Yenidoğanda Hemanjiomlara Yaklaşım

Approach to Hemangiomas in Newborn

Deniz KIZMAZOĞLU[a],
Dilek İNCE[a]

[a]Dokuz Eylül Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü,
Çocuk Onkolojisi BD,
İzmir, Türkiye

Yazışma Adresi/*Correspondence:*
Deniz KIZMAZOĞLU
Dokuz Eylül Üniversitesi
Onkoloji Enstitüsü,
Çocuk Onkolojisi BD,
İzmir, Türkiye
deniz.kizmazoglu@deu.edu.tr

ÖZET Hemanjiomlar çocukluk çağının en sık görülen iyi huylu damarsal tümörleridir. Yenidoğan döneminde %1-3 sıklıkta görülür. Özellikle prematürelerde bu oran daha yüksektir. İnfantil hemanjiomlar, sıklıkla baş boyun bölgesinde yerleşir. Doğum sonrası ilk birkaç gün-birkaç hafta içerisinde ortaya çıkar. Hızlı büyüme, involusyon, sonrasında gerileme evresi izlenir. Çoğu tedavi gerektirmez, kendiliğinden gerileyeceği bilinir. Temel prensip tedavisiz izlem olup; hızlı büyüme, boyutun büyük olması, lokal komplikasyonlar ve hemanjiomun riske ettiği yaşamsal fonksiyonlar tedavi kararını belirler. En sık tercih edilen, güvenilir ve etkin tedavi propranololdür. Hemanjiomlardaki etki mekanizması vazokonstriksiyon, apoptozun indüksiyonu ve anjiogenezin inhibisyonu olarak özetlenebilir. Cerrahi tedavi, hemanjiomlar için öncelikli tedavi seçeneği değildir.

Anahtar Kelimeler: Yenidoğan; tümörler; tedavi

ABSTRACT Hemangiomas are the most common benign pediatric vascular tumors. The incidence varies between 1% and 3% in newborns and 3 and 10% in infants under 12 months of age. It is seen significantly higher in preterm infants. Infantile hemangiomas are often located in the head and neck region. It occurs in the first few days or weeks after birth. Rapid growth, involution, and then a regression phase follow. The majority of infantile hemangiomas regress spontaneously and require no treatment. Observation is the main treatment approach. The need for medical treatment is determined by the location of the hemangioma, complications, organ dysfunction, and functional losses. Propranolol is the first-line treatment option, because it is safe and effective. The mechanism of action in hemangiomas can be summarized as vasoconstriction, induction of apoptosis and inhibition of angiogenesis. A surgical approach is not a priority for infantile hemangiomas.

Keywords: Newborn; neoplasms; therapy

Bebeklerin yaklaşık üçte biri damarsal doğum lekesi ile doğmaktadır. Bunların sadece %1'i önemli olup ileri inceleme ve tedavi gerektirir. Vasküler anomaliler, iki ana gruba ayrılır: Vasküler tümörler ve vasküler malformasyonlar.[1] İlk kez 1982'de Mulliken ve Glowacki vasküler anomalileri sınıflandırmıştır.[2] ISSVA (International Society for the Study of Vascular Anomalies) tarafından en son 2018'de revize edilen bu iki ana grup arasındaki ayırım histopatolojik olarak proliferatif komponente göre yapılmaktadır (Tablo 1).[3,4]

Vasküler malformasyonlar; kapiller arter, ven ve lenfatik damarların biri veya birkaçından kaynaklanan, gelişimsel hata sonucu ortaya çıkan, durağan, yapısal, gelişimsel anomalilerdir. Hemanjiomlar ile ayırıcı tanısı önemli olan bu grup tümör değil gelişimsel anomalidir. Hemanjiomlar kızlarda daha sık görülürken, vasküler malformasyonlar her iki cinsiyette eşit oranda görülür. Hemanjiomlarda endotel proliferasyonu vardır, bazal membran çok katlıdır. Vasküler malformasyonlarda, endotel normaldir, bazal membran tek katlıdır. Hemanjiomlarda hızlı postnatal büyüme, yavaş gerileme, spontan regresyon

KAYNAK GÖSTERMEK İÇİN:
Kızmazoğlu D, İnce D. Yenidoğanda hemanjiomlara yaklaşım. Ören H, editör. Yenidoğanda Hematolojik ve Onkolojik Hastalıklara Yaklaşım. 1. Baskı. Ankara: Türkiye Klinikleri; 2025. p.161-5.

TABLO 1: Revize ISSVA sınıflaması (2018).[4]

Vasküler anomaliler

Vasküler tümörler
- Benign
  - İnfantil hemanjiom
  - Konjenital hemanjiom
  - Tufted hemanjiom
  - İğsi hücreli hemanjiom
  - Epiteloid hemanjiom
  - Piyojenik granülom
  - Diğerleri
- Lokal agresif veya borderline
  - Kaposiform hemanjioendotelyoma
  - Retiform hemanjioendotelyoma
  - Kaposi sarkom
  - Papiller intralenfatik anjioendotelyoma
- Malign
  - Anjiosarkom
  - Epiteloid hemanjioendotelyoma

Vasküler malformasyonlar
- Basit
  - Kapiller
  - Venöz
  - Lenfatik
- Kombine
  - Kapiller-venöz
  - Kapiller-lenfatik
  - Kapiller-arteriyovenöz
- Ana damar anomalileri
- Diğer anomaliler ile ilşkili malformasyonlar
  - Klippel-Trenaunay sendromu
  - Parkes Weber sendromu
  - Maffucci sendromu
  - Sturge-Weber sendromu

TABLO 2: Vasküler tümör ve vasküler malformasyonların özellikleri.

Vasküler tümörler	Vasküler malformasyonlar
Benign tümör	Gelişimsel anomali
Genellikle doğumda yok	Daima doğumda mevcut
K/E: 3 / 1	K/E: 1 / 1
Endotel hiperplazisi	Endotel normal
Bazal membran çok katlı	Bazal membran tek katlı
Hücresel proliferasyon belirteçleri yüksek	Hücresel proliferasyon belirteçleri normal
Hızlı postnatal büyüme, yavaş gerileme	Çocuğun büyümesiyle orantılı büyüme
Spontan regresyon (+)	Spontan regresyon yok

görülür. Vasküler malformasyonlar, çocuğun büyümesi ile orantılı olarak büyür, spontan regresyon söz konusu değildir. Bu özellikler Tablo 2'de özetlenmiştir.[1,5,6]

Hemanjiomlar halk arasında gül lekesi, istek lekesi, melek öpücüğü, leylek ısırığı olarak isimlendirilir. Yenidoğan döneminde %1-3 sıklıkta görülürken, prematüre doğan bebeklerde bu sıklık %30'a dek yükselmektedir.[7-9] Diğer önemli olası risk faktörleri arasında düşük doğum ağırlığı, beyaz ırk, ilk çocuk olmak bulunmaktadır. Anneye ait olası risk faktörleri; ileri anne yaşı, multiparite, intrauterin girişimsel işlemler (koryon villus örnekleme ve amniyosentez gibi), gebelik sırasında eritropoetin, progesteron gibi bazı ilaçların kullanılması, gestasyonel diyabet ve plasental anomaliler yer almaktadır.[10]

İki alt tipi önemlidir: Konjenital ve infantil tip hemanjiomlar.

KONJENİTAL HEMANJİOMLAR

Doğumdan itibaren tam olarak gelişmiştir. Çevresinde bir solukluk hattı ve üzerinde merkezde ülserasyon, depresyon bulunabilir. Büyük ekstralobüler venler, arterler ve lenfatiklerle ilişkili olan, endotel hücrelerinin GLUT-1'i (Glucose Transporter 1) eksprese etmediği kapiller lobüllerden oluşur. Çoğu sporadikdir. İnfantil hemanjiomlardan farklı olarak kız ve erkeklerde eşit sıklıkta görülür. Konjenital hemanjiomlar, infantil hemanjiomların bir varyantı olarak kabul edilse de histolojisi ve immünfenotipi farklıdır. Üç alt tipi vardır: RICH (hızlı involusyona giden formu), NICH (involusyona gitmeyen formu) ve PICH (kısmi involusyona giden formu).[4]

İNFANTİL HEMANJİOMLAR

En sık görülen gruptur, doğumda sıklıkla yoktur, günler - haftalar içerisinde belirginleşir. Soluk pembe, belli belirsiz küçük bir kızarıklık ya da mor alan şeklinde bir lezyon şeklinde başlayıp birkaç haftada olgunlaşır. Giderek belirginleşerek, 6-8 haftada hızla büyür, maküler/makülopapüler hale gelir. Hızlı postnatal büyüme sonrasında büyümesi duraklar ve yavaş gerileme başlar. Kendiliğinden gerileyerek yanık benzeri skar (yağlı fibröz doku) bırakarak iyileşir. Kızlarda erkeklere göre daha sık izlenir. Morfoloji ve dağılımına göre fokal, multifokal, segmental olarak sınıflandırılır. Yerleşim yerine göre yüzeyel, derin, mikst tip olarak değerlendirilir.[7,8]

GENEL ÖZELLİKLER

Hemanjiyom %70-90 tek lezyon olarak görülür. Sıklıkla deride olup, hemanjiomların yaklaşık %60'ı baş boyun bölgesi yerleşimlidir.[11] Bunu; gövde, ekstremite ve genital bölge takip eder. Kas, kemik, karaciğer, dalak, lenf nodu, timüs, GİS, akciğer, tükrük bezi, beyin, spinal kord yerleşimli de olabilir.[7,8]

Yenidoğan döneminde özellikle karaciğer yerleşimli hemanjiomlar önemlidir. İnfantil veya konjenital olabilir. Sıklıkla rutin yapılan batın ultrasonografi sırasında küçük, lokalize hemanjiom şeklinde saptanır. Bunlar spontan regresyon gösterirler. Karında şişlik, kusma, hepatomegali, konjestif kalp yetmezliği, anemi, tüketim koagulopatisi ilişkili trombositopeni ve anemi, safra tıkanıklığına sekonder sarılık ise daha büyük ve diffüz lezyonlarda görülebilir. Diffüz karaciğer hemanjiyomları, tiroid hormonu inaktive edici enzim tip 3 deiyodinazın artmış üretimine neden olur. Buna bağlı olarak hipotiroidizm gelişir ve yenidoğan döneminde uzamış sarılık ile başvurabilirler.[11-13]

Baş boyun yerleşimli hemanjiomlardan subglottik yerleşimli olanlarda, solunum yolu obstrüksiyonu en önemli yaşamı tehdit eden durum olup hızlı tanı ve erken tedavi önemlidir. Hızlı büyüyen bu tümörlerde akut dönemde trakeostomi açılması gereken olgular da bildirilmiş olup tedavi en kısa sürede başlanmalıdır.[8,14,15]

Baş boyun yerleşimli segmental hemanjiomlar PHACE (Posterior fossa abnormalities, Hemangiomas, Arterial/aortic anomalies, Cardiac anomalies, Eye abnormalities) gibi sendrom ilişkili olabilir, daha agresif ve multidisipliner yaklaşım gerektirir. Diğer bir hemanjiom ilişkili sendrom PELVIS (Perineal hemangioma, External genital malformation, Lipo-meningo-myelocele, Vesicorenal malformation, Imperforate anüs, Skin tags) sendromudur.[7-9] Yine Kasabach-Merritt Sendromu; hızlı büyüyen bir hemanjiom, trombositopeni, akut ya da kronik tüketim koagülopatisi ve mikroanjiopatik hemolitik aneminin eşlik ettiği diğer bir durumdur.[7]

Özellikle yenidoğan döneminde, dissemine hemanjiomatozis şeklinde, çok sayıda küçük deri hemanjiomları gözlenebilir. Bu lezyonlar yalnız deride ise benign neonatal hemanjiomatozis olarak isimlendirilirken visseral tutulum varsa dissemine neonatal hemanjiomatozis denir.[7,16]

Hemanjiomların nedeni ve oluşum mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Patogenezi ile ilgili yapılmış çalışmalara bakıldığında; artmış anjiogenez sonucu oluştuğu öne sürülmektedir. İn-utero hipoksinin veya lokal hipoksinin hemanjiyomların gelişimi için başlatıcı faktör olabileceği, proliferasyon fazının hipoksik dokuyu normalleştirmek için homeostatik bir girişim olduğu öne sürülmüştür. GLUT-1, infantil hemanjiyomların immünokimyasal belirtecidir.[7,17]

TANI

Hemanjiyomun tanısında öykü ve fizik inceleme sıklıkla yeterlidir. Radyolojik görüntüleme (USG/MRG) seçilmiş olgularda yapılabilir. Derin yerleşimli hemanjiomlarda, ultrasonografi tanıya yardımcı olabilir. Özellikle baş boyun bölgesinde derin yerleşimli, hızlı büyüyen ve yumuşak doku komponenti olan hemanjiomlarda, ultrasonografi ile tanıya gidilemiyorsa rabdomyosarkom, nöroblastom gibi yumuşak doku kökenli malign tümörlerin ayırıcı tanısı için daha ileri görüntüleme yöntemi (MRG) tercih edilebilir.[18,19]

İZLEM VE TEDAVİ YAKLAŞIMI

Hemanjiomlar kendiliğinden gerilemesi beklenen lezyonlar olup, tedavi kararı verilirken bu durumun göz önünde bulundurulması önemlidir. Temel prensip tedavisiz izlemdir. Lokal komplikasyonlar ve hemanjiomun riske ettiği yaşamsal fonksiyonlar tedavi endikasyonunu belirler. Hastaların izlem ve/veya tedavi kararında Çocuk Onkoloji görüşü önem kazanır.[7,8,20,21]

İyi sınırlı, küçük, gövde, ekstremite ve saçlı deri yerleşimli yüzeyel lezyonlarda sıklıkla 6-8 hafta aralar ile izlem yapılır. Orbital bölge, ağız, dudak, burun yerleşimli olanlarda takip aralığı daha azdır, tedavi başlama ihtimali yüksektir, aylık takip uygundur. Genital ve perianal bölge ise komplikasyon riski yüksek olduğu için genelde tedavi gerekir.[20,21]

Hemanjiom, komplikasyon gelişme riski yüksek olan bir bölgede ise ya da komplikasyon gelişmiş ise tedavi endikasyonu vardır. Tedavi başlanmasını gerektiren başlıca durumlar; kanama, enfeksiyon ve ülserasyondur.[7]

Komplikasyon gelişme riski yüksek olan bölgeler ve olası komplikasyonlar aşağıda özetlenmiştir:

Göz çevresinde yerleşen hemanjiomlarda; şaşılık, propitozis, kırma kusuru, ambliyopi, astigmatizm gelişebilir. Göz muayenesisonrası, gerekirse görüntüleme de yapılarak birlikte takip edilmesi gerekir. Burun ucu yerleşimli hemanjiomlarda solunum sıkıntısı olasıdır. Kulak önü yerleşimli hemanjiomlar sıklıkla parotis bezi kaynaklıdır ve işitme kaybı riskinin yanısıra kozmetik nedenler ile tedavi başlamak gerekebilir. KBB muayenesi, ihtiyaç durumunda görüntüleme planlanmalıdır. Ağız çevresi ve dudak yerleşimli hemanjiomlarda enfeksiyon, ülserasyon, kanama, beslenme güçlüğü gelişebilir. Büyüme hızına ve komplikasyon gelişme durumuna göre takip edilir. Subglottik hemanjiomlar, bebeklerde solunum sıkıntısına neden olur, endoskopi ile tanı konur ve acil tedavi başlanır, hastalar bazen tedaviye rağmen trakeostomiye gidebilir. KBB ile birlikte multidisipliner yaklaşım önemlidir.[15]

İzlemi mümkün olmayan ve tedavi endikasyonu konan bebekler için ilk tedavi seçeneği propranololdür. Lipofilik, seçici olmayan bir beta bloker olan propranolol, geleneksel olarak kardiyovasküler bozukluklar için kullanılır. İnfantil hemanjiomlar üzerindeki etkisi 2008 yılında tesadüfen keşfedilmiştir.[22] Erken dönemde beta 2 inhibitör etki ile vazokostrüksiyona neden olur. VEGF (Vascular Endothelial Growh Factor) ve bFGF (basic Fibroblast Growth Factor) downregülasyonu yapar. Proanjiojenik kaskadı ve anjiogenezisi inhibe eder. Geç dönemde apopitozunun tetiklenmesi ve sonrasında hemanjiomun gerilemesini sağlar. Özellikle proliferatif fazda en etkindir.[7,8,22-28]

Propranololün oral formülasyonu (Hemangeol®) ABD'de Mart 2014'te FDA onayı almıştır. Beş hafta-5 ay arası endikasyonu mevcut olup 5 aylıktan sonra endikasyon dışı onam ile kullanılabilmektedir.[25-28]

Sıklıkla yenidoğan döneminde yani <5 haftalık dönemde tedavi başlanmasa da bazen gerekebilir. Özellikle yenidoğan dönemi ve ilk 3 ay içerisinde tedavi mutlaka yatırılarak başlanır. Tedavi öncesi mutlaka kardiyolojik değerlendirme yapılır. Kan şekeri ve vital takibi ile doz arttırılarak tedavi başlanır. Kontrendikasyonlar açısından değerlendirmede; EKG, EKO, kan şekeri ve tansiyon bakılması uygun olacaktır. İlaç, hipoglisemi ve hipotansiyon riski nedeniyle beslenme sırasında veya beslenmenin hemen sonrasında verilmelidir. Uygulama dozu 1-3 mg/kg/gün olup, düşük doz başlanıp, sıklıkla 2 mg/kg/güne çıkılır. Tedavi süresi için ilk olarak 6 aylık tedavi hedeflenir, yanıta göre tedavi 12-18 aya dek uzatılabilir.[7,8,25,27,29,30] Hipotansiyon, hipoglisemi, bradikardi, karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, uyku düzensizlikleri, pulmoner semptomlar (hırıltı, bronkokonstrüksiyon, apne), soğuk ekstremiteler, iştah azalması, diyare, gastroözofageal reflü olası yan etkilerdir.[20,23,30]

Glokom tedavisinde kullanılan bir ajan olan timolol (topikal beta bloker); komplike olmayan yüzeyel ve küçük hemanjiyomların tedavisinde uygulanabilir. Yapılan çalışmalarda özellikle proliferatif fazda daha etkili bulunmuştur.[20,31,32]

Sistemik steroidler, propranololün keşfi öncesi ilk tercih edilen medial tedavi seçeneği idi. Propranololün kontrendike olduğu veya beta blokerlere yanıt vermeyen çocuklarda kullanılabilir. Özellikle prolifere olan lezyonda daha etkili, büyük veya agresif (ciddi fonksiyon kayıplarına yol açabilecek) hemanjiomların tedavisinde kullanılabilir. Sıklıkla kısa süreli (en fazla bir ay olacak şekilde), propranolole ek olarak verilir.[7,20,21]

Lezyon içine steroid enjeksiyonu, lazer tedavisi, interferon 2-alfa, bazen vinkristin gibi kemoterapi ajanları tedavide kullanılabilir fakat yenidoğan döneminde sıklıkla tercih edilmez. Aynı şekilde cerrahi uygulama da sadece hemanjiom geriledikten sonra geride kalan skar dokusuna yaklaşımda önem kazanır.[20,21,33]

Sonuç olarak, infantil hemanjiomlar bebeklik çağının en sık görülen benign tümörleridir. Genellikle doğumda yoktur, doğum sonrası 3-4. haftalarda ortaya çıkar. Yaşamın özellikle ilk 6-8 ayında hızlıca büyür. Öncelikle izlem tercih edilir, tedavi başlanacaksa ilk seçenek propranololdür. Tedavinin zamanlaması kritiktir. Hızlı büyüyen, kanama/enfeksiyon gibi lokal komplikasyonların erken dönemde görüldüğü hemanjiomlarda tedavi yenidoğan döneminde de başlanabilir. Tedavide amaç, hızlı büyümeyi durdurmak, involüsyonu hızlandırmak, fonksiyonel ve estetik sorunları önlemektir. Özellikle subglottik ve periorbital hemanjiomların takibinde multidisipliner yaklaşım önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Wassef M, Blei F, Adams D, Alomari A, Baselga E, Berenstein A, et al. Vascular Anomalies Classification: Recommendations From the International Society for the Study of Vascular Anomalies. Pediatrics. 2015;136:e203-e14.
2. Mullikin JB, Glowacki J. Hemangiomas and Vascular Malformations in Infants and Children: A Classification Based on Endothelial Characteristics. Plas Reconstr Surg. 1982;69:412-22.
3. Kunimoto K, Yamamoto Y, Jinnin M. ISSVA Classification of Vascular Anomalies and Molecular Biology. Int J Mol Sci. 2022;23(4):2358.
4. https://www.issva.org/UserFiles/file/ISSVA-Classification-2018.pdf.
5. Enjoiras O, Mulliken JB. Vascular Tumors and Vascular Malformations. Adv Dermatol. 1997;13:375-423.
6. Chang MW. Updated Classification of Hemangiomas and Other Vascular Anomalies. Lymphat Res Biol. 2003;1(4):259-65.
7. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ, Antaya RJ, Cohen B, et al. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. Pediatrics. 2015;136:e1060-e104.
8. 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:e20183475.
9. Grantzow R, Schmittenbecher P, Cremer H, Hoger P, Rossler J, Hamm H, et al. Hemangiomas in Infancy and Childhood. S 2k 265 Guideline of the German Society of Dermatology with the Working Group Pediatric Dermatology Together with the German 266 Society for Pediatric Surgery and the German Society for Pediatric Medicine. J Dtsch Dermatol Ges. 2008;6(4):324-9.
10. Holm A, Mulliken JB, Bischoff J. Infantile Hemangioma: The Common and Enigmatic Vascular Tumor. J Clin Invest. 2024;134(8):e172836.
11. Fowell C, Monaghan A, Nishikawa H. Infantile Hemangiomas of the Head and Neck: Current Concepts in Management. Br J Oral Maxillofac Surg. 2016;54:488-95.
12. Lee S, Jeon H, Han J, Song IK, Baek SH, Shim S, et al. Management of Neonatal Hepatic Hemangiomas: A Single-Center Experience Focused on Challenging Cases. J Clin Med. 2024;13(10):2839.
13. Al IO, Demirag B, Erdem M, Genc S, Karapinar TH. A Retrospective Analysis of Clinical Characteristics, Treatment Modalities and Outcome of the Patients With Infantile Hepatic Hemangiomas: Single-center Experience From Turkey. J Pediatr Hematol Oncol. 2023;45(2):e259-e65.
14. Buckmiller L, Dyamenahalli U, Ricter GT. Propranolol for Airway Hemangiomas: Case Report of Novel Treatment. The Laryngoscope. 2009;119:2051-4.
15. Adams DM, Ricci KW. Infantile Hemangioms in the Head and Neck Region. Otolaryngol Clin North Am. 2018;51(1):77-87.
16. El Mansoury FZ, El Yousfi Z, Halfi MI, Lrhorfi N, Allali N, Chat L. Unusual Case of Diffuse Hemangiomatosis Case Report and Literature Review. Glob Pediatr Health. 2024;11:2333794X241227043.

17. Queisser A, Boon LM, Vikkula M. Etiology and Genetics of Congenital Vascular Lesions. Otolaryngol Clin North Am. 2018;51(1):41-53.
18. Scorletti F, Hammill A, Patel M et al. Malignant Tumors Misdiagnosed as Benign Vascular Anomalies. Pediatr Blood Cancer. 2018;65(7):e27051.
19. Steinklein JM, Shatzkes DR. Imaging of Vascular Lesions of the Head and Neck. Otolaryngol Clin North Am. 2018;51(1):55-76.
20. Tiemann L, Hein S. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. J Pediatr Pharmacol Ther. 2020;25(7):586-99.
21. Keller RG, Patel KG. Evidence-Based Medicine in the Treatment of Infantile Hemangiomas. Facial Plast Surg Clin N Am. 2015;23:373-92.
22. Léauté-Labréze C, Roque ED, Hubiche T et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. NEJM. 2008;358(24):2649-51.
23. Drolet BA, Frommelt PC, Chamlin SL, et al. Initiation and use of propranolol for infantile hemangioma: report of a consensus conference. Pediatrics. 2013;131(1):128-40.
24. Sethuraman G, Yenamandra VK, Gupta V. Management of infantile hemangiomas: current trends. J Cutan Aesthet Surg. 2014;7(2):75-85.
25. Léauté-Labréze C, Hoeger P, Mazereeuw-Hautier J, et al. A randomized, controlled trial of oral propranolol in infantile hemangioma. N Engl J Med. 2015;372(8):735-46.
26. Rotter A, de Oliveira ZNP. Infantile Hemangioma: Pathogenesis and Mechanisms of Action of Propranolol. JDDG J Der Dtsch Dermatol Ges. 2017;15:1185-1190.
27. Léauté-Labrèze C, Frieden I, Delarue A. Early Initiation of Treatment with Oral Propranolol for Infantile Hemangioma Improves Success Rate. Pediatr Dermatol. 2023;40:261-4.
28. Giachetti A, Díaz MS, Boggio P, Martínez MLP. Early Propranolol Treatment of Infantile Hemangiomas Improves Outcome. An Bras Dermatol. 2023;98:310-5.
29. Güneş D, Çeçen E, Özgüven A, Kocaoğlu S, Kenan Y, Gül S, et al. Çocukluk çağı hemanjiomları: 116 olgunun analizi. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri Dergisi. 2009;29(5):1137-48.
30. Kizmazoglu D, Ince D, Olgun Y, Cecen E, Guleryuz H, Erdag T, et al. Infantile Hemangiomas of the Head and Neck: A Single-Center Experience. Children (Basel). 2024;11(3):311.
31. Püttgen K, Lucky A, Adams D, Pope E, McCuaig C, Powell J, et al. Topical Timolol Maleate Treatment of Infantile Hemangiomas. Pediatrics. 2016;138: e20160355.
32. Mazhar A, Naureen A, Mallick YA, Samad L. Efficiancy of 0.5% Timolol Maleate Gel in the Management of Infantile Hemangiomas. Pak J Med Sci. 2024;40:75-9.
33. Hochman M. The role of surgery in the management of infantile hemangiomas: What is the best timing? Otolaryngol Clin North Am. 2018;51(1):119-23.