

Management of Infantile Hemangioma Fifa Argentina¹, Hendra Tarigan Sibero²

¹Department of Dermatology & Venerology, Faculty of Medicine,
Sriwijaya University South of Sumatra

²Department of Dermatology & Venerology, Faculty of Medicine, University Lampung

Abstract

Infantile hemangioma (IH) is a benign tumor endothelial cells through a phase of rapid proliferation is usually followed by spontaneous regression encountered in infancy. Infantile hemangiomas are common in the Caucasian population, at the dermatovenereology outpatient RSMH recorded four cases. Incidence in ♀:♂= 2-4:1, premature especially weighing less than 1500 grams, and twin. Management of IH performed by two methods therapeutic approach active intervention and active non intervention. Commonly, IH can simply be spontaneous regression was used active non-intervention approach, providing information about the development of IH, and therapy. IH observed by doing serial photography. Approximately 10% IH need active intervention, in terms of location, nature and complications. Active intervention modalities include pharmacologic agents (corticosteroids, interferon- α , vincristine, bleomycin, imiquimod, beta blocker), laser, surgery, and embolization. The involvement of multiple disciplines, dermatologists, pediatric, radiologist, cardiologist, and surgeon is required in handling IH in order to treat patients comprehensive. [JuKeUnila 2014;4(7):65-74]

Key words : active intervention, active non-intervention, infantile hemangioma (IH)

Pendahuluan

Tanda lahir vaskuler merupakan tanda lahir yang umum. Mulliken dan Glowacki tahun 1982 mengusulkan sistem klasifikasi untuk tanda lahir vaskuler berdasarkan gambaran klinis dan selular. Klasifikasi ini kemudian disempurnakan pada tahun 1996 dan diadopsi sebagai sistem klasifikasi resmi untuk anomali vaskular oleh *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) berdasarkan manifestasi klinis, histopatologi, dan riwayat perjalanan penyakit.¹⁻⁵ Menurut ISSVA tanda lahir vaskuler dibagi menjadi tumor dan malformasi vaskuler. Tumor vaskular merupakan tumor jinak sel endotel pembuluh darah. Kategori ini termasuk hemangioma infantil, kaposiform hemangioendothelioma, *tufted angioma*, dan granuloma piogenik. Malformasi vaskular adalah anomali pembuluh darah tanpa proliferasi seluler dan merupakan kegagalan morfogenesis.¹

Hemangioma infantil termasuk

dalam tumor vaskuler yang paling sering ditemukan berupa tumor jinak sel endotel yang mengalami fase proliferasi cepat biasanya diikuti regresi spontan pada masa bayi. Sinonim HI antara lain *hemangioma of infancy*, *nevus maternus*, *angioma simplex*, *angioma cavernosum*, *angiodysplasia*, *strawberry nevus*, dan *capillary hemangioma*.^{1,2,3,6} Hemangioma infantil (HI) sering ditemukan pada populasi Caucasia, dengan insidensi lebih dari 12% jumlah seluruh anak.^{6,7} Hemangioma infantil lebih sering pada perempuan dibandingkan laki-laki dengan perbandingan 2-4:1, bayi prematur, terutama dengan berat badan kurang dari 1500 gram, dan kehamilan kembar.^{1,2,7,8} Hemangioma infantil yang tercatat di Poliklinik Kulit dan Kelamin Divisi Dermatologi Non Infeksi sepanjang tahun 2010 ada 4 kasus.⁹ Enam persen (6%) HI terletak di dahi dan area leher, 25% pada badan dan 15% di ekstremitas. Biasanya 80% HI merupakan lesi tunggal, tetapi 20% dapat berkembang menjadi tumor multipel.

Hemangioma infantil memiliki karakteristik penampakan samar berupa makula pucat dengan telangektasis pada saat lahir tetapi dapat tumbuh dengan cepat pada tahun pertama kehidupan.^{5,7}

Pengobatan HI dilakukan berdasarkan banyak faktor, termasuk ukuran dan lokasi, psikososial, serta risiko dan keuntungan terapi. Hemangioma infantil dapat regresi spontan sehingga sebagian besar tidak perlu diobati atau hanya dilakukan pendekatan *active non-intervention*. Hemangioma infantil pada lokasi tertentu, seperti periorbital, orofaringeal, preaurikuler, dan regio parotid memerlukan pengobatan cepat dan aktif untuk mencegah kecacatan permanen, begitu juga dengan hemangioma yang berpotensi menimbulkan komplikasi harus segera diterapi atau disebut dengan pendekatan *active intervention*.^{2,10} Tinjauan pustaka akan membahas penatalaksanaan hemangioma infantil sehingga kita dapat memberikan terapi yang adekuat pada pasien HI.

Anamnesis merupakan kunci penting untuk mendiagnosis HI. Beberapa anamnesis yang dapat ditanyakan kepada orang tua pasien ditampilkan dalam tabel 1.²

Tabel 1. Hemangioma Infantil (HI)²

<ul style="list-style-type: none"> • Riwayat <ul style="list-style-type: none"> ○ Apakah anak tersebut lahir prematur? ○ Apakah anak tersebut lahir kembar? ○ Komplikasi selama kehamilan atau persalinan?
<ul style="list-style-type: none"> • Kesehatan menyeluruh dan riwayat penyakit dahulu <ul style="list-style-type: none"> ○ Apakah anak tersebut makan dengan baik dan memiliki berat badan ideal? ○ Apakah pernah dirawat inap atau memiliki penyakit?
<ul style="list-style-type: none"> • Riwayat “tanda lahir” <ul style="list-style-type: none"> ○ Apakah tampak pada saat lahir? ○ Apakah ada perubahan dari sejak lahir? ○ Pertumbuhan: apakah tumbuh proporsional atau disproportional dengan pertumbuhan somatik anak? Apakah masih terus bertumbuh, stabil, atau mengecil? (Fotografi serial kadang membantu) ○ Adakah komplikasi seperti nyeri, perdarahan, ulserasi? ○ Adakah pengobatan sebelumnya?
<ul style="list-style-type: none"> • Riwayat keluarga <ul style="list-style-type: none"> ○ Adakah riwayat keluarga berhubungan dengan hemangioma atau tanda lahir lainnya?

Walaupun HI tidak tampak sebagai tumor pada saat lahir, tetapi akan tampak jelas dalam beberapa pekan kehidupan, biasanya dengan tampilan *bruish-like* sebelum hemangioma berproliferasi (*nascents*). *Deep hemangioma*, pertumbuhan terlihat satu bulan kemudian dibandingkan yang lebih superfisial. Periode pertumbuhan cepat terjadi pada lima bulan pertama kehidupan dan melambat hingga mencapai ukuran maksimum diperkirakan pada usia 9-12 bulan. Pada hemangioma besar bahkan dapat hingga 18 bulan (*proliferation phase 1*), selanjutnya akan stabil/*growth arrest/plateau (proliferation phase 2)* Pada usia 2-5 tahun biasanya 50% lesi mengalami involusi (*early involution phase*). Hal ini akan meningkat 70% pada usia 6 tahun dan sekitar 90% pada usia 10 tahun (*late involution phase*).^{1,2,3,6,7,11}

Penatalaksanaan

Penatalaksanaan dilakukan berdasarkan banyak faktor, yaitu ukuran, lokasi lesi, beban psikososial, serta risiko dan keuntungan terapi. Sebagian besar HI tidak perlu diobati karena dapat regresi spontan (90%). Penatalaksanaan hanya dilakukan pendekatan *active nonintervention*.² Namun, HI pada lokasi tertentu, seperti periorbital, orofaringeal, preaurikuler, atau regio parotid, perlu pengobatan cepat dan aktif untuk mencegah kecacatan permanen, begitu juga dengan hemangioma yang berpotensi menimbulkan komplikasi bahkan mengancam jiwa dilakukan penatalaksanaan *active intervention* berupa terapi farmakologi, bedah, laser, dan embolisasi.^{1,2,3}

Active non-intervention

Active non-intervention suatu strategi pemberian informasi melalui diskusi dengan orang tua pasien agar lebih banyak belajar mengenai hemangioma dan pengobatannya. Biasanya dilakukan pada hemangioma superfisial, ukuran lesi kecil, lokalisata dan pada lokasi bukan area yang membahayakan. Observasi pendekatan dengan fotografi serial

sebagai monitor perkembangan hemangioma. Banyak orangtua takut terjadi perdarahan dan ulserasi, maka diperlukan pembekalan cara perawatan dan mengatasi perdarahan sebagai antisipasi pencegahan komplikasi potensial. Hemangioma biasanya regresi spontan, dapat sembuh tanpa meninggalkan bekas, namun sebagian lagi meninggalkan bekas berupa skar, atrofi ataupun telangektasis pada usia sekitar 10 tahun.³

Hemangioma ukuran kecil memiliki prognosis yang lebih baik dengan resolusi spontan dengan hasil kosmetik yang baik dan biasanya diatasi tanpa intervensi aktif. Dokter harus dapat mengenali lesi dari ukurannya, sifatnya dan menanggapi keluhan yang merupakan beban bagi orangtua pasien. Orang tua dengan anak-anak hemangioma fasialis menampilkan reaksi yang hampir sama dengan orang tua dengan anak-anak yang mengalami deformitas permanen.³ Lebih jauh lagi, kebanyakan orang tua merasa khawatir karena tidak mendapatkan jawaban yang memuaskan terhadap pertanyaan yang diajukan dan menimbulkan ketidakpuasan terhadap perawatan medis. Informasi dari kelompok penderita HI dapat menjadi sumber informasi dan saling berbagi sehingga dapat mengurangi beban psikososial.¹⁴

Active intervention

Hemangioma infantil beresiko yang harus diperhatikan dan cepat diobati dibagi berdasarkan sub tipe dan lokasi. Sub tipe

segmental dan multifokal serta lokasi pada wajah (periorbital, perioral, dan lesi yang luas di wajah), area *beard*, lumbosakral, dan genital.²

Prinsip pemilihan pengobatan tergantung pada lokasi dan derajat variasi pertumbuhan. Pengobatan awal pada hemangioma ukuran kecil pada wajah masih kontroversi dan harus dievaluasi ulang, khususnya hasil estetika jangka panjang dan sekuele. Observasi aktif sangat ketat pada hemangioma yang melibatkan wajah dan membutuhkan rejimen pengobatan. Ketika laring atau trakea terlibat, pembedahan harus dipikirkan sebagai lini pertama, intervensi awal biasanya untuk indikasi mencegah obstruksi jalan nafas dengan melakukan trakeostomi. Jika melibatkan mata yang disertai gangguan penglihatan harus segera diobati.¹⁵

Tujuan utama penatalaksanaan meliputi (1) mencegah atau menghindari komplikasi yang mengancam kehidupan atau fungsi tubuh, (2) perawatan luka, (3) mencegah kecacatan permanen, (4) mengurangi beban psikososial bagi pasien dan keluarganya, dan (5) mencegah lesi berkembang menjadi agresif, berpotensi menimbulkan skar yang berkemungkinan kuat mengalami involusi tanpa residual yang signifikan.^{14,16}

Panduan pengobatan menurut Guideline International Society for the Study of Vascular Anomalies (ISSVA) dapat dilihat pada tabel 2.⁴

Tabel 2. Panduan strategi pengobatan pada tumor vaskular.⁴

Modalitas	Tumor vaskular
Pengobatan farmakologi (kortikosteroid, interferon alpha 2a atau 2b, vincristine, bleomisin, dll)	+++
Laser (FPDL, Nd-YAG, Diode, dll)	+
Eksisi bedah/ reseksi	++
<i>Arterial superselective embolization</i>	+/- (hemangioma liver, hemangioma dengan gagal jantung kongestif)

FPDL = *flashlamp pulsed dye laser*; ND-YAG laser = *Neodymium : yttrium-aluminium-garnet laser* .

Pengobatan Farmakologi

Kortikosteroid sistemik merupakan pengobatan lini pertama pada HI, bekerja paling baik pada fase pertumbuhan, yang memperlambat pertumbuhan atau penghentian pertumbuhan sampai 90% kasus, dengan penyusutan ukuran sampai sepertiganya.² Hasil terbaik yang dicapai jika diberikan pada pasien usia kurang dari 6 bulan; pada usia lebih tua hasil yang dicapai kurang memuaskan.¹⁰

Kriteria pengobatan dengan kortikosteroid ialah: (1) Apabila melibatkan salah satu struktur yang vital, (2) Tumbuh dengan cepat dan mengadakan destruksi kosmetik, (3) Secara mekanik mengadakan obstruksi salah satu orifisium, (4) Ada perdarahan dengan atau tanpa trombositopenia, (5) Menyebabkan dekompensasi kardiovaskular.⁴

Zheng (2009) menyatakan metilprednisolon oral lebih efektif daripada pemberian metilprednisolon injeksi. Rejimen kortikosteroid oral yang digunakan adalah metilprednisolon oral (3-5mg/kgbb) setiap pagi selama 6-8 pekan. Dosis diturunkan setelah 2-3 pekan. Pengobatan dapat diulang selama 2-3 siklus saat diperlukan dengan interval 4-6 pekan.¹⁰

Dourmishev (2005) melaporkan seorang bayi perempuan usia 7 bulan dengan hemangioma kraniofasial kavernosa pada dahi, wajah, dan leher muncul pada usia 15 hari setelah lahir diberikan metilprednisolon oral dengan dosis 3 mg/kg/hari dan menampakkan hasil yang signifikan ukuran lesi hemangioma mengecil selama 6 bulan.¹⁷

Rekomendasi dosis, durasi terapi, jadwal dosis dan monitor panduan bervariasi dan tidak ada standar yang baku. Dosis awal prednison (atau ekuivalennya) 2-3 mg/kgbb/hari banyak digunakan. Namun, beberapa peneliti menyarankan rejimen dosis yang lebih tinggi 3-5 mg/kgbb/hari karena dispekulasikan dosis lebih besar yang menghasilkan respon yang lebih tinggi. Pengobatan biasanya dipertahankan pada dosis tertentu sampai pertumbuhan berhenti atau terjadi penyusutan dan diikuti melalui penurunan bertahap. Jadwal penurunan dosis

ditentukan banyak faktor, termasuk usia pasien, rerata pertumbuhan HI, alasan pengobatan, adanya efek samping dan *rebound growth*.³

Kortikosteroid topikal intralesi sangat efektif untuk hemangioma lokalisata, seperti lesi periorbital atau parotid. Dosis triamsinolon 1-2 mg/kg bb (dosis maksimum 60 mg) interval setiap bulan, tergantung usia pasien dan ukuran lesi. Sensitisasi dari sel endotel terhadap katekolamin merupakan mekanisme dari penyuntikan kortikosteroid intralesi.¹⁰

Kortikosteroid intralesi dapat efektif pada hemangioma berukuran kecil berlokasi pada daerah berisiko seperti bibir, ujung hidung, pipi, dan telinga. Pernah dilaporkan penggunaan konsentrasi *triamcinolone acetonide* antara 5 dan 40 mg/ml dan direkomendasikan dosis total maksimumnya tidak melebihi 3-5 mg/kgbb per sesi pengobatan. Interval tiap pengobatan bervariasi, beberapa dilakukan dengan interval per bulan, sementara yang lain berespon setelah pengobatan pertama.³

Chantharatanapiboon (2008) meneliti pemberian kortikosteroid intralesional pada 160 kasus HI, digunakan triamsinolon dosis 1-2 mg/kgbb (dosis maksimum 60 mg). Injeksi diberikan dengan jarum 26 G dengan tekanan injeksi rendah pada 3 interval berbeda (4,8, dan 12 pekan). Injeksi secara langsung kedalam hemangioma dari satu lubang yang sama disuntikkan kearah berbeda. Lalu ditekan langsung dengan kain kasa steril selama 2-10 menit sampai perdarahan berhenti. Pasien di *follow up* setiap bulan, lalu dinilai efek samping dan respon pengobatan. Respon pengobatan menunjukkan hasil yang memuaskan pada terapi pekan ke-4 HI di wajah. Komplikasi yang terjadi biasanya terjadi ulserasi, hipopigmentasi, dan skar minimal.¹⁸

Tan (2011) melaporkan suatu kasus pemberian triamsinolon intralesi dan steroid sistemik efektif dan aman untuk kasus hemangioma proliferasi. Pemberian triamsinolon intralesi pada 4 pasien dengan dosis 4 mg/kgbb/injeksi pada hemangioma

ukuran kecil, lokasi non periorbital menunjukkan hasil yang baik berupa peningkatan regresi dan tanpa adanya komplikasi.¹⁹

Komplikasi dari terapi ini antara lain dapat terjadi depigmentasi dan nekrosis lemak. Penyuntikan kortikosteroid hanya ditujukan pada HI non okular karena terapi ini beresiko terjadi embolisasi dan menyebabkan oklusi arteri retinal dan menyebabkan kebutaan bahkan kematian apabila disuntikkan pada HI daerah okular.¹⁶ Efek samping terjadi pada 6,4% pasien berupa *cushingoid appearance*, atrofi, dan syok anafilaktik. Penyuntikan secara perlahan dengan dosis kecil dapat mengurangi terjadinya komplikasi.²

Pada awalnya interferon diketahui merupakan respon anti virus yang masuk kedalam tubuh. Pada tahun 1980, diteliti bahwa interferon menghambat mobilisasi sel endotel kapiler. Pada penelitian invitro diketahui bahwa interferon menghambat proliferasi sel endotel dan angiogenesis. IFN α secara spesifik menghambat angiogenesis pada manusia.²⁰

IFN- α 2b diberikan subkutan, intramuskular, atau intralesi. Waktu paruhnya 2-3 jam, metabolisme melalui ginjal. Polyethylene glycol IFN- α 2b memiliki waktu paruh 10 kali lipat lebih cepat, toksisitas lebih rendah, dan meningkatkan kepatuhan. Dosis yang dipakai untuk HI biasanya 3 juta unit/m²/hari selama lebih kurang 6 bulan.²

Indikasi dari penggunaan terapi interferon adalah : (1) tidak ada respon setelah terapi dengan kortikosteroid, (2) kontraindikasi terhadap pemberian terapi kortikosteroid jangka panjang secara parenteral, (3) adanya komplikasi yang timbul pada pemberian kortikosteroid, (4) penolakan dari orang tua terhadap terapi dengan kortikosteroid.²⁰ Pada anak-anak yang sebelumnya telah mendapatkan terapi kortikosteroid, pada pemberian terapi interferon ini dosis dari kortikosteroid harus segera diturunkan. Dosis interferon adalah 2-3 U/m²/hari disuntikkan subkutan satu kali sehari selama minimal 4 bulan.²¹

Dosis interferon harus selalu disesuaikan dengan penambahan berat anak untuk mencegah proliferasi dari sel endotel. Persentasi keberhasilan dari terapi ini adalah 80% dan dapat terlihat setelah 6-10 bulan dilakukan terapi. Terapi dengan interferon juga dianggap sangat efektif pada penderita *Kassabach-Merritt syndrome*.²⁰

Anak-anak yang diterapi dengan injeksi interferon akan mengalami demam selama 1-2 pekan pada awal terapi. Pemberian asetaminofen 1-2 jam sebelum terapi dapat mengurangi gejala. Terapi ini dapat menimbulkan komplikasi berupa peningkatan serum transaminase, neutropeni dan anemia yang bersifat sementara. Komplikasi yang paling berbahaya adalah *spastic diplegia* yang biasanya membaik setelah pemutusan terapi, sehingga pada anak-anak yang mendapatkan terapi interferon perlu dimonitor perkembangan dan fungsi neurologis secara berkala.^{21,22}

Vincristine sering digunakan sebagai pengobatan lini kedua untuk HI yang tidak respon terhadap kortikosteroid.^{24,25} Lesi vaskular yang disertai anemia, trombositenia, dan atau koagulopati harus dipertimbangkan adanya malformasi vaskular lainnya seperti Sindroma *Kassabach Merrit*, dan biasanya resisten dengan terapi steroid maupun interferon, dan lesi tidak dapat regresi spontan, penggunaan vinkristin dapat sebagai pilihan.^{23,25}

Bleomycin A5 dapat menghambat proliferasi HI secara efektif, namun dosis yang digunakan belum ada standar baku. *Bleomycin* bekerja pada tahap siklus sel S memotong rantai DNA selama mitosis sel dan mengganggu proliferasi sel. Selanjutnya diduga efek tersebut merusak proliferasi sel endotel vaskular.²⁶

Studi prospektif pada 32 pasien HI komplikasi di Iran, Omidvari dkk (2005) memberikan terapi injeksi *bleomycin*. Pasien terdiri dari 21 anak perempuan dan 11 laki-laki. *Bleomycin* diberikan secara injeksi intralesi setiap 2 pekan menggunakan jarum 21 setelah dilakukan antiseptik dengan povidon iodine. Dosis *bleomycin* 1-2 mg/cm²

pada lesi (dapat ditingkatkan 0,2-0,4 mg/kg bb namun tidak lebih dari 10 mg) dengan 3 atau 4 tusukan ke dalam lesi. Setelah injeksi, lesi dikompresi 2-5 menit untuk menghentikan perdarahan. Lima belas pasien dilaporkan tampilan tidak estetik dengan oedem di tempat suntikan, 8 pasien lesi sangat nyeri, dan 3 pasien ulserasi. Lokasi HI pada wajah, ekstremitas, leher, badan, dan satu orang di labia mayora. Terlihat regresi maksimum pada bulan ketiga penyuntikan. Setelah diamati 6 bulan tidak ada pembesaran lesi atau terjadi rekurensi.²⁷

Bleomycin A5 (Pingyangmycin) digunakan secara intralesi untuk hemangioma yang membutuhkan terapi khusus dengan efek sklerosing pada endotel pembuluh darah, dengan keberhasilan lebih dari 90% dan resolusi sempurna 49%. Zheng dkk melaporkan penggunaan *pingyangmycin hydrochloride* (8mg/syringe) dilarutkan dalam lidokain 2% kemudian dicampur dengan salin normal dan deksametason (5 mg/1 ml). Injeksi dimulai dari 1 titik lesi menuju ke tengah, diinfiltrasi setiap memasuki lesi melalui perubahan arah injeksi sampai permukaan lesi terlihat pucat. Kompresi dilakukan 15-30 menit setelah injeksi untuk mencegah efusi larutan. Injeksi dapat diulang setiap 2-3 pekan; masing-masing dosis tidak lebih dari 8 mg, dan diturunkan pada bayi (1/4-2/3 dosis). Untuk superfisial kutan atau hemangioma mukosa, konsentrasi *pingyangmycin* 1 mg/ml; subkutan dan pada *deep hemangioma* 1,5-2 mg/ml.¹⁰ Beberapa komplikasi yang sering ditemukan selama terapi injeksi bleomycin intralesi adalah edema di sekitar lesi dan ulserasi.^{10,26} Selain itu dilaporkan pula terjadi fibrosis dan nekrosis pada daerah lesi yang diinjeksi serta skar dan kontraktur.²⁸

Pengobatan HI menggunakan imiquimod 5% krim topikal mengalami resolusi sempurna atau kemajuan yang sangat baik pada 7 dari 10 pasien dalam suatu laporan kasus oleh Welsh dkk. Dua dari 3 pasien dikelompokkan kemajuan sangat baik (75%-90%) Pengobatan diteruskan selama 19 pekan. Pada pasien yang diobati tidak ada

yang mengalami rekurensi hemangioma pada *follow up* periode antara 7 dan 13 bulan setelah penghentian pengobatan. Hasil penelitian ini serupa dengan yang dilaporkan Martinez dkk yang mengobati bayi usia 4 dan 7 bulan dengan imiquimod 5% topikal tanpa mengalami efek samping. Krim imiquimod 5% digunakan setiap hari, 5 hari per pekan selama 5-6 pekan.²⁹

Propranolol adalah *beta-blocker* prototipikal *non-selective*. Propranolol telah lama digunakan untuk mengobati hipertensi, penyakit jantung iskemik, aritmia, endokrin dan penyakit neurologi, dan penyakit mata, *FDA-labeling* belum memutuskan keamanan dan efektivitas pada pasien pediatrik.^{11,12,13}

Penggunaan propranolol pada HI pertama kali oleh Léauté-Labrèze dkk, (2008) pada awalnya propranolol dosis 3 mg/kgbb/hari diberikan untuk mengatasi hipertrofi obstruksi miokardiopati pada anak HI dengan nasal hemangioma, namun disertai juga perkembangan perbaikan HI selama terapi. Kemudian diberikan pada anak-anak dengan temuan gangguan jantung dan hemangioma fasialis diobati dengan propranolol dosis 2 mg/kgbb/hari dan menunjukkan resolusi hemangioma. Oleh karena efek positif propranolol 2 mg/kgbb/hari terhadap kemajuan terapi HI, maka diujikan pada 9 orang anak dengan gambaran HI yang berat pada wajah dan lengan, dan semua lesi mengalami regresi.^{30,31}

Rekomendasi untuk memulai pengobatan dengan propranolol pada bayi berbeda antara subspesialis pediatrik. Lawley dkk (2009) merumuskan protokol propranolol yang menekankan keamanan pasien menggunakan dosis yang meningkat secara bertahap dan monitoring ketat untuk enam hingga delapan dosis pertama. Beberapa variabel penting sebagai pertimbangan dalam merekomendasikan pasien dirawat di rumah sakit atau rawat jalan termasuk usia pasien, riwayat lahir prematur, subtipe hemangioma, komorbiditas dan tingkat pemahaman orang tua. Bayi berusia dibawah 3 bulan memiliki risiko lebih tinggi mengalami hipoglikemia yang diinduksi

propranolol, dan harus dipertimbangkan monitoring ketat bayi pada kelompok usia ini di rumah sakit bekerjasama dengan dokter jantung anak.¹³

Lawley merumuskan suatu protokol dasar sebelum pengobatan dengan

propranolol, memeriksa tanda vital awal termasuk nadi dan tekanan darah, kadar gula darah *fingerstick*, elektrokardiogram (EKG), dan *echocardiogram* (Tabel 3). Jika *echocardiogram* atau EKG abnormal, konsultasi kardiologi dibutuhkan.¹³

Tabel 3. Tanda vital pediatrik normal¹³

Umur	Nadi (bpm)	Tekanan darah (mmHg)	Pernafasan (bpm)
Prematur	120-180	55-75/35-45	40-70
0-3 bulan	100-180	65-85/45-55	35-55
3-6 bulan	90-180	79-90/50-65	30-45
6-12 bulan	80-170	80-100/55-65	25-40
1-3 tahun	70-140	90-105/55-70	20-30
3-6 tahun	65-110	95-110/60-75	20-25
6-12 tahun	60-95	100-120/60-75	14-22
12 tahun	55-85	110-135/65-85	12-18

Lawley melaporkan pemberian propranolol pada 2 orang bayi berbeda. Interval dosis optimal secara farmakologi untuk propranolol adalah setiap 6 jam, tetapi kepatuhan lebih mudah jika obat diberikan setiap 8 hingga 12 jam. Pada, bayi yang dirawat inap menerima dosis awal 0,17 mg/kg yang diberikan tiap interval 8 jam.¹³ Tanda vital dan kadar gula darah dimonitor 1 jam setelah pemberian satu dosis, hal ini berkaitan dengan waktu puncak penyerapan. Jika dua dosis pertama ditoleransi, dosis digandakan menjadi 0,33 mg/kg/dosis. Setelah dua dosis propranolol kembali digandakan menjadi 0,67 mg/kg/dosis. Dosis ini setara dengan 2 mg/kg/hari, dosis yang digunakan pada kebanyakan pasien menurut Léauté-Labrèze dkk.³⁰ Dosis maksimum harian lebih dari 5 mg/kg untuk bayi dilaporkan berefek aritmia, tetapi rasio risiko terhadap manfaat pada dosis yang lebih tinggi tidak jelas untuk HI. Pada bayi berusia kurang dari 3 bulan, dipertimbangkan kenaikan dosis yang lebih lambat karena meningkatkan risiko hipoglikemia. Jika terapi diberikan pada pasien rawat jalan, dosis propranolol dimulai 0,17 mg/kg dengan kenaikan dosis lebih lambat, pemeriksaan tanda vital dan kadar gula darah *fingerstick* 1 jam setelah dosis pertama. Jika tanda vital

dan glukosa stabil, dosis secara umum digandakan setiap 3 hari dengan monitoring setelah peningkatan tiap dosis. Saat dosis 0,66 mg/kg ditoleransi, monitoring ketat dapat dihentikan. Propranolol saat ini tersedia sebagai cairan oral dengan konsentrasi tinggi, 40 atau 20 mg/5 mL.¹³

Bagazgoitia (2011) dalam suatu penelitian kasus serial retrospektif terbuka tanpa kelompok kontrol pada 71 pasien HI di Spanyol dan Argentina, dengan pemberian dosis awal pekan pertama diberikan 1 mg/kg bb/hari, kemudian ditingkatkan menjadi dosis penuh 1 mg/kg/12 jam selama 12 pekan. Pada dosis 2 mg/kg/hari propranolol sangat baik ditoleransi dan memberikan efek yang memuaskan dengan efek samping minimal. Propranolol efektif pada kedua jenis kelamin, pada HI segmental maupun non segmental, HI di luar fase proliferasi, dan setiap lokasi lesi. Penurunan tekanan darah dan glukosa darah masih dalam ambang batas, namun tetap diawasi dengan ketat tekanan darah dan denyut jantung pada hari pertama pengobatan.¹⁵

Penelitian *randomized controlled trial* oleh Hogeling (2011) di Sidney, Australia pada 40 anak HI usia 9 pekan sampai 5 tahun yang dibagi dalam 2 kelompok yang menerima propranolol dan

plasebo oral solusio 2 mg/kg/hari dosis terbagi 3x sehari selama 6 bulan. Dilakukan pemeriksaan EKG, *echocardiography*, dan evaluasi laboratorik. Dipantau denyut jantung, tekanan darah, dan glukose darah pada kunjungan awal. Anak usia < 6 bulan dirawat di RS pada pemberian dosis awal pada pekan 1 dan 2. Efikasi dinilai secara *blinded* ukuran lesi pada pekan 0,4,8,12,16,20, dan 24 kemudian dinilai skor fotografi pada pekan 0, 12, dan 24 oleh investigator secara *blinded*. Terjadi penghentian pertumbuhan HI pada pekan 4 pada kelompok propranolol. Terjadi perbedaan besar ukuran volume dan perubahan warna HI pada pekan 12. Tidak terjadi hipoglikemia, hipotensi ataupun bradikardi yang bermakna. Propranolol efektif menurunkan volume, warna, elevasi HI fokal maupun segmental pada bayi < 6 bulan dan anak-anak usia > 5 tahun dengan dosis 2 mg/kg/hari.³²

Penurunan bertahap propranolol harus dipertimbangkan pada pengobatan lebih dari 2 pekan, dibandingkan penghentian yang tiba-tiba. Hipersensitivitas jantung dapat terjadi 24 hingga 48 jam setelah propranolol dihentikan, puncaknya pada hari ke 4 hingga 8, dan berkurang setelah 2 pekan. Kerja sama dengan subspecialis pediatrik, kardiologi diperlukan selama pemberian pengobatan propranolol.¹¹ Efek samping propranolol dilaporkan menyebabkan hipoglikemia, bradikardi, gangguan tidur (somnolens, insomnia), influks gastroesofageal, rash.^{12,13,31}

Terapi laser

Modalitas terapi ini dapat meningkatkan regresi dan mengurangi ukuran lesi, situasi yang diharapkan dalam pengobatan HI. Pilihan laser berdasarkan lokasi, ukuran dan kedalaman lesi. *Flash lamp-pumped pulsed dye laser* (PDL) dengan panjang gelombang 585 nm atau 595 nm, akan mendestruksi pembuluh darah, dan hanya laser yang menyebabkan fotokoagulasi dengan target pembuluh darah yang terdapat pada kulit yang intak. Laser sangat bermanfaat untuk pengobatan HI tipe superfisial dan dalam tahap involusi.

Namun, penggunaan laser ini memiliki sedikit efek pada hemangioma subkutan dan letak dalam karena memiliki kedalaman penetrasi yang terbatas.¹⁰

Batta dkk dalam suatu penelitian prospektif, acak, dan terkontrol pada 121 pasien HI usia 1-14 pekan, menggunakan PDL 585 nm tanpa pendinginan dan hanya diamati. Hasilnya menunjukkan tidak perbedaan antara HI yang mengalami terapi lengkap dan hampir lengkap dengan laser dibandingkan dengan observasi saja pada usia 1 tahun, dengan kecenderungan terjadi peningkatan hipopigmentasi dan perubahan tekstur pada kelompok perlakuan dengan laser.³

Rizzo dkk dalam suatu studi *retrospective chart analysis* terhadap 90 pasien HI dengan rerata usia 3 bulan, dan total HI 105 yang diikutsertakan dalam periode lebih 2,5 tahun. Semuanya diberikan *long-pulse PDL* (LP-PDL) 595 nm dengan pendinginan epidermal dinamis interval 2-8 pekan tergantung tahap pertumbuhan. Hasilnya yang hampir bersih dan bersih lesinya sekitar 81%. Tidak ditemukan skar atau atrofi. Ulserasi terjadi pada satu kasus dan mengalami perbaikan selama pengobatan. Hiperpigmentasi terjadi sekitar 4% dan hipopigmentasi 14% pada HI yang diterapi.³⁴

Neodymium : yttrium-aluminium-garnet (Nd:YAG) laser dengan panjang gelombang 1064 nm dan kedalaman penetrasi lebih dari 5 mm. Laser tepat digunakan untuk penanganan *deep hemangioma* berukuran lebih dari 2 cm. Terapi laser perkutaneus dapat digunakan untuk *deep hemangioma*. Selama proses terapi, perangkat pendingin harus digunakan dengan suhu yang lebih rendah untuk melindungi epidermis dari kerusakan termal. Keefektifan terapi laser 77-100%; lesi yang lebih kecil tentu saja hasilnya lebih baik. Efek samping yang lebih berat seperti nekrosis jaringan dan skar sering terjadi pengguna tidak paham sistem laser. Terapi laser hemangioma proliferasi diaplikasikan hanya kasus tertentu.³⁵

Simpulan

Penatalaksanaan HI bersifat individualistik, beberapa faktor yang mempengaruhi pengambilan keputusan pemilihan terapi diantaranya ukuran, lokasi, kedalaman, fase pertumbuhan HI. Selain itu usia, tampilan klinis, ada tidaknya komplikasi, ketersediaan modalitas terapi, keahlian dokter, dan persetujuan pilihan terapi orang tua pasien turut berperan dalam hal tersebut. Beberapa HI yang ekstensif atau multipel biasanya dilakukan dengan modalitas terapi kombinasi, hal tersebut juga bersifat individualistik. Keberhasilan terapi juga tergantung dari tipe dan ukuran HI, namun sampai sekarang belum ada standar terapi yang baku untuk terapi HI.

Penatalaksanaan HI dilakukan dengan dua metoda pendekatan terapi *active intervention* dan *active non-intervention*. Pada umumnya HI dapat regresi spontan, maka cukup dilakukan pendekatan *active non-intervention*. Kisaran 10% HI perlu terapi *active intervention*, ditinjau dari lokasi, sifat, jumlah dan komplikasi HI.

Modalitas pendekatan *active intervention* meliputi agen farmakologik, laser, bedah, dan embolisasi. Terapi lini pertama masih menggunakan kortikosteroid. Selain itu penggunaan interferon alfa, *bleomycin*, *vincristine*, imiquimod, dapat dijadikan pilihan terapi. Golongan *beta blocker* (propranolol) diyakini memiliki efek regresi HI yang cepat, angka keberhasilan yang memuaskan, namun perlu pengawasan ketat melibatkan ahli pediatrik, kardiologi untuk memantau efek samping yang ditimbulkan, serta belum diakui oleh FDA.

Daftar Pustaka

1. Paller AS, Mancini AJ. Vascular disorder of infancy and childhood. In : Hurwitz Clinical Pediatric Dermatology. 3rd edition. Elsevier:USA;;2006.p307-19
2. Miller T, Frieden NJ. Vascular Tumors. In : Wolf K, Goldsmith L, Katz S, Gilchrist B, Paller A, Leffell D, editors. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 7th ed. New York: Mc.Graw Hill Company; 2008. p.1164-72
3. Garzon M. Infantile Hemangioma. In: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, ed. Dermatology. 2nd ed. Edinburg: Mosby;2008.p.2099-120.
4. Enjolras O, Wassef M, Chapot R. Color atlas of vascular tumors and vascular malformations. New York : Cambridge University Press;2007
5. Drolet BA, Esterly NB, Frieden IJ. Hemangiomas in children. 1999. Primary care; 341(3):173-81
6. Chan YC, Giam YC. Guidelines of care for cutaneous haemangiomas. Ann Acad Med Singapore 2005;34:117-23
7. Zimmermann AP, Werner WJA, Eivazi B. Propranolol therapy for infantile hemangiomas : review the literature. Int J Ped Otorhinolaryngology 2010; 74:338-42
8. Hoeger PH. Infantile haemangioma : new aspects on the pathogenesis of the most skin tumour in children. BJD 2011; 164(2) : 234-35
9. Rekam Medis (RM). Data rekam medis divisi dermatologi non infeksi poliklinik IKKK RSUPMH/FK UNSRI Palembang tahun 2010
10. Zheng JW, Zhou QS, Yang XJ, Wang YA, Fan XD, Zhou GY, et al. Treatment guidelines for hemangiomas and vascular malformations of the head and neck. Eisele , 2ndEd. Head & Neck, 2010; 1088-98
11. Storch CH, Hoeger PH. Propranolol for infantile hemangiomas: insight into molecular mechanism of actions. BJD 2010; 163:269-74
12. Zvulunov A, McCuaig C, Frieden IJ, Mancini AJ, Puttgen KB, Dohil M, et al. Oral propranolol therapy for infantile hemangiomas beyond the proliferation phase n: a multicenter retrospective study. Ped Dermatol 2011; 28(2) : 94-98
13. Lawley LP, Siegfried E, Todd JL. Propranolol treatment for hemangioma of infancy : risks and recommendations. Pediatric Dermatol 2009; 26(5) : 610-14
14. Frieden IJ, Haggstrom AN, Drolet BA, Mancini AJ, Friedlander SF, Boon L, et al. Infantile hemangiomas: current knowledge, future directions. Proceedings of a research workshop on infantile hemangimas. Ped Dermatol 2005; 22(5) : 383-406
15. Bagazgoitia L, Torrelo A, Gutierrez JCL, Martin AH, Luna P, Guterrez M, et al. Propranolol for infantile hemangiomas.

- Clinical and laboratory investigation 2011; Pediatric Dermatology 1-7
16. Schlosser KA. Infantile hemangioma : how to treat this benign neoplasm of childhood. JAAPA 2009; 22(5): 46-9
 17. Dourmishev LA, Dourmishev AL. Craniofacial cavernous hemangioma : successful treatment with methylprednisolone. Acta Dermatoven APA 2005;14(2):49-52
 18. Chantharanatanapiboon W. Intralesional corticosteroid therapy in hemangiomas : clinical outcome in 160 cases. J Med Assoc Thai 2008; 91 (Suppl 3):S90-6
 19. Tan BH, Leadbitter P, Aburn N, Tan ST. Steroid therapy for problematic proliferating hemangioma. NZMJ 2011; 124 (1329):57-65
 20. Tan CL, Chan MY. Interferon alfa and hemangiomas in young children. JPOG 1999; Jul-Aug.
 21. Greinwald JH, Burke DK, Bonthius DJ, Baumann NM, Smith RJ. An update on the treatment of hemangiomas in children with interferon alfa-2a. Arch Otolaryngol Head Neck Surg 1999;125:21-27
 22. Ricketts RR, Hatley RM, Corden BJ, Sabio H, Howell CG. Interferon-alpha-2a for the treatment of complex hemangiomas of infancy and childhood. Annals of surgery 1994; 219(6):605-14
 23. Lee HS, Heo SY, Kim WD. Successful management with Vincristine after failure of Prednisolone therapy for diffuse neonatal hemangiomatosis. Korean J Pediatr 2005; 48:9 : 1004-8
 24. Thompson K, Pinnock R, Teague L, Johnson R, Manikkam N, Drake R. Vincristine for the treatment of Kasabach-Merritt syndrome : recent New Zealand case experience. NZMJ 2007;120:1249
 25. Chow WC, Chan GCF. Vincristine can induce regression of vascular malformation in long standing refractory Kasabach Merritt Phenomenon. HK J Paediatr 2011;16:121-24
 26. Luo QF, Zhao FY. The effects of bleomycin A5 on infantile maxillofacial haemangioma. Head & Face Medicine 2011;7:11
 27. Omidvari S, Nezakatgoo N, Ahmadloo N, Mohammadianpanah M, Mosalaei A. Role of intralesional bleomycin in the treatment of complicated hemangiomas : prospective clinical study. Dermatol Surg 2005;31(5): 499-501
 28. Xu WL, Niu AG, Li ZD, Li SL, Shi BJ, Zhang YB, et al. Effect of pingyangmycin emulsion on the microenvironment of infantile proliferating capillary hemangioma. World J Pediatr 2006;3:217-222
 29. Welsh O, Olazaran Z, Gomez M, Salas J, Berman B. Treatment of infantile hemangiomas with short-term application of imiquimod 5% cream. J Am Acad Dermatol 2004. 51(4): 639-42
 30. Léauté-Labrèze C, Dumas de la RE, Hubitche et al. Propranolol for severe hemangiomas of infancy. N Eng J Med 2008; 358:2649-51
 31. Buck ML. Oral propranolol for hemangiomas of infancy. Pediatric pharmacotherapy. A monthly newsletter for health care professional from university of Virginia children's hospital 2010; 16(8)
 32. Hogeling M, Adams S, Wargon O. A randomized controlled trial of propranolol for infantile hemangiomas. Pediatrics 2011; 128 (2) : e259-266
 33. Buckmiller LM, Munson PD, Dyamenahalli U, Dai Y, Richter GT. Propranolol for hemangiomas: early experience at tertiary vascular anomalies center. The laryngoscope 2010; 120: 676-681
 34. Rizzo C, Brightman L, Chapas AM, Hale EK, Francis JLC, Bernstein LJ, et al. Outcomes of childhood hemangiomas treated with the pulsed-dye laser with dynamic cooling : a retrospective chart analysis. Dermatol Surg 2009;35:1-8
 35. Raulin C, Greve B. Retrospective clinical comparison of hemangioma treatment by flashlamp-pumped (585 nm) and frequency-doubled Nd:YAG (532 nm) lasers. Lasers Surg. Med. 2001;28:40-43