

İnfanfil Hemanjiomlarda Propranolol Tedavisi: Tek Merkez Deneyimi

Propranolol Treatment in Infantile Hemangiomas: A Single Center Experience

Şeyma Karatekin¹ , Ali Ayçiçek² , Müge Gündoğdu³ , Hüseyin Aldemir⁴ 

¹Samsun Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye

²Başakşehir Çam ve Sakura Şehir Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji, İstanbul, Türkiye

³Memorial Bahçelievler Hastanesi, Çocuk Hematoloji Onkoloji, İstanbul, Türkiye

⁴İstanbul S.B.Ü. Kanuni Sultan Süleyman E.A.H., Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Ş.K. 0000-0003-3766-2617; A.A. 0000-0001-8951-4750; M.G. 0000-0002-4640-6159; H.A. 0000-0003-4366-5494

Atf/Citation: Karatekin S, Ayçiçek A, Gündoğdu M, Aldemir H. İnfantil hemanjiomlarda propranolol tedavisi: Tek merkez deneyimi. Çocuk Dergisi - Journal of Child 2023;23(1):84-88. <https://doi.org/10.26650/jchild.2023.1116362>

Öz

Amaç: İnfantil hemanjiom (İH), infantların en sık benign vasküler tümördür. Çoğu İH kendiliğinden gerilemesine rağmen, komplike İH'lar tedavi gerektirir. Günümüzde, propranolol İH yönetiminde birinci basamak tedavi olmuştur. Hastanede yatırılarak propranolol tedavisi başlanan olguları, tedavi sürecinde yapılması / yapılmaması gerekenleri, tedavi etkinliği ve güvenilirliğini güncel literatür eşliğinde değerlendirmeyi amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Haziran 2012 - Aralık 2015 tarihlerinde İH nedeniyle hastanede yatırılarak propranolol tedavisi başlanmış 48 olgu retrospektif olarak değerlendirildi. Olgular tedavi öncesi laboratuvar tetkikleri, kardiyolojik değerlendirme, görüntüleme yöntemleri, yaş, cins, hemanjiom yeri, tedavi endikasyonu, yan etki ve tedavi etkinliği açısından incelendi.

Bulgular: Kırk sekiz olgunun (K:32, E:16), tedaviye başlama yaşı median 6 ay (2-146 ay) olup, olguların %30'u prematüre doğum öyküsüne sahipti. Tedavi öncesinde transfontanel USG yapılan 42 hastanın 38'inde (%90) patoloji saptanmadı. Hastalardan birinde corpus kallosum agenezisi, bir hastada hidrosefali, bir hastada koroid pleksus kisti saptandı. Batın USG ile değerlendirilen 47 hastadan 42'sinde (%89) sonuçlar normaldi, bir hastada renal agenezi, 4 hastada (%9) karaciğerde hemanjiom mevcuttu.

Tedavi endikasyonu sırasıyla hızlı büyüme (%44), ülsere hemanjiom (%29) ve dev hemanjiomdu (%27). Ortalama tedavi süresi 15.3(±7.9) ay bulundu. Dev hemanjiomlardaki tedavi süresi, diğer endikasyonlardaki tedavi sürelerinden uzundu (p<0,05). Klinik değerlendirmeye göre hastaların %88'sinde propranolol tedavisi etkili bulundu. Hayati tehdit eden bir yan etki görülmedi. Hastalardan 2'sinde bradikardi ve disritmi tespit edildi, ancak spontan düzeldiği için tedaviye devam edildi.

Sonuç: Propranolol tedavisi infantil hemanjiom tedavisinde etkili ve güvenilir bulunmuştur. Araştırmamız, fizik muayenesi normal olan, anamnezinde herhangi bir risk tespit edilemeyen hastalarda tedavi öncesi rutin EKG, EKO değerlendirmesinin ve tedavinin yatırılarak gözetim altında başlanmasının mutlak gerekli olmadığını düşündürmektedir.

Anahtar Kelimeler: Hemanjiom, bebek, propranolol, yan etkiler

ABSTRACT

Objective: Infantile hemangioma (IH) is the most common benign vascular tumor in infants. Although most IHs regress spontaneously, complicated IHs require treatment. Currently, propranolol has become the first-line therapy for managing IH. This study aims to evaluate patients who've been hospitalized and started propranolol treatment in order to assess how to follow the treatment process as well as the effectiveness and safety of the treatment in light of the current literature.

Materials and Methods: 48 patients who were hospitalized for IH and started propranolol treatment between June 2012 and December 2015 were evaluated retrospectively. The cases were examined in terms of pre-treatment laboratory tests, cardiological evaluation, imaging methods, age, gender, hemangioma location, treatment indication, side effects and treatment efficacy.

Results: The mean age of starting treatment was 6 months (range=2-146 months) in the total of 48 cases ($n_{female}=32, n_{male}=16$), with 30% of the cases having a history of preterm delivery. No pathology was detected in 38 (90%) of the 42 patients who'd been assessed using cranial USG before treatment. Corpus callosum agenezis was detected in one patient, hydrocephalus in one patient, and choroid plexus cyst in one patient. Abdominal ultrasonography were normal in 89% of the 47 assessed patients, renal agenezis was found in one patient, and hepatic hemangiomas were detected in four patients (9%).

Indications for treatment were rapid growth (44%), ulcerated hemangioma (29%), and giant hemangioma (27%). Mean duration of treatment was 15.3±7.9 months. Duration of treatment in giant hemangiomas was significantly longer compared to the other indications (p<0.05). According to clinical evaluation, propranolol treatment was found to be effective in 88% of patients. No life-threatening side effects were observed. Bradycardia and arrhythmia were detected in two patients, but treatment was continued as they resolved spontaneously.

Conclusion: Propranolol treatment was found to be effective and safe for treating infantile hemangioma. In patients with a normal physical examination and no risk regarding anamnesis, initiating treatment under surveillance at hospital and evaluating routine ECG and ECO before treatment might not be absolutely necessary.

Keywords: Hemangioma, infant, propranolol, side effects

Sorumlu Yazar/Corresponding Author: Şeyma Karatekin E-mail: s.murtezaoglu@hotmail.com

Başvuru/Submitted: 18.05.2022 • **Revizyon Talebi/Revision Requested:** 13.12.2022 • **Son Revizyon/Last Revision Received:** 19.12.2022 • **Kabul/Accepted:** 19.12.2022 • **Published Online/Online Yayın:** 27.03.2023



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

GİRİŞ

İnfantil hemanjiomlar (İH), çocukluk çağıının en sık görülen selim vasküler tümörleridir (1). Prevelansı %4-5 olarak bildirilirken; kız cinsiyette ve prematürelde daha yüksek oranlarda görülmüştür (1).

İnfantil hemanjiomlar proliferasyon ve involüsyon olmak üzere iki evrede gelişim gösterirler. Doğumdan birkaç hafta sonra proliferasyon fazıyla belirginleşmeye başlayan lezyonlar, bu fazı bir yaşında tamamlayarak maksimum boyuta ulaşmış olur. Ardından involüsyon evresi başlar ve genellikle 4 yaşında lezyonlar geriler (1). Ancak olguların yaklaşık %5-10'unda; hemanjiomun ülsere ve/veya enfekte olması, şekil bozukluğuna ve kozmetik sorunlara yol açması, hayatı tehdit eden durumların gelişebileceği olması (havayolu obstrüksiyonu, ciddi kalp yetmezliği) nedeniyle tedavi edilmesi gerekir (1,2).

İlk kez 2008 yılında hipertrofik kardiyomyopati bir hastada; propranolol kullanılırken hastanın hemanjiomunun gerilediği farkedilmiştir (3). Bunun üzerine İH'larda bir non selektif beta bloker olan propranolol tedavisi kullanılmaya başlanmıştır. Günümüzde tedavi gereken İH' larda birinci basamak tedavi oral propranolol iken, yüzeysel hemanjiomlarda lokal timolol, özel durumlarda ise cerrahi ya da lazer tedavi gibi alternatifler de bulunmaktadır (2, 4).

Çalışmamızda infantil hemanjiom tanısı ile propranolol tedavisi alan hastalarda tedavi etkinliği, güvenilirliği, yan etkileri, tedavi öncesi yapılan tetkiklerin güncel literatür eşliğinde değerlendirilmesi amaçlandı. Yapılan çalışmalar propranololun tedavide etkili ve güvenilir olduğunu göstermiştir (5,6). Hipoglisemi, bradikardi, bronkospazm ve hipotansiyon propranololun bilinen nadir yan etkileridir. Bu yan etkiler plasebo ile karşılaştırıldığında anlamlı fark bulunmamıştır (7). Bazı çalışmalarda tedaviye başlamadan önce ayrıntılı anamnez ve fizik muayeneye ek olarak rutin laboratuvar ve görüntüleme tetkikleri yapılmıştır. Bunların tüm hastalara uygulanmasının gerekliliği hususunda yeterli veri bulunmamaktadır (4).

YÖNTEM

İstanbul Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi süt çocuğu ve çocuk hematoloji onkoloji polikliniklerine Haziran 2012 – Aralık 2015 tarihleri arasında başvuran ve infantil hemanjiom tanısı ile yatırılarak propranolol tedavisi verilen hastalar çalışmaya alındı. Tedavi alan 50 hastanın 2'si kavernoöz hemanjioma eşlik eden Kasabach Merritt Sendromu olması nedeniyle çalışma dışı bırakıldı. Kalan 48 hastanın retrospektif olarak demografik özellikleri, tedavi öncesi yapılan tetkikleri, tedavi etkinliği ve yan etkileri dosya kayıtlarından incelendi. Propranolol tedavisi alan ve yaş aralığı 2 ay-146 ay arasında değişen 48 hastanın 12'sinde (%25) tedavinin ne kadar devam ettiği kayıtlardan saptanamadı.

Hastaların ebeveynlerinden propranolol kullanımının kontrendike olabileceği astım, reaktif hava yolu, kalp hastalığı, periferik damar hastalığı, diyabet vb. durumlar için ayrıntılı anamnez alındı. Tedavi öncesi hemogram, PZ, aPTZ, D-dimer, TSH, ft4, kranial ve batin USG yapıldı. Tedavi öncesi lezyonların

fizik muayene boyutları kaydedildi. Lezyon boyutu 5 cm üzerinde olanlar dev hemanjiom olarak adlandırıldı. Hastaların sistemik muayeneleri yapıp EKG ve EKO ile ayrıntılı kardiyak değerlendirme için çocuk kardiyoloji polikliniğine yönlendirildi.

Tedavi için herhangi bir kontrendikasyonu bulunmayan hastalar servise yatırılarak 2 mg/kg/gün peroral propranolol tedavisi başlandı ve 72 saat süreyle yan etkiler açısından takip edildi. Kan şekeri, nabızı ve kan basıncı ölçülerek dosyaya kaydedildi. 72 saat gözlem sonrası, aileler olası yan etkiler açısından uyarılarak, çocuk hematoloji onkoloji poliklinik takiplerine gelmek üzere taburcu edildi.

Poliklinik takiplerine düzenli şekilde gelen 34 hastada lezyon boyutu, rengi ve kıvamı değerlendirilerek fizik muayene ile klinik olarak tedavi cevabı belirlendi. İlaç yan etkisi olabileceğinden kan basıncı ölçüldü.

İstenilen regresyon sağlanan olgularda tedavi kademeli olarak azaltılıp kesildi. Tedavisi biten hastaların hemanjiom boyutlarında progresyon açısından 6 ay poliklinik takiplerine devam edildi.

Araştırma Helsinki Deklarasyonu'na uygun olarak yürütüldü. Hasta ebeveynlerinden Bilgilendirilmiş Olur Formu ve araştırma için Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı (Etik kurul no:2015.1.10 Etik kurul tarihi: 30.04.2015).

Sonuçlar SPSS 22 programı ile değerlendirilerek ortalama, ±standart sapma, median ve yüzde oranı ile ortaya koyuldu. Verilerin dağılımı K-S Lilliefors testi ile yapıldı. Normal dağılıma uyan veriler Student t test ile, uymayanlar Mann-Whitney U ile değerlendirildi. Hemanjiomlarda tedavi endikasyonları ve tedavi süreleri One-Way ANOVA ile değerlendirildi. p<0,05 saptanan verilerde posthoc Tukey-HSD testi kullanıldı. Tedavi endikasyonları ile tedavi süreleri arasındaki bağıntı Pearson korelasyon analizi ile araştırıldı.

BULGULAR

Çalışmaya alınan 48 olgunun 32'si kız (%67), 16'sı (%33) erkek olup, olguların %30'unda prematüre doğum öyküsü mevcuttur (Tablo 1).

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

	n (%)
Cins	
Kız	32 (%67)
Erkek	16 (%33)
Lezyon yerleşim yeri	
Baş boyun bölgesi	25 (%52)
Gövde	11 (%23)
Ekstremiteler	7 (%15)
Perineal, gluteal	5 (%10)
Tedavi endikasyonu	
Dev hemanjiom	13 (%27)
Ülsere lezyon	14 (%29)
Hızlı büyüme	21 (%44)

Olguların ortalama tedaviye başlama yaşı median 6 ay olup yaş aralığı 2 ay – 146 aydır. Bir yaş altı tedavi başlananlar, tüm grubun %90'ını oluşturmaktadır. Hemanjiomun yerleşim yerine göre değerlendirildiğinde 25 olguda baş boyun bölgesinde, 11 olguda gövdede, 7 olguda ekstremitede, 5 olguda ise perineal, gluteal yerleşimli olduğu görüldü (Tablo 1). En sık tedavi endikasyonunu mevcut İH'ların hızlı büyümesine bağlı sorunlar oluştururken (kozmetik problemler, baskı etkisi, organ disfonksiyonu vb.) (%44), ülsere hemanjiom (%29) ve dev hemanjiom (%27) diğer tedavi endikasyonlarını oluşturmaktadır. Tedavi endikasyonlarına göre olgu sayıları Tablo 1'de yer almaktadır.

Hastaların tedavi öncesi laboratuvar değerlerine bakıldığında Hb:10.5±1.3 mg /dl, PZ:13.1±1,8 sn, aPTZ:31,4±3,8 sn idi. D-dimer 5 hastada yüksek bulundu. D-dimeri yüksek olan hastaların hepsinin PZ, aPTZ ve trombosit değerleri normal aralıkta ve klinik olarak uyumlu bulgu olmadığı için dissemine intravasküler koagülasyon (DİK) olarak kabul edilmedi.

Hastaların 31'inde tiroid fonksiyonlarını değerlendirmek amacıyla TSH ve fT4 bakıldı. Hastalardan birinde (%3) TSH:12.9 mU/ml, fT4:0.8 ng/dl saptandı. Bu 3 aylık kız hasta, karında şişlik nedeniyle başvurmuş ve yapılan değerlendirmesinde 35*25 mm boyutunda karaciğer hemanjiomu saptanmıştı. Hastada karaciğer hemanjiomuna sekonder tüketim hipotiroidisi olabileceği düşünüldü ve hormon replasmanı başlandı.

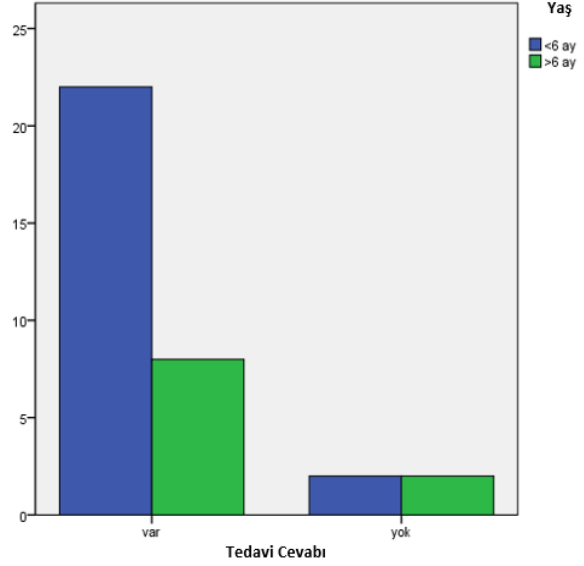
Tedavi öncesinde görüntüleme yapılan 42 hastanın 38'inde (%90) kranial USG normal saptandı. Hastalardan birinde corpus kallosum agenezisi, 1 hastada hidrosefali, 1 hastada da koroid pleksus kisti saptandı. Batın USG yapılan 47 hastanın sonuçları değerlendirildiğinde 42 hastanın (%89) sonuçları normal saptanırken, 1 hastada renal agenezi, 4 hastada (%9) karaciğerde hemanjiom mevcuttu.

Tedavi öncesinde tüm hastalar EKG ve EKO eşliğinde çocuk kardiyojisi tarafından değerlendirildi. Hiçbir hastada tedaviye başlamaya engel patoloji saptanmadı. Servise yatırılarak 72 saat boyunca bradikardi ve disritmi gibi kardiyak yan etkiler açısından gözlemlenen hastalarda %95.8 kardiyak bir yan etki gelişmedi. Hastalardan birinde bradikardi, bir hastada da disritmi gelişti. Ancak 24 saat içerisinde kendiliğinden düzeldiği için tedavi kesilmesine gerek görülmedi. Hiçbir hastada hipoglisemi, bronkokonstriksiyon ve hipotansiyon gelişmedi.

Hastalardan 33'ünde ortalama tedavi süresi 15 ay bulundu. Bununla birlikte 3 (%6) hastanın tedavisinin ailesi tarafından, iştahsızlık ve halsizlik yapması nedeniyle doktor kontrolü dışında kesildiği öğrenildi.

Fizik muayene ile lezyon boyutlarında küçülme saptanan 30 hasta (%88) iken, 4 hastada (%12) küçülme saptanmadı. Lezyonun tamamen kaybolduğu 3 hasta (%9) mevcuttu. Bunlardan ikisi servikal bölgede bulunan hemanjiomlardı. Sırasıyla 22 ay ve 21 ay boyunca propranolol tedavisi almışlardı. Üçüncü olgu, USG de 38*35*30 mm boyutlarında karaciğer hemanjiomu olan bir hastaydı ve tedavinin 6. ayında bu lezyonun tamamen kaybolduğu saptandı.

Hastalardan 6 ay ve altında olan 24 infantın ortalama tedavi süresi 15,3 ay ($\pm 7,9$) olup, 6 aydan büyük olanların ise 12,5 ay ($\pm 8,8$) bulundu. Tedavi süreleri ve lezyon boyutlarında küçülme açısından 6 ay altı ve 6 ay üstü hastaları karşılaştırdığımızda istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0,05$) (Grafik 1).



Grafik 1: 6 ay altı ve 6 ay üstü hastaların lezyon boyutlarının tedaviye cevapları

Dev hemanjiom, ülsere ve veya enfekte hemanjiom, hızlı büyüme endikasyonu ile tedavi verilen hastalar tedavi süreleri arasında yapılan bağıntı analizinde aralarında anlamlı fark bulundu ($r=-0,457$, $p=0,008$). Dev hemanjiomlarda tedavi süresi uzun olmasına rağmen tedavi cevabı diğer endikasyonlarla karşılaştırıldığında anlamlı fark saptanmadı ($p=0,536$).

TARTIŞMA

İnfanıl hemanjiomlar kızlarda erkeklere göre 2.4 kat daha sık görülmektedir. Bununla birlikte, preterm doğumlarda term doğan bebeklere göre daha sık rastlanmaktadır (1). İnanıl hemanjiom nedeniyle tedavi alan olgulardan oluşan 18 çalışmanın dahil edildiği bir metaanalizde, 15 çalışmada olgular kız ağırlıklı, 2 çalışmada cinsiyet belirtilmemiştir. Çalışmamızda, literatür ile benzer şekilde olgular kız cinsiyet ağırlıklıydı (K/E: 32/16). Olgularımızın yaklaşık üçte biri preterm doğum öyküsüne sahipti.

İnanıl hemanjiomların çoğu spontan gerileme göstermekteyken, yüksek riskli problemlili hemanjiomlarda erken tedavi başlamak önemlidir. Hayatı tehdit eden hemanjiomlar (hava yolu obstrüksiyonu, ciddi kalp yetersizliği veya hipotiroidiye sebep olan karaciğer hemanjiomu vb.), ülsereyona veya fonksiyon kaybına sebep olan İH'lar (perianal, periorbital yerleşim), kalıcı şekil bozukluğuna sebep olan İH'lar (yüz veya skalp yerleşimli > 2cm lezyonlar, meme yerleşimli lezyonlar), eşlik eden anomaliler (PHACE, LUMBAR sendromu

vb.) yüksek riskli problemlili hemanjiomlardır (2). Kozmetik sorunlar, fonksiyon kaybı ve ülsere enfekte hemanjiomlar tedavi endikasyonlarının büyük kısmını oluşturmaktadır. Hemanjioma bağlı hayatı tehdit eden durumlarda da propranolol tedavisi kullanılan olgular vardır (8,9). Olgularımızda hızlı büyümeye bağlı şekil bozukluğu, fonksiyon kaybı ve ülserasyon nedeniyle literatürdeki endikasyonlara benzer şekilde tedavi başlanmıştır. Ancak hayatı tehdit etmesi nedeniyle tedavi başlanan olgumuz yoktu. Bu durumun hasta sayımızın kısıtlı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir.

Tedavi başlama yaşı değişken olmakla birlikte, 724 hastanın değerlendirildiği bir çalışmada ortalama tedavi başlangıcı 5.8 ay, toplam tedavi süresi ise 6 ay bulunmuştur (10). Avrupa 2015 konsensus raporunda; obstrüktif ve ülsere hemanjiomların hemen tedavi edilmesi gerektiği belirtilmektedir (4). Amerikan Pediatri Akademisi (APA) 2019 Hemanjiom Tedavi Rehberi yüksek riskli problemlili lezyonu olan olguların, 1 aylık olduğunda tedavi açısından değerlendirmeye alınmasını önermektedir (2). Çalışmamızda tedavi başlanan hastaların yarısı 6 aydan küçük olup, literatürle benzer şekilde ortalama tedavi başlangıç yaşı 6 ay bulundu.

Tedavinin en az 6 ay devam ettirilmesi bununla birlikte bazı olgularda 1 yıl ya da daha uzun süreye tamamlanması önerilmektedir (2,4). Klinik çalışmalardaki tedavi süreleri genellikle 6-8 ay arasındadır (6). Bir yıldan uzun süreyle tedavi verilmesinin relaps oranlarını azalttığı düşünülmektedir (4,11). Çalışmamızda tedavi süreleri diğer çalışmalara göre daha uzun olmakla beraber ortalama 15 ay idi.

Günümüzde propranolol birinci basamak tedavi olarak yerini almış ve tedavi protokolleri oluşturmak için rehberler düzenlenmiştir. APA'ya göre tedavi öncesinde klinik olarak hemanjiom tanısından emin olunamadığı durumlarda ayırıcı tanı için lezyona USG yapılması önerilmektedir. Bununla birlikte 5'den fazla hemanjiom varsa eşlik edebilecek karaciğer hemanjiomunu saptamak amacıyla abdominal USG yapılması önerilmektedir. Transfontanel USG önerisi bulunmamaktadır. Ancak olguda PHACE sendromu ya da LUMBAR sendromu düşündürülecek yapısal anomali varsa kontrastlı MR/MR anjiyografi değerlendirmesi gerektiğini belirtmektedir (2). Tedavi öncesi tüm hastalara rutin EKG ve EKO önerilmemektedir. Ancak ayrıntılı anamnez ve fizik muayenede bir sorun saptanırsa EKG çekilmesi ve çocuk kardiyoloji ile konsülte edilmesi önerilir. Başlangıç kalp hızı ve kan basıncının da değerlendirilmesi belirtilmektedir. Rutin glukoz değerlendirmesi her hastaya önerilmemekte, ancak ailelere bu konuda eğitim verilmesi vurgulanmaktadır. Özellikle ilacın beslenme sonrası verilmesi, kusma v.b gibi oral alımın bozulacağı durumlarda tedaviye kısa süreli ara verilebileceği söylenmelidir. Avrupa konsensus raporu ise, preterm bebeklerde, büyüme geriliği olan süt çocuklarında ve hipoglisemi öyküsü olanlarda başlangıç glukozuna bakılmasını önermektedir. Çalışmamızda tüm hastalara glukoz, EKG, EKO değerlendirmesi yapılmış ve herhangi bir kontrendikasyon saptanmamıştır. Bununla birlikte araştırma retrospektiftir ve o dönemde henüz bu konuda fikir birliğinin olmaması

klinisyenleri daha güvenli tarafta kalmaya yönlendirmiştir. Günümüzde literatürde öykü ve fizik muayenede sorun olmayan hastalara EKG ve EKO yapılmasına gerek olmadığı vurgulanmış olup, çalışmamız literatürü bu açıdan desteklemektedir.

Bu çalışmanın en önemli bulgularından biri, transfontanel USG yapılan olgularımızın %10'unda kranial patoloji saptanmasıdır. Bu konuda literatürde kısıtlı sayıda araştırma olduğu gözlenmiş olup, az sayıda olgunun sunulduğu birkaç çalışmada İH olan hastalara transfontanel USG yapıldığı ve patoloji saptanmadığı belirtilmektedir (12-14). Araştırmamızda literatürden farklı olarak hemanjiomlarda kranial patolojilerin eşlik edebileceği gözlenmiştir. Ancak hemanjiomu olan olgulara rutin transfontanel USG önerisinde bulunabilmek için büyük örneklem ve kontrol grubunun olduğu ileri çalışmalar gerekmektedir.

Karaciğer hemanjiomu ya da dev hemanjiomu olan olgularda tüketime sekonder hipotiroidi gelişebilmektedir (15). Bu nedenle bu grupta hipotiroidiyi dışlamak için TSH değerlendirilmesi önerilmektedir (16). Olgularımız içerisinde de, karaciğer hemanjiomlu bir hastada sekonder hipotiroidi saptanarak tedavisi düzenlenmiştir. Multifokal karaciğer hemanjiomlarında DİK'i dışlamak için D-dimer, fibrinojen ve trombosit bakılması da önerilmektedir (16). Olgularımızda, tüm hastalar DİK açısından tetkik edilmiş, bununla birlikte hiçbir hastada DİK saptanmamıştır.

Onsekiz çalışmanın değerlendirildiği, 2701 hastayı kapsayan bir metaanalizde, propranolol tedavisinin diğer tedavi seçeneklerine göre daha etkili olduğu belirtilmiştir. Ancak subgrup analizlerinde, düşük doz (1 mg/kg/gün), orta doz (2 mg/kg/gün), yüksek doz (3 mg/kg/gün) karşılaştırılmış ve etkinlik/yan etki yönüyle bakıldığında ideal dozun 2 mg/kg/gün olduğu anlaşılmıştır (17). APA ve Avrupa konsensus raporunda da 2-3 mg/kg/gün dozunda tedavi önerilmektedir (2,4). Kırkbir çalışmanın incelendiği 1189 hastanın yan etki açısından değerlendirildiği bir derlemede, en sık uyku sorunları ve akrosiyanoz ile karşılaşılmıştır. Ciddi yan etkiler ise nadir olmakla beraber; 5 hastada semptomatik hipotansiyon, 4 hastada hipoglisemi ve 1 hastada semptomatik bradikardi gelişmiştir (5). Propranolol tedavisi başlanan olgularımızın, tedavi bitiminden en az 6 ay süre ile poliklinik takiplerine devam edildi. Tüm olgularımıza 2 mg/kg/gün olacak şekilde tedavi verildi. Bu süreçte lezyonlarda fizik muayene bulgularına göre %88'inde küçülme varken, %12'sinde gerileme olmadı. Takip sürecinde tedavi kesilmesine neden olacak ciddi bir yan etki saptanmadı. Ancak 3 olguda ailesi tarafından işsizlik ve halsizlik nedeniyle tedavi bırakıldı.

SONUÇ

Propranolol tedavisi infantil hemanjiom tedavisinde etkili ve güvenilir bulunmuştur. Araştırmamız fizik muayenesi normal olan ve anamnezinde herhangi bir risk tespit edilemeyen hastalarda tedavi öncesi rutin EKG, EKO değerlendirmesinin ve tedavinin yatırılarak gözetim altında başlanmasının gerekli olmadığını düşündürmektedir.

Etik Komite Onayı: Kanuni Sultan Süleyman Eğitim Araştırma Hastanesi etik kurulundan onay alındı (Etik kurul no:2015.1.10 Etik kurul tarihi: 30.04.2015).

Bilgilendirilmiş Onam: Katılımcılardan bilgilendirilmiş onam alınmıştır.

Hakem Değerlendirmesi: Dış bağımsız.

Yazar Katkıları: Çalışma Konsepti/Tasarım- Ş.K., M.G., A.A., H.A.; Veri Toplama- Ş.K., M.G.; Veri Analizi/Yorumlama- Ş.K., A.A.; Yazı Taslağı- Ş.K., M.G., A.A.; İçeriğin Eleştirel İncelemesi- Ş.K., M.G., A.A., H.A.; Son Onay ve Sorumluluk- Ş.K., M.G., A.A., H.A.

Çıkar Çatışması: Yazarlar çıkar çatışması beyan etmemişlerdir.

Finansal Destek: Yazarlar finansal destek beyan etmemişlerdir.

Ethics Committee Approval: This study was approved by the ethics committee of Kanuni Sultan Süleyman Training and Research Hospital (Ethics committee no: 2015.1.10 Ethics committee date: 30.04.2015).

Informed Consent: Written consent was obtained from the participants.

Peer Review: Externally peer-reviewed.

Author Contributions: Conception/Design of Study- Ş.K., M.G., A.A., H.A.; Data Acquisition- Ş.K., M.G.; Data Analysis/Interpretation- Ş.K., A.A.; Drafting Manuscript- Ş.K., M.G., A.A.; Critical Revision of Manuscript- Ş.K., M.G., A.A., H.A.; Final Approval and Accountability- Ş.K., M.G., A.A., H.A.

Conflict of Interest: Authors declared no conflict of interest.

Financial Disclosure: Authors declared no financial support.

KAYNAKLAR/REFERENCES

- Kim JH, Lam JM. Paediatrics: how to manage infantile haemangioma. *Drugs in Context* 2021;10:12-6.
- 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).
- Léauté-Labrèze C, De La Roque ED, Hubiche T, Boralevi F, Thambo J-B, Taïeb A. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. *New England Journal of Medicine* 2008;358(24):2649-51.
- Hoeger PH, Harper JI, Baselga E, Bonnet D, Boon LM, Atti MCD, et al. Treatment of infantile haemangiomas: recommendations of a European expert group. *European Journal of Pediatrics* 2015;174(7):855-65.
- Marqueling AL, Oza V, Frieden IJ, Puttgen KB. Propranolol and infantile hemangiomas four years later: a systematic review. *Pediatric dermatology* 2013;30(2):182-91.
- Yang H, Hu D-L, Shu Q, Guo X-D. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. *World Journal of Pediatrics* 2019;15(6):546-58.
- 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;372:735-46.
- Özcan R, Aktemur S, Emre Ş, Adaletli İ, Erdoğan E, Tekant GT. Oral Propranolol Administration in Treatment of Hemangiomas: An Update Hemanjiom Tedavisinde Oral Propranolol Kullanımı Sonuçlarımız: Güncelleme. *İstanbul Medical Journal* 2017;18:227-31.
- Prey S, Voisard J-J, Delarue A, Lebbe G, Taïeb A, Leaute-Labreze C, et al. Safety of propranolol therapy for severe infantile hemangioma. *Jama* 2016;315(4):413-5.
- Wu HW, Wang X, Zhang L, Zheng JW, Liu C, Wang YA. Topical timolol vs. oral propranolol for the treatment of superficial infantile hemangiomas. *Frontiers in Oncology* 2018;8:605.
- Giachetti A, Garcia-Monaco R, Sojo M, Scacchi MF, Cernadas C, Guerchicoff Lemcke M, et al. Long-Term Treatment with Oral Propranolol Reduces Relapses of Infantile Hemangiomas. *Pediatric Dermatology* 2014;31(1):14-20.
- Yüksel H, Yasar A, Gürbüz N, Bizbirlik ZI, Yılmaz Ö. Infantile Glottic Hemangioma: Bronchoscopic Evaluation and Propranolol Treatment. *Journal of Bronchology & Interventional Pulmonology* 2021;28(4):e69-e73.
- Nisipasu CI, Plesca D, Stancea I, Nisipasu C, Spataru R. Problematic Periocular Hmenangiomas-Same Treatment, Different Outcomes. *Jurnalul Pediatruului* 2014;17:67-8.
- Ayvaz OD, Gül C, Orbay MT, Tilev SM, Celayır A. The Relationship of Propranolol Treatment Success with the Location of Hemangioma and Patient Age: A Retrospective Study. *Türkiye Klinikleri Tip Bilimleri Dergisi* 2021;41(3):197-204.
- Bandera AIR, Sebaratnam DF, Wargon O, Wong L-CF. Infantile hemangioma. Part 1: Epidemiology, pathogenesis, clinical presentation and assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology* 2021;85(6):1379-92.
- Léauté-Labrèze C, Harper JI, Hoeger PH. Infantile haemangioma. *The Lancet* 2017;390(10089):85-94.
- Yang H, Hu D-L, Shu Q, Guo X-D. Efficacy and adverse effects of oral propranolol in infantile hemangioma: a meta-analysis of comparative studies. *Springer Singapore* 2019;15(6):546-58.