

Konjenital Hemanjiomların Özellikleri

Features of Congenital Hemangiomas

Hikmet Gülşah Tanyıldız¹, Duygu Düzcan Kilimci², Şule Yeşil¹, Şule Toprak¹, Burçak Bilgin¹, Gürses Şahin¹

¹ Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Onkoloji, Ankara, Türkiye

² Dr. Sami Ulus Kadın Doğum Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Genel Pediatri, Ankara, Türkiye

ÖZET

Hemanjiomlar çocukluk çağının en sık görülen benign tümörleridir. Bilinen risk faktörleri kız cinsiyet, prematürite ve düşük doğum ağırlığıdır. Bu çalışmada bu faktörlere ek olarak hemanjiom gelişimini etkileyebilecek prenatal ve natal risk faktörlerinin araştırılması planlandı. Çalışmaya 114 konjenital hemanjiomlu hasta ve 100 sağlıklı çocuk dahil edildi. İki grubun yaş, cinsiyet, prenatal özellikleri (annenin gebelikte ilaç kullanımı, gebelikte geçirdiği hastalıklar, annede gebelikte hipo-hipertansiyon ve hiperemesis varlığı, anne ve babanın sigara kullanımı), natal özellikleri (doğum şekli, doğum ağırlığı, gestasyon yaşı), anne-baba yaşı, anne-baba hastalıkları ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Konjenital hemanjiomların en sık yerleşim yeri baş-boyun bölgesi idi. Kız olmak ve birinci çocuk olmak konjenital hemanjiom gelişim riskini artırıyordu. Annenin gebeliğinde hiperemesis öyküsünün olması konjenital hemanjiom gelişim riskini 1.75 kat artırıyordu. Postterm ve 4000 gramın üzerinde doğum konjenital hemanjiom gelişimine karşı koruyucu idi. Bilinen risk faktörlerinin dışında gebelikte ilaç kullanımının da konjenital hemanjiom gelişimi için bir risk faktörü olabileceği tespit edildi. İleride konuyla ilgili yapılacak çalışmaların daha geniş hasta gruplarında yapılmasını ve daha farklı risk faktörlerinin de göz önünde bulundurulmasını öneriyoruz.

Anahtar Sözcükler: Konjenital hemanjiom, risk faktörleri

Geliş Tarihi: 19.01.2018

Kabul Tarihi:06.08.2018

ABSTRACT

Hemangiomas are the most common benign tumors of childhood. The known risk factors are female gender, prematurity, and low birth weight. In this study, it is planned to investigate prenatal and natal risk factors which may affect hemangioma development in addition to these factors. The study included 114 patients with congenital hemangioma and 100 healthy children as the control group. Age, sex, prenatal characteristics of two groups (use of drugs, diseases, hypo-hypertension and hyperemesis during pregnancy, parental smoking), natal features (type of birth, birth weight, gestation age), parents' age, parents' diseases and medications used were questioned. The most frequent site of congenital hemangiomas was the head and neck region in our study. Female gender and being the first child increased the risk of developing congenital hemangioma. As an important information, hyperemesis during pregnancy increased the risk of congenital hemangioma 1.75 times. Postterm birth and birth weight over 4000 gram were protective against congenital hemangioma development. Apart from the known risk factors, drug use in pregnancy could be a risk factor for the development of congenital hemangioma. We recommend that future studies should be conducted in larger patient groups in order to consider different risk factors.

Key Words: Congenital hemangioma, risk factors

Received: 01.19.2018

Accepted:08.06.2018

GİRİŞ

Hemanjiomlar çocukluk çağının en sık görülen benign tümörleridir (1). İnfantil hemanjiomlar (İH) sıklıkla doğumdan sonra ortaya çıkar, hızlı büyür ve yavaşça geriler. Konjenital hemanjiom (KH) ise doğumda maksimum boyuta ulaşmış vasküler tümörleri tanımlar. Hemanjiomların patogenezi tam olarak anlaşılamamıştır ancak fetal hipoksik stresin tetikleyici olduğu düşünülmektedir. Muhtemelen genetik nedenler ve çevresel faktörler birlikte rol oynamaktadır. KH'ların patogenezi ve İH'larla ilişkisi net olarak anlaşılamamıştır. GLUT-1 negatif ve proliferatif fazlarını in utero tamamlamış olmaları nedeni ile İH'lardan farklıdır (2-4).

Çalışmamıza kliniğimize başvuran ve doğumda hemanjiomu saptanan konjenital hemanjiom hastaları dahil edildi. Bu grupların sosyodemografik özellikleri, prenatal ve natal risk faktörleri, anne-babanın yaşı ve kronik hastalıkları ile kullandıkları ilaçlar sorgulanarak konjenital hemanjiomların epidemiyolojik özelliklerinin belirlenmesi amaçlandı.

MATERYAL ve METOD

2008-2015 yılları arasında Dr. Sami Ulus Kadın Doğum, Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Çocuk Hematoloji-Onkoloji Polikliniğine başvuran 114 konjenital hemanjiomlu hasta ve sosyal pediatri polikliniğine başvuran 100 sağlıklı çocuk etiyolojik ve epidemiyolojik faktörler açısından geriye dönük olarak tarandı. Yaş, cinsiyet, prenatal özellikler (annenin gebeliğinde ilaç kullanımı, geçirdiği hastalıklar, gebelikte hiper-hipotansiyon, anne ve babanın sigara kullanımı), natal özellikler (doğum ağırlığı, gestasyon yaşı), anne-baba yaşı, anne-babanın hastalıkları ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı.

İstatistiksel Analiz

SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 21.0 programı kullanıldı. Çalışmanın verileri değerlendirilirken tanımlayıcı metodların (Ortalama, Standart sapma, frekans) yanı sıra niteliksel verilerin

karşılaştırılmasında Ki-Kare testi ve Fisher's Exact testi kullanıldı. Sonuçlar %95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR

Konjenital hemanjiomlu 114 vakanın 76'sı (%66,7) kız, 38'i (%33,3) erkekti. KH gelişim riski kızlarda erkeklere göre 2.34 kat daha yüksekti ($p=0,002$). KH'lı hastaların annelerinin 26'sı (%22,8), kontrol grubu annelerinin 26'sı (%26) gebeliğinde hastalık geçirmişti ($p=0,587$). KH'ların annelerinin 47'sinin (%41,2), kontrol grubu annelerinin 28'inin (%28) gebeliğinde ilaç kullanımı öyküsü vardı. Bu KH riskini 1,8 kat artırmaktaydı (%95 GA 1,02-3,20) ($p=0,043$). Gebelikte progesteron, analjezik veya antibiyotik kullanımı ile hemanjiom gelişimi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmadı ($p=0,780$). Konjenital hemanjiomlu hastaların annelerinin 14'ü (%12,3) gebelikten önce, 9'u (%7,9) gebeliği sırasında sigara kullanmıştı. KH'lı hastaların babalarının ise 60'ı (%52,6) sigara kullanıyordu. Annenin ve babanın sigara kullanımı KH gelişimine karşı koruyucu bulundu ($p = 0,042$ ve $0,022$) (Tablo 1). Annenin gebeliğinde hiperemesis görülmüş konjenital hemanjiom riskini 1.75 kat artırmaktaydı ($p=0,042$) Annelerin gebeliğinde hipotansiyon, hipertansiyon ve hiperemesis görülmüşü ile KH gelişimi arasındaki ilişki Tablo 1'de özetlenmiştir.

Anne ve baba yaşı ile konjenital hemanjiom gelişimi arasında bir ilişki bulunamadı ($p=0,948$, $p=0,349$). KH'lı hastaların annelerinin 18'inde (%15,8), babalarının ise 10'unda (%8,8) kronik hastalık öyküsü vardı ($p=0,325$, $p=0,632$) (hipotiroidi, B12 eksikliği, migren, diabetes mellitus vb.). İlk çocukta konjenital hemanjiom riski 2,27 kat artırmaktaydı (%95GA, 1,27-4,70; $p=0,005$). Konjenital hemanjiomlu hastaların 20'sinin (%17,5), sağlıklı grubun 22'sinin (%22) anne-babaları arasında akrabalık mevcuttu. Konjenital hemanjiomlu hastaların 11'inin (%9,6), sağlıklı grubun 14'ünün (%14,0) aile bireylerinden birinde hemanjiom ya da hemanjiom benzeri lezyon öyküsü mevcuttu ($p>0,05$). Konjenital hemanjiomlu hastaların doğum zamanı ve doğum ağırlıkları ile hemanjiom gelişimi arasındaki ilişki Tablo 1'de özetlenmiştir. 4000 gramın üzerinde doğmak konjenital hemanjiom gelişim riskini 0,28 kat azaltmaktaydı ($p=0,048$) (Tablo 1).

Tablo 1. Konjenital Hemanjiomların ve Kontrol Grubunun Özellikleri

	Konjenital Hemanjiomlular		Sağlıklı grup		Odds Ratio (%95 GA)		p değeri
	N	%	N	%	OR	%95 GA	
Gebelikten önce sigara kullanımı							
Evet	14	12,3	17	17,0	0,68	0,31-1,46	0,328
Hayır	100	87,7	83	83,0			
Gebelikte sigara kullanımı							
Evet	9	7,9	17	17,0	0,41	0,17-0,98	0,042
Hayır	105	92,1	83	83,0			
Babanın sigara kullanımı							
Evet	60	52,6	68	68,0	0,52	0,29-0,91	0,022
Hayır	54	47,4	32	32,0			
Annenin gebeliğinde hipotansiyon öyküsü							
Var	19	16,7	26	26,0	0,56	0,29-1,10	0,095
Yok	95	83,3	74	74,0			
Annenin gebeliğinde hipertansiyon öyküsü							
Var	7	10,3	9	9,0	0,66	0,23-1,84	0,427
Yok	107	89,7	91	91,0			
Annenin gebeliğinde hiperemesis öyküsü							
Var	66	54,8	44	44,0	1,75	1,01-3,01	0,042
Yok	48	45,2	56	56,0			
Doğum Zamanı							
<37 hafta	26	22,8	16	16,0	1,47	0,73-2,95	0,272
37-40 hafta	86	75,4	78	78,0	1,00		
>40 hafta	2	1,8	6	6,0	0,30	0,05-1,54	0,130
Doğum Ağırlığı							
<2500gr	24	21,1	8	8,0	2,82	1,20-6,65	0,014
2500-4000gr	87	76,3	82	82,0	1,00		
>4000gr	3	2,6	10	10,0	0,28	0,07-1,06	0,048

TARTIŞMA

Hemanjiomlar çocukluk çağının en sık görülen benign tümörleridir. Kızlarda erkeklerden daha sık görülür (5). Çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak kızlarda erkeklerden 2.34 kat daha sık görülmekteydi. Kızlarda daha sık görülmesinin sebebi tam olarak anlaşılamamış ancak östrojenin endotel proliferasyonunu artırması ile ilişkilendirilmiştir (6). Aralarında akrabalık olan hemanjiomlu hastalarda olayın kalıtsal olabileceği ve 5. Kromozom üzerindeki genlerle ilişkili olabileceği vurgulansa da X kromozomu üzerinde durumu açıklayabilecek herhangi bir mutasyona rastlanılmamıştır (7). Bazı araştırmacılara göre hemanjiom kızlarda daha sık görülmektedir çünkü daha fazla kozmetik endişe nedeni ile aileleri tarafından daha sık doktora götürülmektedirler (8).

Çalışmamızda annenin gebeliğinde hastalanması KH gelişimi için bir risk oluşturmuyordu. Ancak farklı bir çalışmada gebeliği sırasında solunum yolu enfeksiyonu geçiren annelerin bebeklerinde hemanjiom riski 1.14 kat artmaktaydı (9). Sonuçlarımızda gebelikte ilaç kullanımı KH sıklığını artırmaktaydı. Literatürde de benzer şekilde perikonsepsiyonel dönemde ilaç kullanımı hemanjiom sıklığını artırmaktaydı (9). Bir diğer çalışmada ise gebelikte analjezik, antibiyotik ve antihipertansiflerin en sık kullanılan ilaçlar olduğu raporlanmış ancak bu ilaçların kullanımı ile hemanjiom sıklığı arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (10).

Çalışmamızda gebelikte progesteron kullanımı KH gelişimi için bir risk faktörü oluşturmuyordu ancak literatürde annenin gebeliğinde progesteron kullanımı hemanjiom riskini 2.1 kat artırıyordu (11). Vaginal kanama ve progesteron kullanımının hemanjiom gelişimindeki rolü net olmasa da zamanlama olarak plasental gelişimin önemli fazlarıyla örtüşüğü bilinmektedir. Progesteronun anjiogenik etkisi birçok çalışma ile gösterilmiştir. Progesteron VEGF ekspresyonunu artırır, temel fibroblast büyüme faktörünü uyarır, aynı zamanda hemanjiomda artmış olarak bulunan matrix metalloproteinaz 6'yı artırır. Ayrıca hipoksinin, doku iskemisinde östrojen ve progesteron düzeylerini artırarak neovaskülarizasyon için önemli bir uyarıcı olduğu öne sürülmüştür. Bu görüş hipoksi ilişkili faktör-1 ve VEGF aktivasyonunun hemanjiom dokusunda kapillerlerin sayısındaki artışa neden olduğunu desteklemektedir (12-15).

Konjenital hemanjiomlu bebeklerin annelerinde sigara kullanımı öyküsü KH sıklığını azaltmakta idi. İlginç bir şekilde babanın sigara kullanımı da KH gelişimi açısından koruyucu idi. Literatürde bu konu ile ilgili bir çalışma bulunmamaktadır. Babanın sigara içimi hipoksiye dirençli spermilerin pozitif seleksiyonuna ve hipoksiye adaptasyon sağlamış epigenetik değişikliklere zemin hazırlıyor olabilir. Bu konuda daha geniş kapsamlı çalışmalara gerek olduğu bir gerçektir. KH patogenezinde hipoksi suçlanan önemli faktörlerden biridir. Hipoksi ilişkili faktörlerden VEGF-A, MMP-9 kanda, hipoksi induced faktör 1 alfa, MMP-9, VEGF-A da proliferasyon fazındaki hemanjiom dokusunda yüksek olarak bulunur (16). Plasental ve perinatal hipoksiye yol açan durumlar bu nedenlerle hemanjiom sıklığında artışa neden olabilir. Bir çalışmada anne ve babanın sigara içimi ile hemanjiom gelişimi arasında ilişki saptanmaz iken (9) diğer bir çalışmada sigara kullanan annelerin plansız gebeliklerinde hemanjiomun daha sık görüldüğü tespit edilmişti (12). Bu durum annelerin bebek planladıklarında genellikle sigara içmeyi bırakmalarına bağlanmıştır (17). Diğer yandan sigara plasental büyüme faktörünü arttırarak ve endoglin ve anti-antijiogenik VEGF reseptör 1'i azaltarak preeklampsiye karşı koruyucu bir etki gösterir. Sigaranın bu proanjiogenik etkisi anemi ve hipoksiye sekonder bir reaksiyon olarak düşünülebilir (18). Benzer mekanizma eritropoetin kullanılan preterm infantlardaki hemanjiom sıklığındaki artış ile de açıklanabilir. Eritropoez ve anjiogenez için uyarıcı olan aneminin, muhtemelen hemanjiom gelişimini de uyardığı düşünülmektedir (19).

Çalışmamızda annenin gebeliğinde hipotansiyon öyküsü ile hemanjiom gelişimi arasında ilişki saptanamadı. Bu konuda literatürde yapılmış bir çalışma bulunmamaktadır. Hipotansiyon dokularda perfüzyonu bozarak hipoksi aracılığı ile KH gelişimine neden olabilir. Ancak vaka grubumuza semptomatik olan hipotansif olgular dahil edildiği için sonuç istatistiksel olarak anlamsız çıkmış olabilir.

Çalışmamızda annenin gebeliğinde hipertansiyon görülmesi ile hemanjiom gelişme sıklığı arasında ilişki gözlemlenmedi. Çalışmalarda sıklıkla preeklampsi ile hemanjiom ilişkisi araştırılmış ve preeklampsinin hemanjiom gelişimini tetikleyebileceği bildirilmiştir (20). Burada plasental büyüme faktörleri rol oynuyor olabilir. Plasental büyüme faktörü (PIGF) ve çözünabilir fms-like tirozin kinaz 1'deki değişiklikler preeklampsili hastalarda daha belirgindir (21).

Çalışmamızda annenin gebeliğinde hiperemesis öyküsü konjenital hemanjiom gelişimini 1,75 kat artırmaktaydı. Hiperemesis gravidarum hastaneye yatmaya gerek duyulacak kadar inatçı bulantı ve kusma olarak tanımlanmaktadır (22-23). Hiperemesis perfüzyonu bozukluğuna sekonder hipoksiye bağlı olarak hemanjiom gelişimine yol açabilir. Yapılan bir çalışmada annenin gebeliğinde aşırı kusma öyküsü olması ile hemanjiom gelişimi arasındaki ilişki araştırılmış ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır (9). Hemanjiom gelişimi ile hiperemesis arasındaki ilişkiyi tanımlamak için daha fazla çalışma yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Haggstrom ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada hemanjiomlu hastaların annelerinin %55,1'inin 30 yaş üzerinde olduğu ve genel popülasyon ile karşılaştırıldığında ileri anne yaşının hemanjiom gelişiminde etkili olduğu bildirilmiştir (8). Ancak çalışmamızda ileri anne yaşı KH sıklığını artırmıyordu. İleri anne yaşı preterm doğum, düşük doğum ağırlığı, ve preeklampsi gibi gebelik komplikasyonlarını artırdığı için hemanjiom sıklığında artışa neden olabilir (8). Babanın ileri yaşta olması KH'da risk faktörü olarak bulunmamıştı ve bunun nedeni kontrol gurubunda genç yaşta bireylerin olması veya yaşlanma ile birlikte hemanjioma neden olabilecek faktörlerin spermatogenez sırasında epigenetik olarak baskılanması ile ilişkilendirilmiştir.

Araştırmamızda anne ya da babada kronik hastalık öyküsü hemanjiom gelişimini etkilememiştir. Literatürde de benzer sonuçlar bulunmaktadır. (9,12). İlk çocuk olmak konjenital hemanjiom gelişme riskini 2,27 kat artırıyordu (p=0,005) (24). İlk çocukta hemanjiomun sık görülmesinin nedeni olarak, ilk gebeliklerde preeklampsinin daha çok görüldüğü, preeklampsinin de hemanjiom prevalansında artışa neden olabileceği bildirilmiştir (8, 24, 25).

Hemanjiomlu hastaların aile öyküleri ile ilgili geniş çaplı çalışmalar henüz yapılmamıştır. Bir risk faktörü olarak belirtilmesine rağmen aile öyküsü hemanjiomlu hastalarımızın yalnızca %12'sinde bildirilmiştir, bir başka çalışmada ise bu oran %8,2 olarak bulunmuştur (8). Li ve ark.'nın yaptığı çalışmada ailede hemanjiom öyküsü olmasının hemanjiom gelişimini 2,51 kat artırdığı saptanmıştır (9). Bir diğer çalışmada kromozom 5q13-33 ile ailesel hemanjiom arasında ilişki bulunmuştu (7). Başka bir çalışmada ise nadir olarak otozomal dominant geçiş saptanmıştır (26). Her ne kadar hemanjiomlu hastaların küçük bir kısmını temsil etse de genetiğin hemanjiom gelişimi üzerindeki rolünü açıklamak için daha fazla çalışma gerekmektedir (8).

Çalışmamızda düşük doğum ağırlıklı çocuklarda normal doğum ağırlıklı olanlara göre 2.82 kat artmış KH sıklığı saptandı. 40 hafta üzerinde doğanlarda da KH sıklığı artıyordu (p=0,048). Hemanjiomlar prematürlerde ve düşük doğum ağırlıklı bebeklerde daha sık görülmektedir. Bir çalışmada 973 preterm infantın %13'ünde hemanjiom görülmüş ve bunun tahmin edilenden daha sık olduğu bildirilmiştir (27). Pretermelerde hemanjiomların daha sık görülmesinin nedeni anjiogenik kontrol mekanizmalarındaki dengesizliğe bağlanabilir (8). Önceki çalışmalarda 40 hafta üzerinde doğanlarda hemanjiom görülme sıklığı araştırılmamıştır. Ancak bu bebekler genel olarak gelişimini tamamlamış, intrauterin hipoksi gibi faktörlere daha az maruz kalan bebeklerdir. Bu nedenle hemanjiomlar bu bebeklerde daha az görülüyor olabilir.

Bir çalışmada 1000 gram altındaki bebeklerde hemanjiom insidansı %22-30'a kadar çıkmaktaydı (8, 27). Doğum ağırlığındaki her 500 gram azalmanın hemanjiom gelişim riskini %25 artırdığı ve düşük doğum ağırlığının gestasyonel yaştan daha önemli bir risk faktörü olduğu bildirilmiştir (28). Çalışmamızda 4000 gramın üzerinde doğanlarda konjenital hemanjiom sıklığı azalıyordu (p=0,048). Benzer şekilde daha yüksek doğum ağırlıklı bebeklerde, hemanjiomların daha yüzeysel olduğu saptanmıştır (p=0,023) (12).

Çoğul gebelikler de hemanjiom gelişimi için bilinen risk faktörlerindendir ancak çalışmamızda bu bir risk faktörü olarak saptanmadı. Çoğul gebeliklerde KH'nın daha sık görülmesinin nedeni prematüritelik ve progesteron etkisi ile açıklanabilir. Yine in vitro fertilizasyon ile yapılan gebeliklerde, çoğul gebelik olasılığı fazla olduğu için benzer şekilde KH gelişim sıklığı da artmış görünmektedir (12). Çoğul gebeliklerde bebeklerin prematüre ve düşük doğum ağırlıklı doğma riski normal gebeliklere göre daha yüksektir (12). İkizlerde görülen daha ciddi hemanjiomlar, fetüsün prematür olarak anneden ve plasentalardan gelen antianjiogenik faktörlerden ayrılması ile açıklanabilir (8). Yüzonsekiz ikiz eşi üzerinde yapılan bir çalışmada, monozigotik ve dizigotik ikizlerde hemanjiom insidansı arasında fark bulunmamıştır. Bu da kalıtsal faktörlerin hemanjiom gelişiminde etkili dominant faktörler olmadığını göstermektedir (29).

Sonuç olarak bilinen risk faktörlerinin dışında bu çalışmada hipermezis hemanjiom gelişimi için, gebelikte ilaç kullanımının konjenital hemanjiom gelişimi için bir risk faktörü olabileceği bulundu. Bunun dışında 4000 gramın üzerinde doğmak hemanjiom gelişimi için koruyucuydu. Ancak bu faktörlerin hemanjiom gelişimde bir risk faktörü olduğunu söyleyebilmek için daha geniş çaplı çalışmaların yapılması gerektiğini düşünüyoruz.

Çıkar Çatışması

Yazarlar herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

KAYNAKLAR

1. Boon LM, Enjolras O, Mulliken JB. Congenital hemanjioma: evidence of accelerated involution. *J Pediatr.* 1996;128:329-35.
2. Elia D, Garel C, Enjolras O, Vermouneix L, Soupre V, Oury JF, Guibaud L. Prenatal imaging findings in rapidly involuting congenital hemanjioma of the skull. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2008;31:572-5.
3. Drolet BA, Frieden IJ: Characteristics of infantile hemanjiomas as clues to pathogenesis. Does hypoxia connect the dots? *Arch Dermatol* 2010;146:1295-9.
4. Mulliken JB, Enjolras O. Congenital hemanjiomas and infantile hemanjioma: missing links., *J Am Acad Dermatol.* 2004;50:875-82.
5. Bree AF, Siegfried E, Sotelo-Avila C, Nahass G. Infantile hemanjiomas: speculation on placental trophoblastic origin. *Arch Dermatol.* 2001;137:573-7.
6. Sasaki GH, Pang CY, Wittliff JL. Pathogenesis and treatment of infant skin strawberry hemanjiomas: clinical and in vitro studies of hormonal effects., *Plast Reconstr Surg.* 1984;73: 359-70.
7. Berg JN, Walter JW, Thisanagayam U, Evans M, Blei F, Waner M, Diamond AG, Marchuk DA, Porteous ME., Evidence for loss of heterozygosity of 5q in sporadic haemangiomas: are somatic mutations involved in haemangioma formation? *J Clin Pathol.* 2001;54:249-52.
8. Haggstrom AN, Drolet BA, Baselga E, Chamlin SL, Garzon MC, Horii KA, Lucky AW, Mancini AJ, Metry DW, Newell B, Nopper AJ, Frieden IJ. Prospective study of infantile hemanjiomas: demographic, prenatal, and perinatal characteristics. *J Pediatr.* 2007;150:291-4.
9. Li J, Chen X, Zhao S, Hu X, Chen C, Ouyang F, Liu Q, Ding R, Shi Q, Su J, Kuang Y, Chang J, Li F, Xie H. Demographic and clinical characteristics and risk factors for infantile hemanjioma: a Chinese case-control study. *Arch Dermatol.* 2011;147:1049-56.
10. Dickison P, Christou E, Wargon O, A prospective study of infantile hemanjiomas with a focus on incidence and risk factors. *Pediatr Dermatol.* 2011;28:663-9.
11. Chen XD, Ma G, Chen H, Ye XX, Jin YB, Lin XX., Maternal and perinatal risk factors for infantile hemanjioma: a case-control study. *Pediatr Dermatol.* 2013;30:457-61.
12. Kim EJ, Park HS, Yoon HS, Cho S. Maternal and Perinatal Factors of Importance for Occurrence and Severity of Infantile Haemangioma. *Acta Derm Venereol.* 2015;95:696-9.
13. Mai HM, Mai HM, Zheng JW, Wang YA. The potential role of progesterone during pregnancy as an induction of infantile hemanjioma. *Shanghai Kou Qiang Yi Xue.* 2011;20:669-72.

14. Chen D, Lin XX, Li W. The relationship between the expression of HIF-1 α and the angiogenesis in infantile hemanjioma. *Chin J Plast Surg* 2005;21:115-8.
15. Ahmed A, Dunk C, Ahmad S, Khaliq A. Regulation of placental vascular endothelial growth factor (VEGF) and placental growth factor (PIGF) and soluble Flt-1 by oxygen: a review. *Placenta* 2000;21:16-24.
16. Kleinman ME, Blei F, Gurtner GC. Circulating endothelial progenitor cells and vascular anomalies. *Lymphat Res Biol.* 2005;3:234-9.
17. Jeyabalan A, Powers RW, Durica AR, Harger GF, Roberts JM, Ness RB. Cigarette smoke exposure and angiogenic factors in pregnancy and preeclampsia. *Am J Hypertens.* 2008; 21: 943-7.
18. Jeyabalan A, Powers RW, Clifton RG, Van Dorsten P, Hauth JC, Klebanoff MA, Lindheimer MD, Sibai B, Landon M, Miodovnik M; Eunice Kennedy Shriver National Institute of Child Health and Human Development Maternal-Fetal Medicine Units Network., Effect of smoking on circulating angiogenic factors in high risk pregnancies. *PLoS One.* 2010; 5: 13270.
19. Doege C, Pritsch M, Frühwald MC, Bauer J. An association between infantile haemangiomas and erythropoietin treatment in preterm infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 2012; 97: 45-9
20. Munden A, Butschek R, Tom WL, Marshall JS, Poeltler DM, Krohne SE, Alió AB, Ritter M, Friedlander DF, Catanzarite V, Mendoza A, Smit, Prospective study of infantile hemanjiomas: Incidence, clinical characteristics, and association with placental anomalies., *Br J Dermatol.* 2014;170:907-13.
21. Levine RJ, Karumanchi SA, Circulating angiogenic factors in preeclampsia. *Clin Obstet Gynecol.* 2005;48:372-86.
22. Mullin PM, Ching C, Schoenberg F, MacGibbon K, Romero R, Goodwin TM, Fejzo MS. Risk factors, treatments, and outcomes associated with prolonged hyperemesis gravidarum. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25:632-6.
23. Veenendaal MV, van Abeelen AF, Painter RC, van der Post JA, Roseboom TJ. Consequences of hyperemesis gravidarum for offspring: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2011;118:1302-13.
24. Hoorweg MJ, Smeulders MJ, Ubbink DT, van der Horst CM. The prevalence and risk factors of infantile haemangiomas: a case-control study in the Dutch population. *Paediatr Perinat Epidemiol.* 2012;26:156-62
25. Funai EF, Paltiel OB, Malaspina D, Friedlander Y, Deutsch L, Harlap S. Risk factors for pre-eclampsia in nulliparous and parous women: the Jerusalem perinatal study. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2005;19:59-68.
26. Blei F, Walter J, Orlov SJ, Marchuk DA., Familial segregation of hemanjiomas and vascular malformations as an autosomal dominant trait., *Arch Dermatol.* 1998;134:718-22.
27. Amir J, Metzker A, Krikler R, Reisner SH, Strawberry hemanjioma in preterm infants. *Pediatr Dermatol.* 1986;3:331-2.
28. Drolet BA, Swanson EA, Frieden IJ, Hemanjioma Investigator Group. Infantile hemanjiomas: an emerging health issue linked to an increased rate of low birth weight infants. *J Pediatr.* 2008;153:712-5.
29. Greco MF, Frieden IJ, Drolet BA, Garzon MC, Mancini AJ, Chamlin SL, Metry D, Adams D, Lucky A, Wentzel MS, Horii KA, Baselga E, McCuaig CC, Powell J, Haggstrom A, Siegel D, Morel KD, Cordisco MR. Infantile Hemanjiomas in Twins: A Prospective Cohort Study. *Pediatr Dermatol.* 2016;33:178-83.