

EVALUASI TERAPI KORTIKOSTEROID TOPIKAL ULTRAPOTEN DAN SOLUSIO TIMOLOL MALEAT 0,5% TERHADAP UKURAN HEMANGIOMA INFANTIL SUPERFISIAL

Lukman Ariwibowo, Sunardi Radiono, Retno Danarti

Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin
FK Universitas Gadjah Mada/ RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

ABSTRAK

Hemangioma infantil (HI) adalah tumor vaskular jinak yang sampai saat ini patofisiologinya belum jelas. Hingga saat ini, terapi topikal lini pertama untuk kelainan ini adalah menggunakan kortikosteroid ultrapoten. Namun demikian, karena efek samping penggunaan kortikosteroid dan responnya yang kadang gagal, diperlukan alternatif terapi topikal lain yang aman dan lebih cepat menunjukkan perbaikan lesi. Solusio timolol maleat 0,5% adalah penghambat reseptor β non selektif, yang dapat menghambat proliferasi dan memicu regresi HI. Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi terapi kortikosteroid topikal ultrapoten dan solusio timolol maleat 0,5% terhadap ukuran lesi HI superfisial. Desain penelitian ini adalah kohort retrospektif, melibatkan 59 rekam medis dan foto dokumentasi pasien HI superfisial yang diterapi dengan kortikosteroid ultrapoten (klobetasol propionat 0,05% atau betametason dipropionat 0,05%) atau solusio timolol maleat 0,5% dalam kurun waktu 2009-2014 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta. Terdapat perbedaan bermakna ($p < 0,001$) pada perbandingan selisih ukuran aksis terpanjang HI di antara kedua kelompok. Perbandingan selisih luas antara kedua kelompok juga didapatkan perbedaan yang bermakna ($p < 0,001$). Dapat disimpulkan bahwa solusio timolol maleat 0,5% lebih baik dibandingkan dengan kortikosteroid topikal ultrapoten dalam hal pengurangan ukuran lesi HI superfisial.

Kata kunci: Hemangioma infantil superfisial, kortikosteroid ultrapoten, solusio timolol, maleat 0,5%

EVALUATION OF TOPICAL ULTRAPOTENT CORTICOSTEROID THERAPY AND TIMOLOL MALEATE SOLUTION 0.5% TOWARD SUPERFICIAL INFANTILE HEMANGIOMA SIZE

ABSTRACT

Infantile hemangioma (IH) is a benign vascular tumor which its pathophysiology is still not well understood. To date topical ultrapotent corticosteroids is used as a first line treatment for superficial IH. However, due to many side effects of corticosteroids and its response to IH regression that sometimes fails, alternatives of other topical therapies is needed. Timolol maleate 0.5% solution is a nonselective β -blocker which may inhibit the proliferation and trigger the regression of IH. This study was aimed to evaluate topical ultrapotent corticosteroids and timolol maleate 0.5% solution for superficial IH. The design of this study was a retrospective cohort, involving 59 medical records and photo documentation of superficial IH patients treated with topical ultrapotent corticosteroids 0.5% clobetasol propionate or 0.5% betametasone dipropionate and timolol maleate 0.5% solution in the period from 2009 to 2014 in Dr. Sardjito Hospital, Yogyakarta. The results showed that the length axis difference of IH between the two groups had a significant differences ($p < 0.001$). Width difference of IH between the two groups had also significant differences ($p < 0.001$). Timolol maleate 0.5% solution was significantly superior compared to topical ultrapotent corticosteroids on size reduction of superficial IH lesion.

Keywords: Superficial infantile hemangioma, ultrapotent corticosteroids, timolol maleate 0.5% solution

Korespondensi:

Gedung Radiopoetro Lantai 3, Jl.
Farmako, Sekip, Yogyakarta 55281
Telpon/Fax 0274-560700
Email: danarti@ugm.ac.id

PENDAHULUAN

Hemangioma infantil (HI) merupakan tumor vaskular yang paling sering ditemukan pada masa bayi dan anak.¹ Kelainan ini mempunyai implikasi pada kosmetik dan psikologis sehingga diperlukan terapi. Pendekatan masa lalu untuk penatalaksanaan lesi HI non-komplikata adalah edukasi orang tua pasien disertai observasi. Saat ini, keputusan untuk melakukan intervensi terapi lebih dipilih untuk menghindari risiko yang tidak dapat diprediksi terhadap masalah kosmetik dan psikologis.^{2,3}

Terdapat berbagai pilihan modalitas terapi HI, namun dengan adanya ketidakefektifan dan efek samping berbagai modalitas terapi tersebut mendorong untuk dicari alternatif terapi lain yang aman dan mempunyai hasil yang memuaskan. Kortikosteroid secara sistemik maupun topikal telah digunakan sebagai terapi awal untuk HI, terutama HI non komplikata.³ Namun demikian, kortikosteroid hanya dapat memberikan respon baik pada 30% kasus HI, sedangkan sebanyak 30% menunjukkan respon parsial, dan sisanya tidak memberi respons.^{4,5}

Patofisiologi HI sampai saat ini belum diketahui dengan pasti.^{6,7} Kelainan ini memiliki perjalanan klinis yang dimulai pada usia 2 minggu pertama kehidupan yang ditunjukkan oleh fase proliferasi yang didominasi oleh sel-sel endotelial yang berproliferasi cepat dan berakhir sampai usia 1 tahun. Fase ini kemudian diikuti oleh fase involusi, dimulai pada usia 1 tahun dan berlanjut sampai usia sekitar 4-6 tahun, yang ditandai oleh berkurangnya proliferasi, meningkatnya apoptosis, melambatnya pertumbuhan lesi, dan akhirnya berhenti.^{8,9}

Hemangioma infantil diklasifikasikan menjadi superfisial, dalam, dan campuran.⁸ Penatalaksanaan HI superfisial yang kecil, lokal, dan non komplikata umumnya menggunakan terapi kortikosteroid topikal.³ Dipandang dari efek samping yang mungkin ditimbulkan pada anak, penggunaan kortikosteroid topikal ultrapoten untuk HI superfisial memberikan hasil lebih baik dibandingkan dengan kortikosteroid sistemik dan injeksi intra lesi.²

Penghambat reseptor β menjadi pilihan dalam penanganan HI sejak ditemukannya secara tidak sengaja efek propranolol sistemik yang diberikan pada pasien anak dengan gangguan kardiovaskular yang kebetulan memiliki HI, yaitu terjadi perbaikan pada lesi HI yang diderita.¹⁰ Penelitian lanjutan menunjukkan penggunaan propranolol dan timolol secara topikal memberikan perbaikan pada kasus HI.¹¹⁻¹⁴

Sejak tahun 2009 di RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta untuk tatalaksana HI superfisial juga digunakan solusio timolol maleat topikal 0,5% selain kortikosteroid topikal. Sediaan timolol topikal yang ada di Indonesia baru tersedia dalam bentuk solusio timolol maleat 0,5% tetes mata yang sering digunakan untuk terapi glaukoma.

Penelitian ini bertujuan untuk mengevaluasi terapi kortikosteroid topikal ultrapoten dan solusio timolol maleat 0,5% terhadap ukuran lesi HI superfisial.

METODE PENELITIAN

Rancangan penelitian ini adalah kohort retrospektif. Sampel diambil dari data rekam medis dan foto dokumentasi pasien HI superfisial yang diterapi di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta periode Januari 2009-Desember 2014. Kriteria inklusi adalah data rekam medis pasien yang didiagnosa HI superfisial non komplikata dengan ukuran maksimal 50 milimeter (mm) yang mendapatkan kortikosteroid topikal ultrapoten (klobetasol propionat 0,05% atau betametason dipropionat 0,05%) yang dioleskan dua kali sehari atau solusio timolol maleat 0,5% yang dioleskan 2 kali sehari selama 6 bulan; umur saat mulai diterapi maksimal 12 bulan; dan memiliki foto dokumentasi dengan skala ukuran pada area lesi HI superfisial pada saat awal sebelum diterapi sampai bulan ke-6 terapi. Kriteria eksklusi adalah ditemukannya riwayat penyakit sistemik yang dapat mempengaruhi terapi HI superfisial dan terdapat komplikasi yang bukan disebabkan oleh terapi topikal yang diberikan pada penatalaksanaan HI superfisial. Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada dan RSUP Dr. Sardjito Yogyakarta.

Data yang diambil dari rekam medis meliputi jenis kelamin, umur saat diperiksa pertama kali, umur saat munculnya lesi HI, berat badan lahir, umur ibu, umur kehamilan, lokasi lesi, selisih ukuran terpanjang lesi, dan selisih luas lesi selama 6 bulan terapi. Ukuran terpanjang lesi dan luas lesi diukur dari foto dokumentasi berskala menggunakan program perangkat lunak ImageJ[®]. Pengukuran dilakukan oleh asisten peneliti untuk alasan obyektivitas (gambar 1 dan 2). Data yang diperoleh tersebut dimasukkan ke dalam program perangkat lunak SPSS^{®20}. Data dianalisis menggunakan uji t tidak berpasangan apabila distribusi data normal, atau menggunakan uji Mann Whitney apabila distribusi data tidak normal. Tingkat kemaknaan dalam penelitian ini ditetapkan apabila $p < 0,05$



Gambar 1. Pasien HI superfisial setelah diterapi dengan klobetasol propionat 0,05% selama 6 bulan (gambar sisi kanan), menunjukkan warna lesi lebih pudar.



Gambar 2. Pasien HI superfisial setelah diterapi dengan solusio timolol maleat 0,5% selama 6 bulan (gambar sisi kanan) menunjukkan tebal dan warna lesi

HASIL PENELITIAN

Subjek penelitian yang didapat adalah sebanyak 59 orang dari 344 pasien HI superfisial yang memenuhi kriteria inklusi. Pasien yang menerima terapi selama 6 bulan dari kelompok kortikosteroid topikal ultrapoten klobetasol propionat 0,05% atau betametason dipropionat 0,05% berjumlah 26 pasien, s e d a n g k a n k e l o m p o k p a s i e n

yang diterapi dengan solusio timolol maleat 0,5% berjumlah 33 pasien. Karakteristik sampel dari penelitian ini dapat dilihat pada tabel 1. Tidak terdapat perbedaan secara bermakna pada kedua kelompok pada jenis kelamin, umur pasien, umur muncul lesi HI, berat badan lahir, umur kehamilan, umur ibu, dan lokasi lesi.

Tabel 1. Karakteristik klinis berdasarkan jenis terapi pada subjek penelitian di RSUP dr. Sardjito periode Januari 2009 – Desember 2014 (n=59)

	Kortikosteroid topikal ultrapoten n = 26	Solusio timolol maleat 0,5% n = 33	p
Jenis kelamin, n (%)			
Laki-laki	8 (30,7)	9 (27,3)	
Perempuan	18 (69,3)	24 (72,7)	
Umur pasien, (bulan)			
Median	5,5	6	0,284
Kisaran	1-11	1-11	
Umur muncul HI, (bulan)			
Median	1	1	0,852
Kisaran	1-2	1-2	
Berat badan lahir, (gram)			
Rerata (Simpang Baku)	3198 (\pm 207,5)	3253 (\pm 199,9)	0,307
Umur kehamilan, (minggu)			
Median	38	38	0,789
Kisaran	36-40	36-40	
Umur ibu, (tahun)			
Rerata (Simpang Baku)	28,3 (\pm 3,8)	28,6 (\pm 3,0)	0,780
Lokasi lesi, n (%)			
Kepala leher	22 (84,6)	23 (69,7)	
Badan	3 (11,5)	7 (21,2)	
Ekstremitas	1 (3,9)	3 (9,1)	

Perbandingan selisih ukuran aksis terpanjang lesi HI superfisial setelah 6 bulan terapi antara kedua kelompok berbeda secara bermakna (tabel 2); pada kelompok yang diterapi dengan solusio timolol maleat hasil lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang diterapi kortikosteroid topikal ultrapoten ($p < 0,001$). Selisih luas

lesi HI superfisial setelah 6 bulan terapi pada kedua kelompok berbeda secara bermakna (tabel 3). Kelompok yang diterapi dengan solusio timolol maleat lebih baik dibandingkan dengan kelompok yang diterapi kortikosteroid topikal ultrapoten ($p < 0,001$).

Tabel 2. Perbandingan selisih ukuran aksis terpanjang HI setelah terapi selama 6 bulan pada subjek penelitian di RSUP dr. Sardjito periode Januari 2009 – Desember 2014 (n=59)

	Kortikosteroid topikal ultrapoten (mm)	Solusio timolol maleat 0,5% (mm)	Nilai p
Median	- 2,5	2,0	<0,001
Kisaran	-8,0 - 8,0	-2,0 - 19,0	
Keterangan : nilai median negatif (-) menunjukkan ukurannya bertambah besar deltanya dari ukuran hemangioma awal			

Tabel 3. Perbandingan selisih luas setelah terapi selama 6 bulan pada subjek penelitian di RSUPN DR. Sardjito periode Januari 2009 – Desember 2014 (n=59)

	Kortikosteroid topikal ultrapoten (mm ²)	Solusio timolol maleat 0,5% (mm ²)	Nilai p
Median	- 19,4	19,1	<0,001
Kisaran	-65,6 - 44,6	-67,2 - 517,4	
Keterangan: nilai median negatif (-) menunjukkan ukurannya bertambah besar deltanya dari ukuran hemangioma awal			

PEMBAHASAN

Hemangioma infantil (HI) diperkirakan terjadi pada sekitar 4-10% bayi pada tahun pertama kehidupan.^{14,15} Kelainan ini dapat terjadi pada semua jenis kelamin, namun lebih sering pada perempuan dengan perbandingan 2:1.9 Bayi prematur dengan berat badan lahir rendah, ibu dengan riwayat kehamilan multipel, umur ibu di atas 35 tahun saat melahirkan merupakan faktor risiko HI.^{9,16,17} Pada penelitian ini subjek adalah pasien HI superfisial sebanyak 59 orang, masing-masing hanya memiliki satu buah lesi HI superfisial. Hal ini sesuai dengan penelitian Boye dkk. (2009),⁹ umumnya lesi HI adalah soliter. Dua puluh enam pasien HI superfisial telah diterapi dengan kortikosteroid ultrapoten topikal (11 orang klobetasol propionat 0,05% dan 15 orang betametason dipropionat 0,05%), dan 33 orang diterapi dengan solusio timolol maleat 0,5% topikal yang masing-masing dioleskan 2 kali sehari selama 6 bulan terapi. Perbandingan jumlah

penderita HI superfisial dalam penelitian ini antara perempuan dan laki-laki sekitar 2,5:1, tidak berbeda dengan penelitian sebelumnya.^{16,17} Lokasi lesi HI superfisial lebih dominan terjadi di area kepala leher. Kejadian di badan dan ekstremitas lebih sedikit. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa lesi HI dominan di area kepala leher.^{13,14,18}

Subjek penelitian mulai diterapi pada kisaran usia 5,5-6 bulan. Perbandingan usia antara kedua kelompok terapi secara statistik tidak berbeda bermakna ($p = 0,284$). Lesi HI superfisial terbanyak muncul pada usia 1 bulan, secara statistik tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok ($p = 0,852$). Hal ini serupa dengan penelitian Boye dkk.,⁹ yang menyatakan HI paling banyak terjadi pada 2 minggu pertama pasca kelahiran, sedangkan Chakkittakandiyil dkk.¹³ menyatakan HI terjadi pada 3±3 minggu pasca kelahiran.

Berat badan lahir (gram) pada penderita HI superfisial pada penelitian ini antara kedua kelompok terapi tidak berbeda secara statistik (kortikosteroid ultrapoten: $3198,0 \pm 207,5$; solusio timolol maleat 0,5%: $3253,0 \pm 199,9$; $p=0,307$). Pada penelitian ini pada kedua kelompok terapi tidak didapatkan subjek dengan berat badan lahir rendah, berbeda dengan penelitian Ho dkk. (2007),¹⁷ yang menemukan bahwa HI lebih sering terjadi pada anak yang memiliki berat badan lahir rendah.

Umur kehamilan ibu secara statistik tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok terapi ($p = 0,789$). Pada penelitian ini tidak terdapat umur kehamilan kurang bulan, berbeda dengan penelitian Callahan dan Yoon (2012),² yang menyatakan bahwa umur kehamilan yang kurang merupakan risiko munculnya HI pada anak yang dilahirkan.

Umur ibu ketika melahirkan, secara statistik tidak berbeda bermakna antara kedua kelompok (kortikosteroid ultrapoten: $28,3 \pm 3,8$; solusio timolol 0,5%: $28,6 \pm 3,0$; $p = 0,780$). Pada penelitian ini umur ibu ketika melahirkan tidak ada yang lebih dari 35 tahun, berbeda dengan penelitian Bree dkk (2001),¹⁶ yang menyatakan bahwa anak dengan HI dilahirkan oleh ibu berusia lebih dari 35 tahun.

Hasil penelitian ini menunjukkan bahwa terapi solusio timolol maleat 0,5% selama 6 bulan lebih baik dibandingkan dengan kortikosteroid topikal ultrapoten selama 6 bulan untuk pasien HI superfisial. Belum pernah dilakukan penelitian yang membandingkan kortikosteroid topikal ultrapoten dengan solusio timolol maleat 0,5% untuk terapi HI superfisial. Chakkittakandiyil dkk. (2012),¹³ melakukan penelitian kohort retrospektif terhadap penggunaan gel timolol maleat 0,1% dan gel timolol maleat 0,5% dengan menggunakan skala VAS (*Visual Analog Score*) berdasarkan foto dokumentasi pasien selama terapi. Penelitian yang membandingkan terapi kortikosteroid topikal (mometason furoat dan transinolon) dengan solusio timolol maleat 0,5% tetes mata untuk pasien HI superfisial telah dilaporkan sebelumnya, dengan hasil solusio timolol maleat 0,5% lebih baik.¹⁹

Hingga saat ini kortikosteroid topikal ultrapoten merupakan terapi pilihan untuk hemangioma infantil superfisial kecil dan non komplikata.³ Mekanisme aksi

kortikosteroid untuk HI yaitu menghambat potensial vaskulogenik dari sel punca yang diambil dari HI manusia. Penekanan ekspresi dari VEGF-A oleh kortikosteroid akan menghambat vaskulogenesis HI.²⁰ Efek antiproliferatif dan vasokonstriksi dari kortikosteroid topikal ultrapoten diduga turut pula berperan dalam mekanisme terapi HI superfisial.²¹⁻²³

Penghambat reseptor β terbukti menekan perkembangan HI melalui penekanan regulasi berbagai faktor proangiogenik misalnya bFGF dan VEGF-A, serta memicu apoptosis sel endotel kapiler, juga melalui efek vasokonstriksi yang dimilikinya.^{21,22} Namun demikian masih banyak hal yang belum dapat diterangkan tentang mekanisme pasti terapi penghambat reseptor β seperti halnya dengan kortikosteroid.¹⁸

Penelitian Chakkittakandiyil dkk. (2012)¹³ menemukan bahwa untuk terapi HI superfisial pemberian gel timolol maleat 0,5% topikal selama $8,0 \pm 10,9$ bulan lebih baik pada VAS (*Visual Analog Scale*) dibandingkan dengan gel timolol maleat 0,1%. Bonifazi dkk. (2013),¹⁴ melakukan pemantauan terapi HI dengan galenik propranolol 1% topikal yang dilakukan selama 4-6 bulan, terdapat regresi lebih dari 60% ukuran awal pada 13 kasus dari 25 kasus HI yang diterapi secara dini.

Pada penelitian ini tidak didapatkan efek samping terapi pada kedua kelompok selama terapi 6 bulan. Pernah dilaporkan efek samping akibat absorpsi sistemik terapi kortikosteroid ultrapoten pada HI.²³ Penggunaan penghambat reseptor β secara topikal untuk HI adalah aman, namun pernah dilaporkan adanya gangguan tidur pada penggunaan gel timolol secara topikal untuk HI.¹³

Penelitian kohort retrospektif ini memiliki beberapa keterbatasan, di antaranya adalah pengambilan foto dokumentasi pasien dari data yang dimiliki yang tidak sepenuhnya standar, serta faktor pengukuran yang hanya terdiri atas variabel ukuran aksis terpanjang lesi dan luas lesi. Pada penelitian ini kortikosteroid topikal ultra poten yang dipakai sebanyak 2 jenis, juga merupakan keterbatasan penelitian. Penelitian uji klinis kohort prospektif yang lebih lengkap diperlukan untuk lebih sempurna hasil yang didapatkan. Keterbatasan yang ada dalam penelitian ini tidak mengurangi fakta terdapatnya gambaran perbaikan klinis yang lebih baik pada penggunaan solusio timolol maleat 0,5%

dibandingkan dengan pemakaian kortikosteroid topikal ultrapoten dalam kurun waktu 6 bulan, sehingga hasil penelitian ini dapat menjadi rujukan untuk terapi topikal HI superfisial.

KESIMPULAN

Terapi solusio timolol maleat 0,5% selama 6 bulan untuk HI superfisial lebih baik dibandingkan dengan kortikosteroid topikal ultrapoten ditinjau dari selisih pengurangan ukuran aksis terpanjang dan perbandingan selisih luas lesi HI superfisial.

Solusio timolol maleat 0,5% dapat dipakai sebagai alternatif terapi topikal HI, namun masih diperlukan penelitian uji klinis kohort prospektif.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada Prof. Dr. dr. Hardyanto Soebono, Sp.KK(K) dan dr. Arief Budiyanto, Ph.D, Sp.KK(K) atas saran dan asupan untuk perbaikan makalah.

DAFTAR PUSTAKA

1. Frieden IJ. Infantile hemangioma research: Looking backward and forward. *J Invest Dermatol*. 2011;131:2345-8.
2. Callahan A, Yoon M. Infantile hemangioma: A review. *Saudi J Ophthalmol*. 2012;26:283-91.
3. Rosenblatt A, Mathes EF, Rosbe KW. Infantile hemangiomas: From pathogenesis to clinical features. *Research Rep Neonat*. 2012;2:55-64.
4. Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, Stempak D, Stephens D, Weinstein M, dkk. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: A randomized, controlled trial. *Pediatrics*. 2007;119:e1239-47.
5. Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, Kumar V, Gupta DK, Gopal SC. Evaluation of topical steroids in the treatment of superficial hemangioma. *Skinmed*. 2010;8: 9-11.
6. Barnes CM, Christison-Lagay EA, Folkman J. The placenta theory and the origin of infantile hemangioma. *Lymphat Res Biol*. 2007;5:245-55.
7. Bischoff J. Progenitor cells in infantile hemangioma. *J Craniofac Surg*. 2009; 20: Suppl 1:695-7.
8. Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis*. 2009;12:197-207.
9. Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: Challenges, new insights, and therapeutic promise. *J Craniofac Surg*. 2009;20:Suppl 1:678-84.
10. Leaute-Labreze C, Taieb A. Efficacy of beta-blocker in infantile capillary haemangiomas: The physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venereol*. 2008;135:860-2.
11. Pope E, Chakkitakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: A pilot study. *Arch Dermatol*. 2010;146:564-5.
12. Calvo M, Garcia-Millan C, Villegas C, Fueyo-Casado A, Buron I. Topical timolol for infantile hemangioma of the eyelid. *Int J Dermatol*. 2012;52:603-4.
13. Chakkitakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, Siegfried E, Lara-Corrales I, Lam J, dkk. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: A retrospective multicenter, cohort study. *Pediatr dermatol*. 2012;29:28-31.
14. Bonifazi E, Milano A, Colonna V. Evaluation of safety and efficacy of a galenic preparation of 1% propranolol in 89 cases of cutaneous infantile hemangioma. *Eur J Pediatr Dermatol*. 2013;23:93-104.
15. Gorincour G, Kokta V, Rypens F, Garel L, Powell J, Dubois J. Imaging characteristics of two subtypes of congenital hemangiomas: Rapidly involuting congenital hemangiomas and non-involuting congenital hemangiomas. *Pediatr Radiol*. 2005;35:1178-85.
16. Bree AF, Siegfried E, Sotelo-Avila C, Nahass G. Infantile hemangiomas: Speculation on placental trophoblastic origin. *Arch Dermatol*. 2001;137:573-7.
17. Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol*. 2007; 56: 63-8.
18. Abarzua-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: A randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol*. 2014;70:1045-9.
19. Ariwibowo L, Danarti R. Comparison of efficacy between topical corticosteroid, timolol maleate

- 0,5% eye drop, and education observation in managing infantile hemangioma. Oral presentation. 21st Regional Conference of Dermatology. Danang Vietnam 9-12 April.2014:(abstract book p. 189-90).
20. Greenberger S, Boscolo E, Adini I. Corticosteroid suppression of VEGF-A in infantile hemangioma-derived stem cells. *N Engl J Med.* 2010;362: 1005-13.
 21. Theletsane T, Redfern A, Raynham O, Harris T, Prose NS, Khumalo NP. Life-threatening infantile haemangioma: A dramatic response to propranolol. *J Eur Acad Dermatol Venereol.*2009;23:1465-6.
 22. Peridis S, Pilgrim G, Athanasopoulos I, Parpounas K. A meta-analysis on the effectiveness of propranolol for the treatment of infantile airway haemangiomas. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.*2011;75:455-60.
 23. Valencia IC, Kerdel FA. Topical corticosteroids. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine.* Edisi ke-8. New York: McGraw Hill Companies; 2012. h. 2659-65.