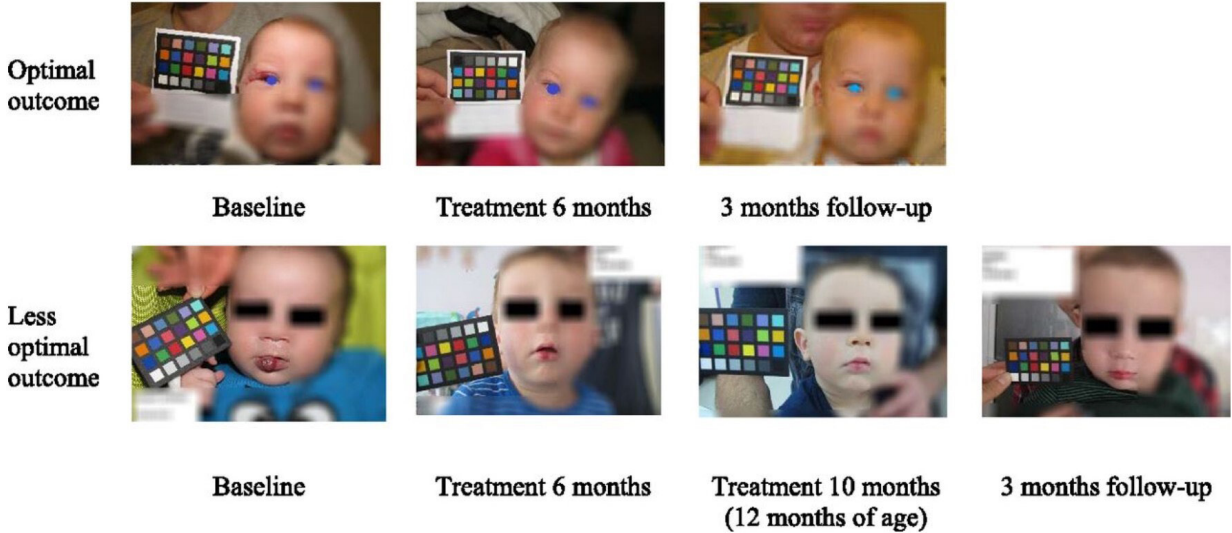
Propranololün zamanlama süreci ile ilgili literatürde 578 infantın retrospektif olarak yaşlarına göre 3 gruba ayrıldığı çalışmada; Birinci grup 2 aydan küçük hastalar, ikinci grup 2-8 ay arasında olanlar ve üçüncü grup 8-12 ay arasında olanlar şeklinde oluşturulmuştur. Birinci gruptakilere 1mg/kg/gün, ikinci ve üçüncü grupta olan hastalara ise 2mg/kg/gün propranolol tedavisi verilmiştir. Başarı oranı birinci grupta %98,1 iken diğer gruplarda sırasıyla %93,2 ve %73.7 olmuştur. Bu sonuçlara göre tedaviye erken başlanıldığında ilacın dozu daha düşük olacağı için yan etkiyle karşılaşma olasılığı azalacak ve tedavideki başarı oranı daha yüksek olacaktır (18).

Yüksek riskli grupta (yaşamı tehdit edebilme potansiyeli olan larenks hemanjiyomları, fonksiyonel etkilenme riski taşıyan periorbital, nasal, labial hemanjiyomlar, kozmetik sekel bırakma riski olan hemanjiyomlar) tedavi etkinliği ile ilgili Eulalia Baselga ve ark. 2018 yılında çok merkezli çalışmada hastalara önce 6 ay tedavi verilmiştir. İlk 6 ay tedavi verildiğinde başarı oranı %76 olup bu süre içerisinde tedavi yanıtı tam olmayanlarda süre 12 aya uzatıldığında, yanıt vermeyenlerin %47’sinde başarıya ulaşılmıştır (Şekil 3) (19).

İnfantil hemangiom tedavisindeki önemli sorunlardan biri de lezyonların tekrarlama riskidir. Bu sorun hastaların neredeyse %25’inde karşımıza çıkmaktadır. Bunu engellemek için tedavide kullanılan propranololün dozu kademeli olarak azaltılmaya gidilmelidir. Bilinmektedir ki propranololün dozu kademeli olarak kesildiğinde tekrarlama olasılığı oldukça azalmaktadır. Giovanni Frongia ve ark. altını çizdiği önemli nokta özellikle yüz bölgesindeki tekrarlamalardır. Bunun önüne geçmek için hastalara yüksek dozda ve daha uzun süreli tedavi verilebilir. Bu verilerden hareketle yüz bölgesinde hemanjiyomların oral

**Tablo 1: Tekrarlayan hemanjiyomlu hastalarda değişken derecede eksprese olan miRNA'lar**

miR_ismi	Up/down	Değişiklik katsayısı	log2 (değişiklik_katsayısı)	p değeri	Grup 1	Grup 2
hsa-miR-122-3p_R-1	Down	2,14	- 1. 10	1.01E-02	88	41
hsa-miR-122-5p_R-1	Down	2,00	-1,00	3.25E-02	4.368	2.181
mmu-miR-370-3p	Down	1,80	-0,85	3.98E-03	27	15
aca-let-7b-5p_R+3	Up	1,79	0,84	3.25E -02	42	75
hsa-miR-483-3p_L-1R+2	Down	1,78	-0,83	4.00E -02	870	488
hsa-let-7c-5p_1SS17AG	Up	1,60	0,68	1.84E -02	922	1,473
hsa-miR-758-3p_R-1	Down	1,56	-0,64	1.32E-02	36	23
hsa-miR-494-3p_R+1	Down	1,53	- 0.61	2.20E-02	52	34
hsa-miR-323a-3p	Down	1,48	- 0.57	1.21E-02	56	38
hsa-miR-486-3p	Up	1,46	0,55	4.06E-02	56	82
hsa-miR-1307-5p	Down	1,46	- 0.54	1.05E-02	152	104
aca-miR-144-5p	Up	1,43	0,52	4.61E-02	155	222
hsa-miR-134-5p	Down	1,42	- 0.51	6.55E-03	52	37
hsa-miR-193b-3p_1sslOTA	Down	1,38	- 0.46	2.16E-02	99	72
hsa-let-7a-5p_1 ss19AG	Up	1,37	0,46	1.99E-02	241	331
hsa-miR-103a-3p_R-3	Up	1,37	0,45	4.38E - 02	1.030	1.409
hsa-miR-409-3p	Down	1,36	- 0.45	3.74E-02	178	130
hsa-let-7a-5p	Up	1,34	0,42	1.24E-02	2.538	3.403
cgr-miR-326_R+1	Down	1,33	-0,41	4.67E-02	42	31
hsa-miR-140-5p	Down	1,30	-0,38	5.74E-03	636	489
hsa-miR-181a-3p_2ss5TC16TC	Down	1,28	-0,35	3.62E-02	24	19
hsa-miR-98-5p	Up	1,27	0,35	8.74E-03	202	257

**Şekil 3: XXXXXXXX XXXXX**

propranolol tedavisi sonrasında daha erken ve sık nüksettiği söylenebilir. Bu nedenle yüz bölgesindeki hemanjiyomlarda ikinci bir propranolol tedavi döngüsü endike olabileceğinden bu hastaların daha yakından izlenmesi gerekir (20,21).

Propranololün kullanımının PHACE sendromunda da yeri olduğuna dair literatürler bulunmaktadır. Rachael Hagen ve ark.

tarafından PHACE sendromuna sahip hastalarda propranolol kullanımı incelenmiştir. Beyin arka çukuru malformasyonları, geniş hemanjiyomlar, kardiyak anomaliler, göz anomalileri ile karakterize olan PHACE sendromunda ilk başlarda propranololün beta adrenerjik bloker olması nedeniyle yaratacağı inme riski nedeniyle kullanımına dair çekinceler bulunmaktaydı. Günümüzde ise tam tersi olarak beyin



perfüzyonunda bozulma ve MSS hasarını önlemek amacıyla düşük dozda ve yavaş ilerleme prensibiyle propranololün verilmesi önerilmektedir (Şekil 4) (1).



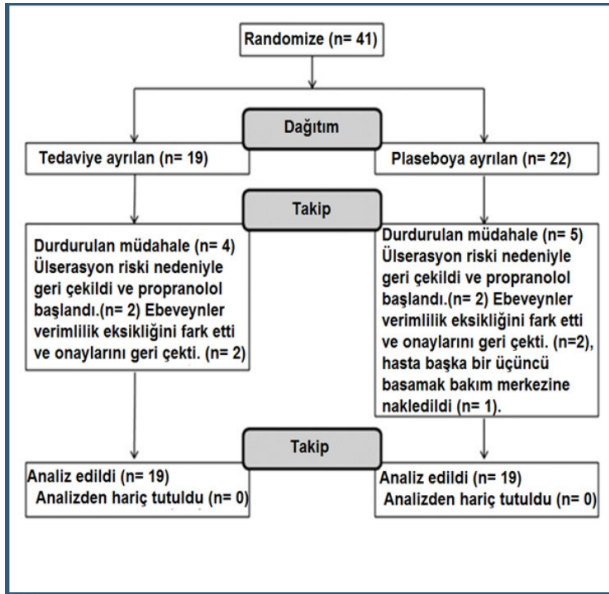
Şekil 4: XXXXXXXX

Çalışmada 22 hasta plasebo 19 hasta ise topikal tedavi almıştır. Sonuçta küçük ve yüzeysel hemanjiomlarda kullanılabilir etkin ve güvenilir bir tercih olduğu gösterilmiştir (Şekil 5). Bir metaanaliz çalışmasında da tekli topikal timolol tedavisinde yan etkiler oldukça az görülmüştür. Kombine tedavi (oral propraol ve topikal timolol) ile tek başına timolol kıyaslandığında kombine tedavide başarı oranı daha yüksektir (22,23).

## SONUÇ

İnfantil hemanjiom süt çocukluğu döneminde en sık karşılaşılan selim vasküler tümördür. Tedavi endikasyonu bulunan vakalarda diğer tedavi seçeneklerinin yan etkilerinin sıklığı göz önünde bulundurulduğunda, ilk seçenek olarak propranololün güvenli ve etkin bir tedavi aracı olduğu güncel literatürde oldukça güçlü verilerle desteklenmiştir. Klinisyenlerin tedavi yaklaşımında yan etkiler, riskli hasta grupları ve lokal tedavi gereken vakalarda güncel verileri göz önünde bulularak hareket etmeleri gerekmektedir. Etyopatogenez ve tekrarlayan vakalarda moleküler düzeydeki araştırmalar yol gösterici olacaktır.

**Teşekkür:** Kübra Özcan, Rabia Özen, Fatıma Nilay Dedeoğlu, Emre Yaman ve Zeynep Bilge Kozanoğlu'na katkıları için teşekkür ederiz.



Şekil 5: XXXXXXXX XXXXX

Sistemik propranolol tedavisinin etkinliğinin ortaya konması topikal tedavi ajanları üzerine araştırmaları yoğunlaştırmıştır. Lokal tedavi seçenekleri ile ilgili olarak Hsien Chan ve ark. yürüttüğü randomize kontrollü çalışmada yüzeysel hemanjiyoma sahip 41 hasta günde maksimum 0.5mg doz topikal timolol maleat %0,5 jel kullanımı ile izlenmiştir. Topikal tedavi uygulanabilmesi için lezyonun küçük ve yüzeysel olması, ülser olmaması, mukoza yerleşimli olmaması gereklidir.



FIGURE 4. Clinical photos of six at baseline (left), 12 weeks (middle), and 24 weeks (right) after commencement of placebo or treatment. A, subject no. 151 (treatment); B, subject no. 104 (treatment); C, subject no. 111 (treatment); D, subject no. 202 (placebo); E, subject no. 120 (placebo); F, subject no. 102 (placebo).

**Hakem Değerlendirmesi:** Dış bağımsız.

**Yazar Katkıları:** Çalışma Konsepti/Tasarım- A.D., E.E.A., H.G.T.; Veri Toplama- A.D., E.E.A., H.G.T.; Veri Analizi/Yorumlama- A.D., E.E.A., H.G.T.; Yazı Taslağı- A.D., E.E.A., H.G.T. ; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- A.D., E.E.A., H.G.T.; Son Onay ve Sorumluluk- A.D., E.E.A., H.G.T.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

**Finansal Destek:** Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

**Peer Review:** Externally peer-reviewed.

**Author Contributions:** Conception/Design of Study- A.D., E.E.A., H.G.T.; Data Acquisition- A.D., E.E.A., H.G.T.; Data Analysis/Interpretation- A.D., E.E.A., H.G.T.; Drafting Manuscript- A.D., E.E.A., H.G.T.; Critical Revision of Manuscript- A.D., E.E.A., H.G.T.; Final Approval and Accountability- A.D., E.E.A., H.G.T.

**Conflict of Interest:** Authors declared no conflict of interest.

**Financial Disclosure:** Authors declared no financial support.

#### KAYNAKLAR/REFERENCES

1. Metry D. Infantile hemangiomas: Epidemiology, pathogenesis, clinical features, and complications. In: UpToDate, Moise L Levy (Ed), Rosamaria Corona (Ed), 2020 UpToDate
2. Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017; 1;390(10089):85-94.
3. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res* 2017;3;109(11):809-815.
4. Karakuş Y, Savran B, Dibeklioğlu S, Adıgüzel Ü, Öztürk T, Kaçar, H. Our complicated hemangiomas cases and propranolol therapy. *Pamukkale Medical Journal* 2016;9;23-27.
5. 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;143(1):e20183475.
6. Hagen R, Ghareeb E, Jalali O, Zinn Z. Infantile hemangiomas: what have we learned from propranolol? *Curr Opin Pediatr* 2018;30(4):499-504.
7. Huang J, Jiang D, Zhao S, Wang A. Propranolol suppresses infantile hemangioma cell proliferation and promotes apoptosis by upregulating miR-125b expression. *Anticancer Drugs* 2019;30(5):501-507.
8. Tanner JL, Dechert MP, Frieden IJ. Growing up with a facial hemangioma: parent and child coping and adaptation. *Pediatrics* 1998;101(3 Pt 1):446-52.
9. Léauté-Labrèze C, Harper JJ, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *Lancet* 2017;1;390(10089):85-94.
10. Kim KH, Choi TH, Choi Y, Park YW, Hong KY, Kim DY. et al. Comparison of Efficacy and Safety Between Propranolol and Steroid for Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Dermatol* 2017;1;153(6):529-536.
11. Chinnadurai S, Fannesbeck C, Snyder KM, Sathe NA, Morad A, Likis FE, et al. Pharmacologic Interventions for Infantile Hemangioma: A Meta-analysis. *Pediatrics* 2016; 137(2):e20153896.
12. 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. *N Engl J Med* 2015; 19;372(8):735-46.
13. Ji Y, Chen S, Wang Q, Xiang B, Xu Z, Zhong L. et al. Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: frequency, risk factors and management. *Sci Rep* 2018; 9;8(1):4264.
14. Stringari G, Barbato G, Zanzucchi M, Marchesi M, Cerasoli G, Tchana B, et al. Propranolol treatment for infantile hemangioma: a case series of sixty-two patients. *Pediatr Med Chir* 2016;27;38(2):113.
15. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, Haggstrom A, Bauman NM, Chiu YE, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. *Pediatrics* 2013;131(1):128-40.
16. Léauté-Labrèze C, Boccaro O, Degrugillier-Chopin C, Mazereeuw-Hautier J, Prey S, Lebbé G, et al. Safety of Oral Propranolol for the Treatment of Infantile Hemangioma: A Systematic Review. *Pediatrics* 2016;138(4):e20160353.
17. Chang L, Lv D, Yu Z, Ma G, Ying H, Qiu Y, et al. Infantile hemangioma: factors causing recurrence after propranolol treatment. *Pediatr Res* 2018;83(1-1):175-182.
18. Zhang L, Wu HW, Yuan W, Zheng JW. Propranolol therapy for infantile hemangioma: our experience. *Drug Des Devel Ther* 2017;8;11:1401-1408.
19. Baselga E, Dembowska-Baginska B, Przewratil P, González-Enseñat MA, Wyrzykowski D, Torreló A, et al. Efficacy of Propranolol Between 6 and 12 Months of Age in High-Risk Infantile Hemangioma. *Pediatrics* 2018;142(3):e20173866.
20. Ji Y, Chen S, Wang Q, Xiang B, Xu Z, Zhong L, et al. Intolerable side effects during propranolol therapy for infantile hemangioma: frequency, risk factors and management. *Sci Rep* 2018;9;8(1):4264.
21. Frongia G, Byeon JO, Mehrabi A, Günther P. Recurrence rate of infantile hemangioma after oral propranolol therapy. *Eur J Pediatr* 2021;180(2):585-590.
22. Chan H, McKay C, Adams S, Wargon O. RCT of timolol maleate gel for superficial infantile hemangiomas in 5- to 24-week-olds. *Pediatrics* 2013;131(6):e1739-47.
23. Qiao J, Lin J, Zhang D, Li J, Chen C, Yu H, et al. Efficacy of Combined Topical Timolol and Oral Propranolol for Treating Infantile Hemangioma: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Pharmacol* 2020;8;11:554847.
24. İstanbul Üniversitesi İstanbul Tıp Fakültesi Çocuk Hematoloji ve Onkoloji Bilim Dalı Arşivi.