



ISSN 0216-0773

MEDIA DERMATO-VENEREOLOGICA INDONESIANA

Editorial: Mengenal manifestasi klinis tidak khas pada herpes genital

Reaksi simpang kulit akibat penggunaan APD selama pandemi COVID-19: studi deskriptif di RSUP Persahabatan

Sensitivitas dan spesifisitas pemeriksaan dermoskopi pada tinea kapitis

Alopesia areata dengan terapi kombinasi injeksi PRP dan triamsinolon asetonid intralesi

Lesi atipikal herpes simpleks genitalis pada pasien HIV stadium IV

Okronosis eksogen: pembaharuan dalam diagnosis dan tata laksana

Hemangioma infantil

Berbagai modalitas terapi *stretch mark* berbasis bukti

Mikrobiota kulit dan peranannya pada dermatitis atopik

Perawatan kulit anak dengan dermatitis atopik

Mungkinkah COVID-19 menular melalui kontak seksual?

Patogenesis dan pendekatan diagnostik sindrom Netherton

MDVI	Vol. 49	No. 1	Hal. 1 - 75	Jakarta Jan 2022	ISSN 0216-0773
------	---------	-------	-------------	---------------------	----------------

DAFTAR ISI

Editorial : Mengenal Manifestasi Klinis Tidak Khas Pada Herpes Genital	<i>Wresti Indriatmi</i>	1
ARTIKEL ASLI		
Reaksi Simping Kulit Akibat Penggunaan APD Selama Pandemi COVID-19: Studi Deskriptif di RSUP Persahabatan	<i>Adi Satriyo*, Dina Sari Dewi, Meita Dewayani, Euis Mutmainnah</i>	2 - 10
Sensitivitas dan Spesifisitas Pemeriksaan Dermoskopi pada Tinea Kapitis	<i>Made Wardhana*, Ana Rachmawati, Martina Windari, IGAA Dwi Karmila, Luh Made Mas Rusyati, IGAA Praharsini</i>	11 - 16
LAPORAN KASUS		
Alopesia Areata dengan Terapi Kombinasi Injeksi <i>Platelet-Rich Plasma (PRP)</i> dan Triamsinolon Asetonid Intralesi	<i>Nyoman Yoga Maya Pramita*, Prima Sanjiwani Saraswati Sudarsa, I Gusti Ayu Agung Praharsini</i>	17 - 21
Lesi Atipikal Herpes Simpleks Genitalis pada Pasien <i>Human Immunodeficiency Virus Stadium IV</i>	<i>Adinda Amalia Dani*, Lita Setyowatie</i>	22 - 28
TINJAUAN PUSTAKA		
Okronosis Eksogen: Pembaharuan dalam Diagnosis dan Tata Laksana	<i>Anggita Dwi Puteri Rangkuti*, Nelva Karmila Jusuf</i>	29 - 34
Hemangioma Infantil	<i>Ninda Sari*, Agustina, Elfa Wirdani Fitri</i>	35 - 41
Berbagai Modalitas Terapi <i>Stretch Mark</i> Berbasis Bukti	<i>Maya Oktari Yolanda*, Nelva Karmila Jusuf</i>	42 - 49
Mikrobiota Kulit dan Peranannya pada Dermatitis Atopik	<i>Raden Mohamad Rendy Ariezal Effendi*, Reiva Farah Dwiyana</i>	50 - 56
Perawatan Kulit Anak dengan Dermatitis Atopik	<i>Sarah Diba*, Adi Agung Anantawijaya D, Muhammad Athuf Thaha, Nopriyati, Soenarto Kartowigno, Susanti Budiamal</i>	57 - 63
Mungkinkah COVID-19 Menular Melalui Kontak Seksual?	<i>Satiti Retno Pudjiati*, Devi Artami Susetiati, Nurwestu Rusetiyanti, Alessandro Alfieri</i>	64 - 68
Patogenesis dan Pendekatan Diagnostik Sindrom Netherton	<i>Shafira Anindya*, Endi Novianto, Sri Linuwih Menaldi, Rahadi Rihatmadja</i>	69 - 75

MENGENALI MANIFESTASI KLINIS TIDAK KHAS PADA HERPES GENITAL

Dalam edisi kali ini terdapat satu laporan kasus pasien herpes genital pada pasien terinfeksi *human immunodeficiency virus* (HIV) dengan lesi yang tidak klasik, atau atipik. Mungkin dalam praktik sehari-hari, kita juga sering menjumpai gambaran lesi di genital yang tidak khas untuk jenis IMS. Ulkus atau erosi genital dapat ditimbulkan oleh berbagai penyebab, antara lain trauma, neoplasia, alergi, atau infeksi. Infeksi pada genital juga dapat disebabkan oleh infeksi menular seksual (IMS) mau pun bukan IMS.

Herpes genital merupakan salah satu bentuk infeksi menular seksual (IMS) yang sering ditemukan di dunia. Meskipun demikian herpes genital dianggap sebagai kondisi yang jarang ditemukan. Berbagai studi yang dilakukan di Amerika Serikat menunjukkan bahwa sebagian besar infeksi *herpes simplex virus* tipe 2 (HSV-2), sebagai penyebab tersering herpes genital, tampaknya tidak dikenali sehingga tidak terdiagnosis. Diperkirakan sebanyak 20% pasien herpes genital yang menunjukkan gambaran klinis yang klasik, dan 20% lainnya merupakan pasien yang asimtomatik. Dengan demikian, sebanyak 60% sisanya yang tidak terdiagnosis, sebenarnya adalah pasien yang terinfeksi HSV-2 simtomatik, namun tidak dikenali oleh dokter atau pasien sendiri sebagai herpes genital. Manifestasi klinis

atipik atau tidak klasik dapat berupa fisura di vulva, penis, atau perianus; dapat pula menunjukkan gambaran eritema. Meskipun demikian, Sebagian besar pasien yang mengalami gejala herpes genital atipik dengan gejala yang tidak khas ini, dapat mengenali manifestasi ini saat terjadi kekambuhan atau rekurensi. Pada pasien herpes genital dengan HIV, terutama yang sudah mendapat terapi antiretrovirus (ARV), manifestasi klinis umumnya lebih parah dan bersifat kronis, dengan kekerapan terjadi rekurensi. Beberapa penyebab telah dikemukakan, antara lain *immune reconstitution inflammatory syndrome* (IRIS). IRIS dapat terjadi dalam beberapa bulan setelah pemberian terapi ARV.

Manifestasi herpes genital pada pasien imunokompeten berupa lesi selain vesikopapul tidak banyak ditemukan. Meskipun HSV dapat ditemukan pada lesi genital, namun seringkali dokter dan pasien masih sering salah mengartikannya sebagai trauma, alergi, gigitan serangga atau akibat infeksi lain. Untuk itu sangat penting untuk mengenali spektrum klinis infeksi HSV genital, karena kesalahan diagnosis sering terjadi karena salah interpretasi lesi atipik di genital mau pun di luar genital, misalnya di perianus. Terutama pada lesi infeksi HSV rekuren harus dilakukan metode diagnosis HSV yang tepat.

*Wresti Indriatmi
Departemen Dermatologi dan Venereologi
FKUI/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo
Jakarta*

HEMANGIOMA INFANTIL

Ninda Sari^{1*}, Agustina², Elfa Wirdani Fitri³

¹Divisi Kulit dan Kelamin RS TNI Iskandar Muda Banda Aceh

²Divisi Kulit dan Kelamin RSUD Tgk Chik Ditiro Sigli

³Divisi Kulit dan Kelamin RSUD Zainoel Abidin Banda Aceh

ABSTRAK

Hemangioma infantil (HI) adalah tumor pembuluh darah jinak yang paling umum pada masa bayi dan anak-anak. Dapat muncul saat lahir, tetapi umumnya berkembang beberapa minggu setelah kelahiran. Klasifikasi klinis sederhana digunakan untuk membedakan letak lesi yakni superfisial, dalam atau campuran. Patogenesis HI belum sepenuhnya dapat dijelaskan. Meskipun masih dalam perdebatan, disimpulkan bahwa embolik angioblast plasenta atau sel progenitor endotelial intrinsik memiliki kemampuan untuk proliferasi secara klonal dalam pengaruh sitokin yang tepat. Hemangioma infantil dibedakan dari tumor dan malformasi pembuluh darah lainnya karena pola pertumbuhannya yang unik (fase proliferasi cepat dengan involusi yang lebih lambat). Studi telah menunjukkan bahwa pada fase proliferasi, ada ketidakseimbangan faktor angiogenik dan vaskulogenik. Hemangioma ini dapat hilang secara spontan, dan umumnya tidak memerlukan pengobatan kecuali selama fase proliferasi mengganggu fungsi normal atau menimbulkan risiko kecacatan yang serius. Terapi dipertimbangkan pada kasus-kasus parah dengan lokasi atau distribusi tertentu, lesi yang mengancam jiwa (subglottis, multifokal dengan keterlibatan viseral), mengganggu fungsi (periorifisial), menyebabkan ulserasi parah dan perdarahan (lumbosakral, genital) atau risiko cacat permanen (wajah sentral, payudara). Pilihan pengobatan untuk HI termasuk kortikosteroid, beta blockers, pembedahan, laser, atau kombinasi terapi-terapi tersebut.

Kata kunci : hemangioma infantil, neoplasma vaskular, propranolol, timolol maleat

INFANTILE HEMANGIOMAS

ABSTRACT

Infantile hemangiomas (IH) are the most common benign vascular tumors in infancy and childhood. Hemangiomas may be present at birth, but most develop in the first few weeks after birth. Classification is used to differentiate the location of the lesion namely superficial, deep or mixed type. The pathogenesis of HI has not yet been fully explained. Although it is still under debate, it is concluded that placental angioblast embolic or intrinsic endothelial progenitor cells have the ability to proliferate clonal under the influence of appropriate cytokines. Infantile hemangiomas are distinguished from other vascular tumors and malformations by their unique growth pattern (rapid proliferative phase with subsequent slower involution. Studies have shown that in the proliferative phase, there is an imbalance of angiogenic and vasculogenic. As hemangioma could regress spontaneously, it generally does not require treatment unless proliferation interferes with normal function or gives rise to risk of serious disfigurement. Severe cases that require treatment are considered due to location or distribution, life threatening (subglottic, multifocal with visceral involvement), impaired function (periorifisial), causing severe ulceration and bleeding (lumbosacral, genital) or risk of permanent disability (central facial, breast). Historic treatment options for IH include corticosteroids, beta blockers, surgery, lasers, or a combination of these therapies.

Keywords: infantile hemangiomas, vascular neoplasm, propranolol, timolol maleat

Korespondensi:

Jl. T. Angkasa Bendahara, Kec Kuta Alam,
Banda Aceh 24415
Telp/fax institusi: 0651-24712/ 0651-22550
Email: ninda.sari2000@gmail.com

PENDAHULUAN

Hemangioma infantil (HI) adalah neoplasma jaringan lunak yang paling sering pada bayi.^{1,2} Hemangioendothelioma jinak, hemangioblastoma, *strawberry navi*, hemangioma kapiler, hemangioma hipertrofik adalah nama lain dari HI.³ Beberapa laporan yang telah ada, diperkirakan insiden HI sekitar 3%-10% dari jumlah bayi.² Studi prospektif di Amerika Serikat dan Eropa telah menunjukkan bahwa bayi perempuan lebih banyak mengalami HI (dengan rasio perbandingan 1,4:1 hingga 3:1), Kaukasia, prematur, dan berat badan lahir rendah (BBLR). Studi retrospektif di India juga menunjukkan dominasi perempuan 2,3:1.¹ Dilaporkan bahwa usia ibu saat kehamilan, kehamilan kembar, kelahiran prematur, preeklampsia, dan plasenta previa, anomali plasenta, pengambilan sampel villus khorionik dan amniosentesis merupakan faktor-faktor resiko yang dikaitkan dengan perkembangan HI.¹⁻⁴ Studi retrospektif di bagian rawat jalan dermatovenereologi rumah sakit umum Dr. Soetomo selama kurun waktu 10 tahun (2008-2017) ditemukan 84 kasus HI yang lebih banyak pada kelompok usia 0-1 tahun (71,43%) dan bayi perempuan (63,1%).⁵

Etiologi hemangioma masih belum diketahui.^{3,5,6} Ada tiga hipotesis utama yang berkaitan dengan HI yaitu: hipoksia jaringan, embolisasi sel endotel plasenta, serta aktivitas angiogenik dan vaskulogenik yang tinggi.^{3,6} Hemangioma ini dapat ditemukan di semua area tubuh, tetapi paling sering di area kepala dan leher (60%), batang tubuh (25%), dan ekstremitas (15%).^{3,5,7} Jika terbatas pada kulit, lesi HI yang multipel umumnya jinak dan prognosis sangat baik. Namun, pada kasus keterlibatan viseral, angka morbiditas dan mortalitasnya menjadi tinggi.⁸ Komplikasi umum yang memerlukan pengobatan antara lain ulserasi, gangguan fungsional dan perubahan bentuk.⁹

Patogenesis

Patogenesis HI belum sepenuhnya diketahui.^{4,10,11} Beberapa bukti mendukung bahwa HI berasal dari sel progenitor endotelial (*endothelial progenitor cells/ EPCs*) plasenta yang mengalami embolisasi ke sirkulasi janin, sehingga mempengaruhi angiogenesis dan vaskulogenesis.^{4,11} Hal ini didukung oleh studi yang menunjukkan peningkatan jumlah EPCs yang beredar dalam sampel darah anak dengan HI. Fase proliferasi HI terfokus pada angiogenesis, dimana terjadi pertumbuhan

sel-sel endotel dari pembuluh darah yang ada.⁴ Beberapa penelitian telah menunjukkan peningkatan konsentrasi faktor-faktor angiogenik pada HI, seperti *vascular endothelial growth factor* (VEGF), *basic fibroblast growth factor* (b-FGF), *matrix metalloproteinases-2* (MMP-2), dan MMP-9 selama fase proliferasi.^{4,10} Sebaliknya pada fase involusi, apoptosis sel endotel disertai dengan penurunan regulasi faktor angiogeni, sedangkan ekspresi *tissue inhibitors of metalloproteinases* (TIMP) seperti interferon- β dan molekul adhesi interseluler-1 meningkat.⁴ Ekspresi VEGF, kadar MMPs serta b-FGF dapat dideteksi dalam jaringan, darah, dan sampel urin dalam fase proliferasi HI.¹⁰

Vascular endothelial growth factor (VEGF) adalah protein yang terlibat dalam proliferasi dan permeabilitas vaskular. VEGF merangsang migrasi sel endotel vaskular, proliferasi dan pembentukan pembuluh darah baru, serta penghambatan apoptosis. Kadar serum VEGF meningkat pada HI tetapi tidak pada individu dengan malformasi vaskular atau individu yang sehat.¹⁰ *Matriks metalloproteinases* (MMP) adalah protein yang bertanggung jawab untuk degradasi matriks ekstraseluler dan neovaskularisasi. MMP disekresi oleh sel tumor dan terlibat dalam angiogenesis. Protein ini menurunkan komponen matriks ekstraseluler, memungkinkan untuk pembentukan pembuluh darah baru.⁴

Faktor ekstrinsik, seperti hipoksia jaringan, cenderung berkontribusi terhadap perkembangan dan pertumbuhan HI.⁴ Bukti terkini menyatakan setidaknya terdapat dua jalur utama perkembangan hemangioma, yaitu hipoksia generalisata selama kehamilan sebagai faktor risiko untuk hemangioma kecil atau terlokalisasi, dan hipoksia regional akibat anomali pembuluh darah arteri sebagai faktor risiko hemangioma segmental. Abnormalitas perkembangan arteri dan perubahan aliran darah yang menyebabkan insufisiensi vaskular dan kerusakan jaringan selama embriogenesis, menjadi kunci terjadinya defek pada sindrom PHACE(S).¹²

Glucose transporter-1 (GLUT1) adalah penanda seluler khas HI dan penanda hipoksia.^{1,13,14} GLUT1 telah terbukti diregulasi dalam zona hipoksia dari tumor mesenkimal dan pada sel punca mesenkimal yang berasal dari tali pusat manusia dalam kondisi hipoksia. Hipoksia menginduksi faktor-faktor yang dihasilkan oleh sel-sel endotel yang akan berperan penting pada EPCs yang bersirkulasi dalam jaringan iskemik, mengakibatkan neovaskularisasi, dan menstimulus perkembangan HI. Secara klinis, area pucat atau penurunan aliran darah di

kulit yang tampak sebelum timbulnya HI mendukung hipotesa ini. Hipoksia uterus akan memicu respon pembuluh darah bayi dan sering menyebabkan BBLR, sehingga menjadi faktor risiko yang signifikan untuk HI.⁴

Karakteristik klinis

Hemangioma sebagian sudah ada saat lahir, tetapi sebagian juga berkembang dalam bulan pertama kehidupan.⁷ Tanda awal kemunculan HI berupa bercak pucat yang menandakan area vasokonstriksi, seperti memar atau berupa sekelompok telangiectasis.^{11,13,14} Fase proliferasif yang cepat terjadi pada usia 8-12 bulan.¹⁰ Namun, proliferasif HI dalam lebih lambat dan perkembangannya membutuhkan waktu yang lebih lama, sekitar 12-14 bulan bahkan hingga dua tahun.¹³ Selanjutnya HI akan masuk dalam tahap involusi dengan durasi waktu yang bervariasi, bertahan beberapa bulan hingga beberapa tahun.¹⁴

Klasifikasi lesi HI berdasarkan morfologi kedalaman tumor terdiri dari superfisial (terletak di papila dermis), dalam (terletak di retikular dermis atau jaringan subkutan) atau campuran (Gambar 1). Lesi superfisial merupakan subtype yang paling sering dijumpai, dengan tampilan plak atau nodul berwarna merah terang atau “stroberi”. Lesi yang lebih dalam cenderung lebih kebiruan atau dapat muncul sebagai nodul sewarna kulit. Lesi campuran, atau yang melibatkan epidermis dan jaringan subkutan yang

lebih dalam, dapat menampilkan karakteristik keduanya. Subtype HI yang lebih jarang dan berbeda dengan subtype lainnya yakni HI retikular atau abortif (proliferasi dan telangiectasis yang minimal bahkan tidak ada). Berbeda dengan kelainan vaskular kongenital lainnya yang tidak mengalami regresi spontan dan terus berkembang sesuai dengan pertumbuhan anak.¹² Sebagian anak dengan HI akan memiliki gejala sisa berupa telangiectasis, jaringan lemak atau kulit anetodermik. Hemangioma infantil superfisial memiliki risiko gejala sisa lebih besar selama fase involusi dibandingkan dengan HI dalam. Hemangioma infantil campuran lebih berisiko meninggalkan skar permanen.¹⁴

Lesi HI juga dapat dikategorikan menurut distribusinya menjadi lokalisata (fokal), segmental, *indeterminate*, atau multifokal (Gambar 2).^{1,11,13,14} Sistem klasifikasi ini dapat mengidentifikasi HI dengan risiko komplikasi dan/atau kelainan internal terkait. Lesi HI fokal adalah soliter dan biasanya melingkar, sedangkan HI segmental melibatkan area permukaan yang luas dan sering tampak seperti plak. HI multifokal ditandai dengan lesi lokal multipel yang tersebar di lebih dari satu area anatomis.¹ Jika lesi tidak sesuai dengan klasifikasi yang ada, maka disebut *indeterminate*. Jumlah lesi multipel (biasanya lebih dari lima) dikaitkan dengan peningkatan resiko keterlibatan viseral, terutama di hepar dan traktus gastrointestinal. Lesi viseral sering asimtomatik, jinak



Gambar 1. HI superfisial, dalam dan campuran.¹



Gambar 2. HI fokal, HI segmental dan HI multifokal.¹

Tabel 1. Faktor-faktor risiko komplikasi HI¹⁶

Komponen	Pengaruh risiko komplikasi
Lokasi anatomis	Perineal>facial>Ekstremitas>batang tubuh.
Ukuran lesi	Setiap penambahan 10 cm ² ukuran lesi berkaitan dengan peningkatan 5%-9% risiko komplikasi. Risiko ulserasi meningkat pada lesi >25 cm ² .
Subtipe morfologi	Prediktor terbesar komplikasi Segmental>indeterminate>fokal=multifocal
Faktor-faktor pasien	Prematuritas, BBLR Sindrom PHACE(S) atau LUMBAR

Keterangan: LUMBAR: hemangioma bagian bawah tubuh, anomali urogenital, ulserasi, mielopati, deformitas tubuh, malformasi anorektal, anomali arterial dan renal. PHACE(S): defek fossa posterior, hemangioma, anomali arterial serebrovaskular, anomali kardiovaskular dan anomali mata.

dan dapat dikelola dengan observasi saja, meskipun jarang dapat mengakibatkan gagal jantung. Kasus dugaan hemangioma viseral, pemeriksaan ultrasound, pencitraan tomografi atau resonansi magnetik dapat digunakan untuk membedakan lesi HI dengan proses malignan lainnya.¹³

Sebagian pasien HI menunjukkan malformasi fossa posterior otak, hemangioma, anomali arteri, koarktasio aorta dan defek jantung, kelainan mata serta terkadang ditemukan defek sternum ventral, dan disebut sindrom PHACE(S).^{12,13} Sindrom ini diduga terjadi akibat kesalahan saat perkembangan krista neural pada usia gestasional 4-8 minggu. Risiko sindrom PHACE(S) meningkat pada bayi dengan ukuran hemangioma besar dan hemangioma yang melibatkan lebih dari satu segmen wajah.¹² Klasifikasi HI membantu memprediksi risiko komplikasi dan kebutuhan intervensi medis.¹⁴

Komplikasi

Komplikasi HI yang mengancam jiwa jarang terjadi tetapi jika ada, umumnya terkait dengan jalan napas dan HI hepatic.^{1,15} Faktor risiko yang terkait dengan komplikasi IH diklasifikasikan sebagai terkait pasien atau terkait lesi (Tabel 1).¹⁶ HI dalam saluran pernapasan, dari rongga mulut hingga trakea, dapat menghambat aliran udara. HI segmental di area dagu (distribusi “janggut”) atau adanya stridor bifasik atau cegukan yang persisten, harus dicurigai adanya HI jalan napas. Pasien-pasien ini harus segera dievaluasi oleh spesialis telinga, hidung dan tenggorok (THT) jika ada masalah. Pasien dengan HI hepatic dapat mengalami gagal jantung kongestif dan hipotiroidisme berat. Pasien dengan jumlah lesi kulit HI lima atau lebih, memerlukan pemeriksaan ultrasonografi (USG) abdomen untuk menilai kemungkinan

hemangioma di hepar; dilakukan skrining tiroid; atau bahkan pemeriksaan lainnya seperti ekokardiogram atau elektrokardiogram jika ada indikasi.^{1,15}

Hemangioma infantil yang memiliki potensi komplikasi fungsi juga memerlukan evaluasi dan terapi segera. Hemangioma infantil periokular berpotensi menyebabkan ambliopia atau gangguan penglihatan karena perkembangan sumbu visual yang abnormal. Hal ini berkontribusi terhadap ambliopia akibat tekanan pada bola mata yang menyebabkan distorsi bentuk mata, obstruksi bidang visual, atau terjadi strabismus karena menggeser bola mata atau mempengaruhi fungsi otot ekstraokular. Hemangioma infantil bibir atau mulut dapat menghalangi proses makan dan perkembangan gigi. Hemangioma infantil kelenjar parotis dan area periaurikular dapat mempersempit saluran pendengaran eksternal dengan potensi gangguan pendengaran konduktif.¹ Hemangioma infantil payudara dapat mengganggu perkembangan kelenjar susu dan menyebabkan hipoplasia payudara.^{1,15}

Ulserasi adalah komplikasi paling umum yang terjadi pada 16% pasien HI, kemungkinan besar terjadi pada usia rata-rata 4 bulan, selama fase proliferasi karena aliran darah dapat tersuplai banyak selama ekspansi yang cepat.¹ Hemangioma pada bibir bawah, leher, dan daerah anogenital juga sering mengalami ulserasi. Faktor risiko tambahan untuk ulserasi meliputi luas permukaan yang luas, hemangioma tipe campuran dan hemangioma segmental. Hemangioma infantil yang mengalami ulserasi dapat berdarah, terasa nyeri, potensi untuk infeksi sekunder, dan hampir selalu menyebabkan skar permanen. Pendarahan umumnya ringan, sehingga jarang diperlukan rawat inap ataupun transfusi darah.^{1,15}

Penatalaksanaan

Tujuan pengobatan HI adalah untuk mencegah komplikasi yang mengancam jiwa dan deformitas permanen, mengurangi stres psikososial pada pasien dan keluarga, dan menghindari intervensi yang tidak perlu. Indikasi pengobatan HI termasuk risiko komplikasi yang mengancam jiwa, ulserasi, dan skar permanen.¹⁶ Hemangioma yang kecil dan stabil di tempat yang tidak vital memerlukan observasi yang cermat. Pertumbuhan lesi harus diamati, dicatat dan difoto selama periode observasi. Hemangioma yang tumbuh cepat dan yang berhubungan dengan komplikasi seperti perdarahan, infeksi atau ulserasi dan masalah fungsional, dan yang melibatkan struktur vital wajah; seperti kelopak mata, hidung, bibir, atau daun telinga, harus segera diobati.⁷

Obat-obatan

Beta blockers: propranolol merupakan satu-satunya obat yang disetujui oleh *United States Food and Drug Administration* (FDA) untuk pengobatan HI terkomplikasi. Propranolol menjadi terapi farmakologis sistemik lini pertama untuk sebagian besar HI dengan morbiditas sedang hingga berat. Tidak seperti halnya kortikosteroid, yang hanya menstabilkan pertumbuhan HI tetapi tidak menyebabkan involusi, propranolol menyebabkan regresi pada sebagian besar kasus. Pertumbuhan lesi kembali setelah penghentian obat dapat terjadi, namun menunjukkan respon yang baik dengan pengobatan kembali. Kriteria utama untuk mempertimbangkan penggunaan *beta blocker* untuk pengobatan HI yaitu deformitas wajah, gangguan fungsional aktif atau yang akan terjadi, antisipasi dini dari gejala sisa permanen dan membatasi kebutuhan untuk operasi. Hasil yang bagus juga telah dilaporkan untuk kasus-kasus lainnya seperti HI terproliferasi penuh atau hemangioma di area saluran napas, hepar dan orbital.¹⁴

Propranolol adalah penghambat reseptor beta-adrenergik non-kardioselektif, yang mekanisme kerjanya untuk pengobatan HI belum sepenuhnya dapat dijelaskan. Propranolol akan menghambat vasodilatasi melalui reseptor beta-1 dan beta-2, menyebabkan vasokonstriksi dan mengurangi aliran darah kapiler pada lesi HI. Terjadi penghambatan katekolamin di dalam sel sehingga menurunkan kadar VEGF dan MMPs tanpa mempengaruhi produksi sitokin dasar. Konsep terkini efek propranolol pada lesi HI juga mempengaruhi sel endotel, tonus pembuluh darah, angiogenesis dan

apoptosis.¹⁰ Pengaruh pengobatan propranolol ini dapat diklasifikasikan menjadi efek jangka pendek, jangka menengah dan jangka panjang. Efek awal berupa memucatnya lesi HI dan penurunan aliran darah terlihat selama tiga hari pertama pengobatan, dikarenakan vasokonstriksi. Efek jangka menengahnya berupa hambatan pertumbuhan tumor vaskular, terkait dengan blokade faktor proangiogenik seperti VEGF, b-FGF dan MMPs. Regresi lesi menunjukkan efek jangka panjang pengobatan, disebabkan oleh apoptosis sel endotel.^{10,17}

Dosis biasanya dimulai pada 1 mg/kg/hari dalam 2 dosis terbagi dan meningkat 0,5 mg/kg/hari setiap 3-7 hari, hingga mencapai dosis target antara 2-3 mg/kg/hari. Sebagian besar praktisi menggunakan 2 mg/kg/hari. Dosis target yang lebih rendah diberikan untuk kasus-kasus sindrom PHACE(S), ulserasi atau kondisi komorbiditas lainnya. Faktor-faktor yang mendukung untuk inisiasi rawat inap termasuk usia muda (studi yang disetujui FDA untuk propranolol diberikan termasuk bayi yang berusia lima minggu dengan inisiasi rawat jalan), adanya kelainan penyerta (misalnya, pernapasan atau kardiovaskular), dukungan sosial yang tidak memadai, atau kelainan glukosa darah yang sudah ada sebelumnya.¹⁴

Atenolol adalah terapi alternatif untuk pasien yang memiliki efek samping yang tidak dapat ditoleransi atau kontraindikasi propranolol. Atenolol adalah β 1-selektif, antagonis reseptor β hidrofilik. Atenolol tidak melewati sawar darah otak, sehingga diharapkan lebih sedikit efek samping pada susunan saraf pusat (SSP) daripada propranolol. Bukti menunjukkan efikasi yang setara untuk atenolol dan propranolol. Dosis atenolol berkisar antara 1-2 mg/kg/hari, dan durasi pengobatan minimal 6 bulan.¹⁶

Meskipun belum disetujui oleh FDA untuk pengobatan HI, timolol topikal telah menjadi pengobatan yang sering digunakan untuk HI yang kurang agresif, karena memiliki efek samping yang lebih rendah. Timolol maleat tersedia sebagai sediaan oftalmik dalam bentuk solusio atau gel, dan mudah diaplikasikan pada HI. Berbagai penelitian telah menunjukkan bahwa timolol efektif dalam mengurangi warna, ukuran dan volume HI, terutama bila digunakan pada fase proliferasi HI superfisial. Solusio timolol dan gel tampaknya lebih efektif daripada kortikosteroid topikal.¹⁸ Sesuai dengan hasil pengamatan Ariwibowo dkk (2017), disimpulkan bahwa larutan timolol maleat 0,5% lebih efektif untuk mengurangi ukuran lesi HI superfisial dibandingkan dengan kortikosteroid topikal ultrapoten.¹⁹ Pengurangan

ukuran lesi akibat vasokonstriksi karena penurunan pelepasan oksida nitrat, penurunan regulasi faktor pertumbuhan vaskular, dan induksi apoptosis.⁸ Efek samping yang paling sering dialami karena penggunaan timolol topikal adalah iritasi kulit lokal. Namun, resiko efek samping obat ini meningkat jika digunakan pada bayi berusia kurang dari 1 bulan; berat badan kurang dari 2500 gram; memiliki riwayat prematuritas; apnea; bradikardia; dan lokasi aplikasi di atau dekat mata, mukosa, intertriginosa atau ulserasi.¹⁸

Kortikosteroid: obat golongan ini secara sistemik maupun topikal telah digunakan sebagai terapi awal untuk HI, terutama HI non komplikata. Namun demikian, kortikosteroid hanya dapat memberikan respon baik pada 30% kasus HI, sedangkan sebanyak 30% menunjukkan respon parsial, dan sisanya tidak memberi respons.¹² Meskipun mekanisme kerjanya belum diketahui secara jelas, studi-studi terdahulu menduga bahwa peningkatan regulasi sitokrom b mitokondria, clusterin/ApoJ (penanda apoptotik), dan/atau interleukin-6 sebagai penanda penghentian HI karena induksi kortikosteroid. Kortikosteroid juga dapat menghambat ekspresi dari protein proangiogenik antara lain VEGF, IL-6 dan MMP yang menjadi faktor pemicu HI.⁴ Penekanan ekspresi dari VEGF akan menghambat vasculogenesis HI. Efek antiproliferatif dan vasokonstriksi dari kortikosteroid topikal ultrapoten diduga turut pula berperan dalam mekanisme terapi HI superfisial.¹²

Dosis prednison atau prednisolon yang digunakan 2-3 mg/kg/hari, umumnya selama 4-8 minggu diikuti dengan penurunan dosis perlahan selama durasi yang bervariasi, tergantung usia anak dan indikasi pengobatan. Kortikosteroid intralesi bermanfaat untuk pengobatan kasus tertentu, seperti HI yang relatif kecil, fokal, berlokasi di area risiko tinggi yakni bibir, puncak hidung, pipi dan telinga. Injeksi HI periokular tidak direkomendasikan. Berdasarkan beberapa studi yang telah ada, steroid intralesi memberikan reduksi volume lesi hingga 50%, dan yang paling bagus menjadi HI subtipe superfisial.¹⁴ Penatalaksanaan HI superfisial yang kecil, lokal, dan non komplikata umumnya menggunakan terapi kortikosteroid topikal; karena dipandang lebih aman untuk anak dan memberikan efikasi yang lebih baik dibandingkan dengan kortikosteroid sistemik dan injeksi intra lesi.^{12,19}

Terapi laser

Terapi laser untuk HI bekerja pada oksihemoglobin

intravaskular, yang mengakibatkan kerusakan vaskular. Direkomendasikan untuk hemangioma awal atau superfisial dan tidak cocok untuk manajemen hemangioma yang dalam. Terapi laser sangat efektif dan aman terhadap lesi oral. Keuntungan dari terapi laser adalah kesederhanaan penggunaan, yang dapat diulang pada interval 2-4 minggu. Ada beberapa jenis laser yang dapat digunakan, antara lain laser argon, *flash lamp-pumped pulsed dye laser* (FPDL), dan laser Nd:YAG. Jika lesi terus membesar selama terapi laser, farmakoterapi tambahan (propranolol, kortikosteroid) harus dipertimbangkan. Pilihan terapi laser harus didasarkan pada lokasi, ukuran, dan kedalaman lesi. Terapi FPDL merupakan pilihan pengobatan untuk HI superfisial, sedangkan laser Nd:YAG menjadi pilihan untuk HI dalam atau campuran.⁷

Pembedahan

Munculnya pendekatan non-bedah, bedah eksisi tidak lagi menjadi pengobatan pilihan pertama untuk HI. Tujuan pembedahan adalah untuk menghilangkan atau memperbaiki sisa deformitas, skar, jaringan hipertrofi, hiperpigmentasi, sehingga memperbaiki kosmetik dan fungsi. Manfaat eksisi selama involusi lanjut termasuk penurunan risiko perdarahan dan lesi yang berpotensi lebih kecil. Pembedahan pada fase involusi biasanya setelah usia 3,5 tahun. Lesi HI yang berproliferasi memerlukan eksisi bedah jika terletak di ujung hidung dan bibir yang tidak memberikan respon yang baik terhadap pengobatan lain; atau HI di kelopak mata yang mengganggu penglihatan; HI di dahi dan kulit kepala, dan perdarahan berulang. Eksisi bedah HI yang berproliferasi memiliki risiko perdarahan dan kerusakan struktur vital yang terkait dengannya (yaitu, kepala, leher); oleh karena itu, hanya ahli bedah yang terlatih khusus yang boleh melakukan prosedur ini.⁷

KESIMPULAN

Hemangioma infantil (HI) merupakan tumor vaskular yang paling umum pada bayi dan umumnya jinak. Berbagai faktor telah diidentifikasi dapat meningkatkan risiko HI, antara lain usia ibu saat kehamilan, hipertensi gestasional dan anomaly plasenta. Patogenesis HI belum sepenuhnya dimengerti, namun penelitian menunjukkan bahwa pada fase proliferasi HI terdapat ketidakseimbangan faktor angiogenik dan peningkatan kadar VEGF serta MMPs. Kebalikannya, selama fase

regresi kadar faktor-faktor tersebut menurun dan faktor antiangiogenik akan meningkat. Propranolol merupakan salah satu obat yang telah disetujui penggunaannya untuk sebagian besar HI, dengan target kerja pada

tonus vaskular, angiogenesis dan apoptosis. Wawasan terkini tentang patogenesis HI diharapkan dapat terus mengembangkan strategi pengobatan baru.

DAFTAR PUSTAKA

1. Vivar, Mancini AJ. Infantile hemangiomas: An update on pathogenesis, associations, and management. *Indian J Paediatr Dermatology*. 2018;19:293-303
2. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, Hand JL, Davis DM, Tollefson MM. Increasing Incidence of Infantile Hemangiomas over the Past 35-years: Correlation with Decreasing Gestational Age at Birth and Birth Weight. *J Am Acad Dermatol* [Internet]. 2016 [dikutip 29 September 2021];74:120. Tersedia pada: /pmc/articles/PMC4994883/
3. Muneeb Mubashir M, Kumar A, Ohri N, Gupta N. A Case Report on Infantile Hemangioma Chandigarh 2 Senior Resident, OHSC PGIMER Chandigarh. 3 Senior Resident, RPGMC Tanda Himachal Pradesh 4 Ex. Resident, GDCRI Bangalore. *Int J Heal Sci Res* [Internet]. 2018;8:11. Tersedia pada: www.ijhsr.org
4. Darrow DH, Greene AK, Mancini AJ, Nopper AJ. Diagnosis and Management of Infantile Hemangioma. *Pediatrics*. 2015;136(4):e1060-104.
5. Lydiawati E, Zulkarnain I. Infantile Hemangioma: A Retrospective Study. *BIKKK*. 2020;32(1):21-6.
6. Seiffert A, Schneider M, Roessler J, Larisch K, Pfeiffer D. Incidence, Treatment Patterns, and Health Care Costs of Infantile Hemangioma: Results of a Retrospective German Database Analysis. *Pediatr Dermatol*. 2017;34(4):450-7.
7. Burhan H, Hasan Kazmi SM, Lateef N, Ansari AB, Shah M. Infantile haemangiomas; a review on treatment modalities. *Int J Hematol Ther*. 2017;3(3):1-5.
8. Nip SYA, Hon KL, Leung WKA, Leung AKC, Choi PCL. Neonatal Abdominal Hemangiomatosis: Propranolol beyond Infantile Hemangioma. *Case Rep Pediatr*. 2016;2016:1-4.
9. Kryatova MS, Rainer BM, Zhao J, Villarreal VA, Yasmine Kirkorian A, Grossberg AL, dkk. Retrospective Study of Nasal Infantile Hemangiomas: Characteristics, Complications, and Outcomes. *Pediatr Dermatol*. 2016;33(6):652-8.
10. Rotter A, de Oliveira ZNP. Infantile hemangioma: pathogenesis and mechanisms of action of propranolol. *JDDG*. 2017;15:1185-90.
11. Higgins E, Glover M. Dermatoses and hemangiomas of infancy. In: Griffiths C, Barker J, Bleiker T, Chalmers R, Creamer D, editor. *Rook's Textbook of Dermatology*. 9th ed. New Jersey: WILEY Blackwell; 2016. hal. 117.16-117.23.
12. Shalima M, Fitriani S. Sindrom PHACE(S). *MDVI*. 2015;42:186-92.
13. Smith CJF, Friedlander SF, Guma M, Kavanaugh A, Chambers CD. Infantile Hemangiomas: An Updated Review on Risk Factors, Pathogenesis, and Treatment. *Birth Defects Res*. 2017;109(11):809-15.
14. MacArthur K, Puttgen K. Vascular tumors. Dalam: Kang S, Amagai M, Bruckner A, Enk A, Margolis D, McMichael A, dkk., penyunting. *Fitzpatrick's Dermatology*. Edisi ke-9. New York: McGraw Hill Medical; 2019. h. 2042-58.
15. Krowchuk DP, Frieden IJ, Mancini AJ, Darrow DH, Blei F, Greene AK, dkk. Clinical Practice Guideline for the Management of Infantile Hemangiomas. *Pediatrics*. 2019;143(1):e20183475.
16. Tiemann L, Hein S. Infantile Hemangioma: A Review of Current Pharmacotherapy Treatment and Practice Pearls. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2020;25(7):586-99.
17. Babiak-Choroszczak L, Giżewska-Kacprzak K, Gawrych E, Fischer K, Walecka A, Puchalska-Niedbał L, dkk. Serum concentrations of VEGF and bFGF in the course of propranolol therapy of infantile hemangioma in children: Are we closer to understand the mechanism of action of propranolol on hemangiomas? *Adv Clin Exp Med*. 2018;27(5):703-10.
18. Ricci K. Advances in the Medical Management of Vascular Anomalies. *Semin Intervent Radiol*. 2017;34:239-49.
19. Ariwibowo L, Radiono S, Danarti R. Evaluasi terapi kortikosteroid topikal ultrapoten dan solusio timolol maleat 0,5% terhadap ukuran hemangioma infantil superfisial. *MDVI*. 2017;44:2-7.