

## Hemangioma pada Anak *Hemangioma in Children*

Arviansyah<sup>1</sup>, Herman Yosef Limpat Wihastyoko<sup>1</sup>, Wilma Agustina<sup>1</sup>, Yudi Siswanto<sup>1</sup>, Elisabeth Prajanti Sintaningrum<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik, RSUD. Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia

Diterima 11 Mei 2024; Direvisi 19 Juni 2024; Publikasi 25 Oktober 2024

### INFORMASI ARTIKEL

#### Penulis Koresponding:

Arviansyah. Departemen Bedah Plastik Rekonstruksi dan Estetik, RSUD. Dr. Saiful Anwar Provinsi Jawa Timur, Indonesia  
Email: [arvianbedahplas@ub.ac.id](mailto:arvianbedahplas@ub.ac.id)

### ABSTRAK

Hemangioma merupakan salah satu anomali vaskular yang bersifat jinak dan umumnya terjadi pada anak-anak. ISVVA 2018 mengklasifikasikan anomali vaskular menjadi dua kategori, yaitu malformasi vaskular dan tumor vaskular (hemangioma). Prevalensi hemangioma lebih tinggi pada bayi dengan berat badan rendah, bayi prematur, dan berjenis kelamin perempuan. Beberapa teori mengemukakan hemangioma disebabkan oleh vasculogenesis dan angiogenesis atau ketidakseimbangan antara faktor angiogenik dan antiangiogenik. Hemangioma mengalami pertumbuhan melalui fase proliferasi, fase involusi, dan fase akhir involusi. Klasifikasi hemangioma didasarkan pada kedalaman lesi, waktu kemunculan lesi, distribusi lesi, serta hubungannya dengan komplikasi sindrom. Diagnosa hemangioma didasarkan pada anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang yang meliputi USG, MRI, dan CT-Scan. Hemangioma yang mengarah pada komplikasi harus segera mungkin dilakukan tindakan pengobatan. Pengobatan pada hemangioma dapat dilakukan dengan terapi topikal, terapi sistemik (propranolol, kortikosteroid,  $\beta$ -blockers, vinkristin, rapamisin), terapi laser (PDL, dioda, Nd:YAG, argon, KTP, CO<sub>2</sub>, IPL), dan pengobatan lain yang terdiri dari tindakan bedah dan non-bedah (injeksi bleomisin).

*Kata Kunci:* Anak; anomali vaskular; hemangioma.

### ABSTRACT

*Hemangioma is a benign vascular anomaly that generally occurs in children. ISVVA 2018 classifies vascular anomalies into two categories, namely vascular malformations and vascular tumors (hemangioma). The prevalence of hemangioma is higher in low birth weight babies, premature babies, and girls. Several theories suggest that hemangiomas are caused by vasculogenesis and angiogenesis or an imbalance between angiogenic and antiangiogenic factors. Hemangiomas grow through a proliferation phase, involution phase, and post-involution phase. Hemangioma classification is based on the depth of the lesion, time of appearance of the lesion, distribution of the lesion, and its relationship to syndrome complication. Diagnosis of hemangioma is based on anamnesis, physical examination, and supporting examinations which include USG, MRI, and CT-Scan. Hemangiomas that lead to complications should require immediate treatment. Hemangioma treatment can be done with topical therapy, systemic therapy (propranolol, corticosteroids,  $\beta$ -blockers, vincristine, rapamycin), laser therapy (PDL, diode, Nd: YAG, argon, KTP, CO<sub>2</sub>, IPL), and other treatments consisting of from surgical and non-surgical procedures (bleomycin injection).*

*Keywords:* Children; hemangioma; vascular anomaly

## PENDAHULUAN

Hemangioma adalah tumor vaskular yang merupakan 7% dari semua tumor jinak pada jaringan lunak. Hemangioma disebabkan oleh adanya proliferasi abnormal pada sel endotel pembuluh darah.<sup>1-3</sup> Insiden dan prevalensi hemangioma sebenarnya sulit untuk diketahui, karena sebagian besar lesi berukuran kecil dan tanpa gejala. Lesi ini sebagian besar bersifat kongenital, tetapi sekitar 20% dapat dikaitkan dengan trauma.<sup>3</sup> Hemangioma merupakan salah satu jenis anomali vaskular yang umumnya terjadi pada anak berusia kurang dari satu tahun (5-10%) maupun sejak bayi dilahirkan (30%), serta jarang sekali terjadi pada orang dewasa.<sup>3,4</sup> Hemangioma pada bayi ditandai dengan fase proliferasi yang berlangsung cepat selama 8 hingga 18 bulan. Kemudian fase involusi spontan selama 5 sampai 8 tahun.<sup>5,6</sup>

Penelitian di Amerika melaporkan bahwa hemangioma terjadi pada 10-20% bayi berkulit putih, 1,4% bayi berkulit hitam, dan 0,8% bayi di Asia. Angka kejadian hemangioma juga tercatat lebih banyak terjadi pada bayi perempuan dibandingkan bayi laki-laki, dengan rasio 3-5:1, lebih banyak pada ras kaukasia, dan bayi dengan berat lahir rendah, serta prematur.<sup>7,8</sup> Sebuah penelitian menemukan bahwa kejadian hemangioma mengalami peningkatan selama tiga dekade terakhir. Angka kejadian hemangioma pada tahun 1976-1980 tercatat hanya sebesar 0,97% dan kemudian terus meningkat hingga pada tahun 2006-2010 sebesar 1,97%, dan puncak kejadian pada tahun 2001-2005 sebesar 2,25%. Hal ini dapat mengindikasikan bahwa seiring berjalannya waktu, paparan faktor risiko hemangioma semakin meningkat dan mengalami perubahan.<sup>7,9</sup>

Menurut Wierzbicki *et al.*, 2013, sebelum usia 30 tahun, 90% penderita hemangioma dapat mengalami gangguan pertumbuhan, penggantian fibroadiposa,

pembekuan intravaskular, atrofi, dan involusi.<sup>3</sup> Sebuah studi prospektif menemukan bahwa 2% pasien dengan hemangioma mengalami konsekuensi yang mengancam jiwa seperti obstruksi pernafasan atau gangguan jantung. 31% pasien lainnya mengalami konsekuensi kecacatan, termasuk ulserasi, perdarahan saat proliferasi, jaringan parut/cacat, serta gangguan fungsional struktur penglihatan dan pendengaran.<sup>7,10</sup>

Pendekatan yang dapat dilakukan untuk manajemen hemangioma dapat didasarkan pada stadium lesi, jenis lesi, dan perawatan deformitas residual. Modalitas terapi yang saat ini tersedia adalah pembedahan atau dikombinasikan dengan embolisasi endovaskular, injeksi intralesi agen sklerosis, dan laser steroid sistemik.<sup>11</sup> Berdasarkan latar belakang di atas maka artikel ini akan membahas mengenai hemangioma mulai dari insidensi hingga terapi atau pengobatan, dengan tujuan sebagai landasan teori yang dapat mendukung pemecahan masalah bagi para pembaca maupun peneliti.

## MANIFESTASI KLINIS

Gambar klinis hemangioma sangat beragam tergantung pada ukuran, lokasi, kedalaman, dan stadium klinis lesi. Tanda awal hemangioma adalah munculnya warna lila pada kulit yang terkena. Hemangioma jarang menyebabkan rasa sakit, kecuali apabila terjadi ulserasi. Mayoritas lesi berukuran besar terasa hangat jika diraba, dan daerah dengan banyak aliran darah kadang-kadang mengeluarkan suara yang disebut bruit. Situasi seperti ini menunjukkan bahwa sedang terjadi fase involusi.<sup>5</sup>

Hemangioma dapat muncul pada bagian organ luar maupun dalam (hati dan sistem saraf pusat). Hemangioma paling sering terjadi pada jaringan adiposa subkutan, tetapi juga dapat ditemukan pada

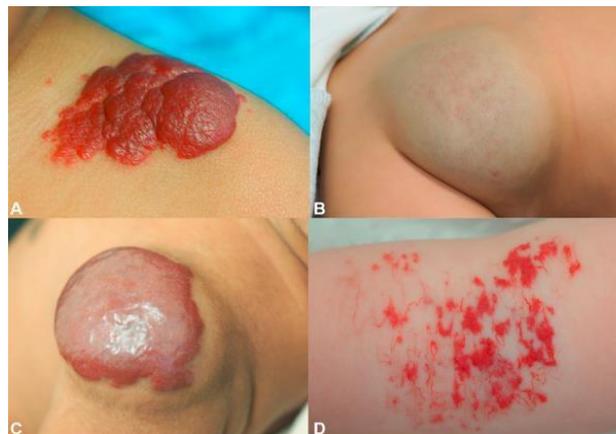
otot. Hemangioma intramuskular mencakup sekitar 0,8% dari seluruh tumor jinak pada jaringan lunak.<sup>3,12</sup>

Daerah lesi hemangioma sebagian besar pada area kraniofasial (60%) diikuti area batang tubuh (25%) dan ekstremitas (15%). Sejumlah 80% hemangioma terjadi hanya pada satu area lesi, 20% sisanya lesi multipel. Hemangioma multipel biasanya disertai dengan hemangioma di dalam organ tubuh terutama hepar.<sup>5</sup> Hemangioma memiliki beragam morfologi, mulai dari pertumbuhan kecil yang jinak hingga massa yang melemahkan fungsi tubuh.<sup>13</sup>

Pada ekstremitas hemangioma sering tampak dalam gambaran makula dan telangiectasis. Hemangioma pada area kepala dan alis sering merusak folikel rambut mengakibatkan kebotakan. Terkadang hemangioma sulit dibedakan dengan kelainan bawaan lain yang juga

memberi gambaran lesi berwarna merah, tetapi ciri khas hemangioma adalah proliferasi yang sangat cepat.<sup>5</sup>

Berdasarkan kedalamannya hemangioma dikelompokkan menjadi tiga, yaitu superfisial (50-60%), dalam (15%), dan campuran (25-35%). Hemangioma superfisial terletak pada dermis superfisial, ditandai dengan plak atau nodul pembuluh darah berwarna merah dan belobus halus, sehingga seringkali disebut dengan istilah "tanda strawberry" (Gambar 1A).<sup>14</sup> Hemangioma dalam terletak pada dermis retikuler dan atau jaringan subkutan. Hemangioma dalam bermanifestasi sebagai pembengkakan pembuluh darah yang berwarna kebiruan dan tanpa ada bagian yang menonjol ke permukaan (Gambar 1B). Adapun hemangioma campuran memiliki ciri-ciri pada kedua lokasi tersebut (Gambar 1C).<sup>15,16</sup>



**Gambar 1.** Jenis Hemangioma. A) Hemangioma superfisial, B) Hemangioma dalam, C) Hemangioma Campuran, D) Hemangioma dengan pertumbuhan minimal atau terhenti.<sup>15</sup>

Berdasarkan distribusinya, hemangioma juga dapat diklasifikasikan menjadi terlokalisasi, segmental, tak tentu, dan multifokal.<sup>17-19</sup> Hemangioma terlokalisasi terbatas secara spasial sedangkan pada segmental, terdapat kelompok lesi yang terbatas pada segmen perkembangan atau wilayah anatomi yang luas. Pada hemangioma multifokal, terdapat 5 atau lebih lesi yang tidak bersebelahan. Penyakit ini sering dikaitkan dengan keterlibatan sistemik, khususnya hati. Bagian lain yang terlibat termasuk sistem saraf pusat, paru-

paru, ginjal, dan mata.<sup>16</sup>

Berdasarkan hubungannya dengan lesi lain, hemangioma dikelompokkan menjadi dua, yaitu hemangioma berhubungan dengan sindrom PHACE, dan sindrom LUMBAR. Sindrom PHACE adalah kelainan langka yang mempengaruhi banyak sistem tubuh.<sup>20</sup> Malformasi struktural otak mempengaruhi 41-52% pasien PHACE dan dapat dikaitkan dengan defisit neurologis fokal, keterlambatan perkembangan, dan/atau disabilitas intelektual.<sup>19</sup> Perkiraan kejadiannya adalah

antara 4% dan 5%. Korelasi kelainan ini dijelaskan dalam akronim PHACES (PS), malformasi fossa posterior, hemangioma daerah cervicofacial, anomali arteri, anomali jantung, anomali mata, dan celah sternum atau perut atau ectopia cordis.<sup>14</sup>

Sindrom LUMBAR merupakan kelainan bawaan yang muncul akibat hemangioma segmental yang terletak di daerah lumbosakral dan berhubungan dengan kelainan bawaan di daerah yang sama.<sup>21</sup> Pasien dengan hemangioma segmental berisiko tinggi mengalami komplikasi, terutama ulserasi.<sup>22</sup> Korelasi kelainan ini dijelaskan dalam akronim LUMBAR: Hemangioma infantil tubuh bagian bawah, lipoma, anomali urogenital, maag, mielopati, kelainan bentuk tulang, malformasi anorektal, anomali arteri, dan anomali ginjal<sup>(23,24)</sup>.

## ETIOLOGI DAN PATOGENESIS HEMANGIOMA

Etiologi dan patogenesis hemangioma masih belum diketahui secara pasti. Akan tetapi, teori terkemuka menyatakan bahwa hipoksia lokal dapat memicu angiogenesis dan vaskulogenesis yang dimediasi oleh sel endotel, sehingga menyebabkan terjadinya proliferasi elemen vaskuler yang tidak terkontrol.<sup>11,25</sup> Vaskulogenesis adalah proses terjadinya prekursor sel endotelial menjadi pembuluh darah. Sedangkan angiogenesis ialah perkembangan pembuluh darah baru dari sistem pembuluh darah yang sudah ada. Progenitorsel endotelial mempunyai kontribusi terhadap penyebaran awal hemangioma.<sup>26</sup>

Teori lain mengemukakan bahwa hemangioma diduga dipengaruhi oleh ketidakseimbangan antara faktor angiogenik dengan faktor antiangiogenik. Dibuktikan dengan banyaknya molekul angiogenik terutama *Basic Fibroblast Growth Factor* (bFGF) atau *Vascular Endothelial Growth Factor* atau *Vascular*

*Permeability Factor* (VEGF/VPF) pada fase proliferasi hemangioma. VEGF meningkatkan permeabilitas pembuluh darah pada jaringan yang terkena penyakit dan diperkirakan berkontribusi terhadap metastasis tumor dengan mendorong ekstrasvasasi dan angiogenesis. Peningkatan kadar faktor angiogenesis tersebut dan atau berkurangnya kadar inhibitor angiogenesis (antiangiogenesis) seperti *interferon gamma* ( $\gamma$ -IF), *Tumor Necrosis Factor Beta* (TNF- $\beta$ ) dan *Transforming Growth Factor-Beta* (TGF- $\beta$ ) diduga menjadi penyebab terjadinya hemangioma.<sup>27,28</sup>

Patofisiologis hemangioma terjadi melalui dua fase, yaitu fase proliferasi dan fase involusi. Beberapa teori menyebutkan ada tiga fase, yaitu fase proliferasi, fase involusi, dan fase akhir involusi.<sup>26,29</sup>

### 1. Fase proliferasi

Fase proliferasi berlangsung pada usia 6 – 8 bulan atau kurang dari satu tahun. Pada fase ini ditemukan sel mast dalam jumlah besar pada dinding endothelial dan aliran darah ke lesi sangat tinggi (*high flow lesion*) yang menyebabkan hemangioma tumbuh dengan cepat. Area kulit akan terlihat pucat, macula eritema, telangiectasis atau bintik ekimoasis. Jika sudah menembus dermis superfisial, kulit menonjol dengan warna merah cerah (gambar 2A). Jika berproliferasi pada subkutan atau area lebih dalam, kulit hanya sedikit mengalami peninggian dan berwarna kebiruan.<sup>2,30</sup>

### 2. Fase involusi

Fase involusi dimulai sekitar usia 12 bulan atau 1-5 tahun. Pada fase ini proliferasi mulai menurun, warna lesi mulai memudar dan terbentuk lapisan warna abu-abu (Gambar 2B). Lesi mulai mengecil dan ketegangan massa mulai menurun. Laporan sejarah menunjukkan bahwa involusi 50%, 70%, dan 90% hemangioma

terjadi pada usia 5, 7, dan 9 tahun dengan beberapa variabilitas.<sup>31</sup>

3. Fase akhir involusi

Fase ini terjadi pada usia 5 hingga 10 – 12 tahun. Pada fase ini regresi sudah sempurna.<sup>5</sup> 50% kasus

biasanya akan sembuh dengan tidak ada bekas hemangioma, sisanya akan memiliki bekas seperti *cutaneous blemish*, *telangiectasis*, *crepe-like laxity*, *yellowish hypoelastic patches*, bekas luka jika ada ulkus.<sup>2</sup>



**Gambar 2.** Patofisiologis hemangioma, A) Fase proliferasi lesi menonjol dan berwarna merah, B) Fase involusi warna memudar dan terbentuk lapisan berwarna abu-abu.<sup>31</sup>

### KLASIFIKASI HEMANGIOMA

Secara historis tumor jinak pembuluh darah diklasifikasikan menjadi dua, yaitu:<sup>32</sup>

1. Berdasarkan jenis cairan yang dikandungnya, terdiri dari hemangioma (lesi yang mengandung darah) dan limfangioma (lesi yang mengandung getah bening)
2. Berdasarkan saluran pembuluh darah, terdiri dari pembuluh kapiler (saluran pembuluh darah berdiameter kecil) dan kavernosa (saluran pembuluh darah berdiameter besar).

Klasifikasi biologis dari anomali vaskular pertama kali diterbitkan pada tahun 1982 oleh Mulliken dan Glowacki. Klasifikasi ini kemudian diadopsi oleh *International Society for the Study of Vascular Anomalies* (ISSVA) dalam lokakarya pertama mereka yang diadakan di Roma selama bulan Juni 1996. ISSVA merupakan organisasi yang terdiri dari perkumpulan dokter spesialis dari berbagai disiplin ilmu yang tertarik untuk mempelajari anomali vaskular.<sup>32</sup>

ISSVA menerbitkan klasifikasi

anomali vaskular pada tahun 2014 dan versi revisi pada tahun 2018. ISSVA mengklasifikasikannya ke dalam 2 kategori besar yaitu tumor vaskular dan malformasi vaskular<sup>(33)</sup>. Tumor vaskular atau neoplasma vaskular merupakan kelainan yang disebabkan oleh proliferasi dan hiperplasia sel endotel dan sel vaskular lainnya yang abnormal. Tumor vaskular memiliki peningkatan pergantian endotel (mitosis).<sup>34</sup>

Adapun malformasi vaskular didefinisikan sebagai kelainan bawaan yang terjadi akibat kesalahan proses morfogenesis vaskular waktu embriogenesis, seperti saat maturasi, proses apoptosis, atau saat pertumbuhan sel-sel vaskuler<sup>(35)</sup>. Kelainan malformasi vaskuler ini mempengaruhi pembentukan pembuluh darah kapiler, limfatik, vena, dan arteri.<sup>34</sup>

Berdasarkan waktu berkembangnya lesi, hemangioma diklasifikasikan menjadi dua, yaitu hemangioma kongenital dan hemangioma infantil. Pada hemangioma kongenital, lesi sudah muncul sempurna sejak bayi dilahirkan. Terdapat 2 jenis hemangioma kongenital, yaitu hemangioma kongenital dengan involusi cepat dan tanpa

involusi.<sup>32</sup> Adapun hemangioma infantil secara klinis lesi dapat terlihat pada usia beberapa minggu setelah bayi dilahirkan dan mengalami pertumbuhan yang cepat, diikuti oleh periode involusi yang bertahap.<sup>10</sup> Hemangioma infantil merupakan hemangioma yang umum terjadi pada anak-anak.<sup>36</sup> Berdasarkan klasifikasi ISSVA 2018, hemangioma infantil dibagi menjadi beberapa jenis, seperti yang dijelaskan pada Tabel 1.<sup>35</sup>

**Tabel 1.** Klasifikasi Hemangioma

- 1. Tipe 1 : Neonatal staining**
- 2. Tipe 2: Intradermal capillary hemangiomas**
  - *Salmon patch*
  - *Port wine stain*
  - *Spinder angiomas*
- 3. Tipe 3 : Juvenile hemangiomas**
  - *Strawberry mark*
  - *Strawberry capillary hemangioma*
  - *Capillary cavernosus hemangioma*
- 4. Tipe 4 : Arteriovenous fistulae**
  - *Arterial hemangiomas*
  - *Hemangiomas giastism*
- 5. Tipe 5 : Cirroid angioma (racemose aneurysm)**

Jenis hemangioma pada penelitian yang dilakukan oleh Perangin-Angin, E.K. dan Muzakkie, M., 2021, menunjukkan bahwa hemangioma infantil (63,9%) lebih banyak terjadi dibandingkan hemangioma kongenital (36,1%). Prevalensi kejadian hemangioma di Indonesia belum diketahui secara pasti, namun berdasarkan studi prospektif terhadap 549 bayi baru lahir di Rumah Sakit Sharp Mary Birch, San Diego, California, terdapat 32 hemangioma infantil dan 2 hemangioma kongenital diidentifikasi dari 29 bayi, dengan 3 bayi memiliki lesi multipel. Penelitian ini menunjukkan prevalensi kejadian hemangioma infantil sebesar 4,5% lebih tinggi dibandingkan hemangioma kongenital yang hanya 0,3%. Hasil penelitian ini mendukung temuan dimana hemangioma infantil lebih banyak

dibandingkan hemangioma kongenital karena tingkat prevalensi hemangioma.<sup>7</sup>

## DIAGNOSIS HEMANGIOMA

Penegakan diagnosis hemangioma dapat dilakukan dengan anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang untuk memastikan terjadinya komplikasi.<sup>8</sup> Anamnesis merupakan langkah awal yang dilakukan dalam mendiagnosa suatu penyakit. Anamnesis dilakukan dengan tujuan untuk mencari informasi mengenai riwayat dan keluhan pasien, sehingga dapat mempermudah tenaga medis dalam memberikan diagnosa.<sup>37</sup>

Aspek kunci dari anamnesis meliputi permulaan atau waktu timbulnya lesi, perkembangan serta pertumbuhan lesi, ulserasi, perdarahan, gangguan penglihatan, dan dampak lain terhadap fungsi tubuh. Pemeriksaan fisik dilakukan dengan menilai secara fisik lesi pada hemangioma yang meliputi warna, ukuran, bentuk, dan lokasi.<sup>38</sup>

Pemeriksaan penunjang dapat dilakukan jika hasil dari pemeriksaan fisik mengarah pada keganasan atau komplikasi. Sebagian besar pemeriksaan penunjang merupakan pemeriksaan radiologi seperti USG, CT Scan dan MRI. Pemeriksaan tersebut menjadi sebuah indikasi untuk mengonfirmasi diagnosis dan kedalaman dari hemangioma tanpa menyebabkan perubahan superfisial. Hal ini dilakukan untuk membedakan diagnosis hemangioma dengan kelainan anomali lainnya.<sup>14,39</sup>

### 1. Ultrasonografi (USG)

USG adalah metode non-invasif dan sederhana yang dapat memberikan ukuran, ketebalan, dan volume tumor secara tepat. Metode ini melibatkan evaluasi lapisan kulit, struktur anatomi, dan vaskularisasi dengan teknik Doppler.<sup>40</sup> Selain itu, pemeriksaan menggunakan ultrasonografi (USG)

Color Doppler translingual juga bertujuan untuk melihat keterlibatan massa dengan vaskuler serta mengidentifikasi karakteristik aliran lesi. Akan tetapi pemeriksaan hemangioma menggunakan metode ini memiliki kelemahan yaitu tidak dapat mengidentifikasi feeding vessel.<sup>30,41</sup>

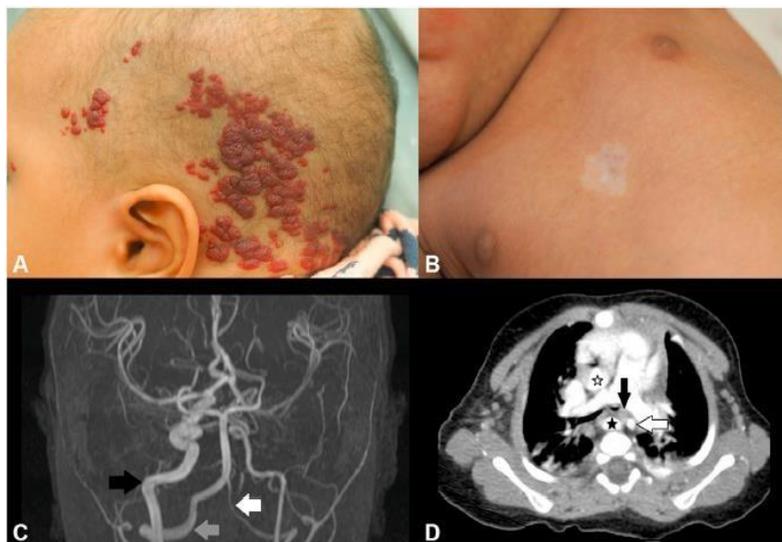
2. *Magnetic Resonance Imaging (MRI)*

MRI adalah metode standart yang digunakan untuk pemeriksaan pada jaringan lunak. MRI mampu mendeteksi lokasi, ukuran, morfologi, penyebaran, dan hubungan antara bagian yang normal dengan tidak normal. MRI juga dapat membantu membedakan hemangioma yang

sedang berproliferasi dan involusi, serta bagian yang mengalami kistis, nekrosis, dan pendarahan dapat terlihat dengan jelas. MRI dapat digunakan untuk memberikan informasi lebih lanjut mengenai sejauh mana keterlibatan jaringan lokal pada penyakit yang dalam.<sup>26,38,41,42</sup>

3. *Computerized Tomography Scan (CT-Scan)*

Pemeriksaan CT-scan dengan kontras dapat menunjukkan anatomi dan perluasan tumor.<sup>42</sup> Penggunaan kontras dapat membantu membedakan hemangioma dari penyakit keganasan atau massa lain yang menyerupai hemangioma.<sup>5</sup>



**Gambar 3.** Hemangioma dengan sindrom PHACE. A) Hemangioma segmental mempengaruhi kulit kepala parietal. B) *Sternal pit*. C) MRI menunjukkan ektasia pada arteri karotis komunis kanan (panah hitam) dan arteri vertebralis kanan (panah abu-abu) dengan hipoplasia arteri vertebralis kiri (panah putih). D) CT-scan menunjukkan aorta ascendens (bintang putih) dan aorta descendens kanan retroesofagus (bintang hitam), esofagus terkompresi (panah hitam), dan arteri subklavia kiri menyimpang (panah putih)<sup>(15)</sup>.

### TATALAKSANA DAN PENGOBATAN HEMANGIOMA

Ada dua pendekatan yang digunakan dalam penatalaksanaan hemangioma, yaitu intervensi non-aktif dan intervensi aktif. Perawatan yang dilakukan tergantung pada lokasi, morfologi dan fase hemangioma, dampak pada fungsi, risiko cacat dan penyakit penyerta.<sup>43</sup>

#### Intervensi non-aktif

Intervensi non-aktif disarankan jika lesi berukuran kecil, tidak terjadi ulserasi, tidak ada gangguan fungsi, serta kemungkinan besar dapat terjadi regresi spontan.<sup>39,43</sup> 15% hingga 80% kasus hemangioma berhasil mengalami regresi spontan pada usia 9 tahun<sup>(5)</sup>. Akan tetapi, pada intervensi non-aktif tetap diperlukan observasi. Selama fase proliferasi, observasi

dilakukan setiap bulan atau dua kali dalam sebulan. Sedangkan pada fase involusi, observasi dilakukan satu tahun sekali atau dua kali dalam satu tahun.<sup>43</sup>

### **Intervensi aktif**

Intervensi aktif direkomendasikan untuk hemangioma yang memiliki resiko berkembang secara lokal dan mengarah pada komplikasi sistemik. Tujuan dari intervensi aktif ini untuk mencegah atau dan mengobati dampak buruk dari hemangioma, seperti mengobati ulserasi, mencegah cacat permanen, meminimalkan tekanan psikososial pada pasien dan keluarga, serta menghindari prosedur yang berpotensi meninggalkan jaringan parut. Pengobatan dengan pendekatan intervensi aktif ini meliputi terapi sistemik, terapi topikal, laser, serta pembedahan.<sup>38,39,43</sup>

#### **1. Terapi Topikal**

Timolol topikal digunakan untuk menangani hemangioma yang kecil dan dangkal. Terapi ini digunakan untuk lesi dengan kedalaman 10 mm dan terutama digunakan pada bayi yang intoleransi propranolol. Kombinasi terapi laser dengan pengobatan lain memberikan hasil yang jauh lebih baik dibandingkan pengobatan tunggal. Beberapa terapi laser yang dikombinasikan dengan terapi propranolol sistemik mungkin memiliki keunggulan dibandingkan monoterapi. Sebuah meta-analisis juga menunjukkan bahwa timolol topikal yang dikombinasikan dengan terapi laser lebih efektif dan menyebabkan lebih sedikit efek samping dibandingkan monoterapi.<sup>44</sup>

Timolol maleat 0,5% mewakili pengobatan yang dapat ditoleransi dengan

baik, aman, dan mujarab. Pemberian timolol lebih efektif pada fase proliferasi jika diterapkan pada lesi yang kecil dan superfisial. Terapi topikal dianggap sebagai pengobatan tambahan selama periode observasi hemangioma risiko rendah.<sup>39</sup>

### **2. Terapi sistemik**

#### **2.1 Propranolol**

Propranolol diakui sebagai obat lini pertama untuk pengobatan hemangioma. Mekanisme propranolol dalam pengobatan hemangioma masih belum jelas. Diperkirakan AQP1 telah diidentifikasi sebagai pendorong utama respon antitumor terhadap propranolol dengan mengurangi pembentukan tabung seperti kapiler, menginduksi apoptosis, menghambat produksi oksida nitrat, dan mengatur sistem renin-angiotensin.<sup>39</sup>

Secara umum, diyakini ada tiga tahap propranolol: (1) efek awalnya adalah mengurangi pelepasan oksida nitrat dan menyebabkan vasokonstriksi (dalam 1 hingga 3 hari setelah dimulainya pengobatan); (2) pada tahap tengah, menghambat angiogenesis dengan menghalangi sinyal pro-angiogenik; dan (3) pada tahap akhir, menginduksi apoptosis sel endotel untuk memperoleh efek terapeutik jangka panjang<sup>(45)</sup>.

Dosis tipikal propranolol adalah 1–3 mg/kg/hari dibagi menjadi dua hingga tiga dosis. Akan tetapi penggunaan terapi propranolol ini mengakibatkan efek samping berupa gangguan tidur, diare, hiperreaktivitas bronkus, dan hipoglikemia. Terapi ini dikontraindikasikan pada pasien dengan bradikardia, blok jantung, hipotensi, dan asma.<sup>38</sup>



**Gambar 4.** Gambaran klinis hemangioma. A) Fitur wajah sebelum terapi propranolol, B) Dua bulan pasca terapi, C) Empat bulan pasca terapi, D) Enam bulan pasca terapi.<sup>7</sup>

## 2.2 Kortikosteroid

Kortikosteroid telah menjadi komponen pengobatan medis untuk hemangioma selama lebih dari setengah abad. Sejak observasi awal, banyak laporan yang telah mengamati penggunaan kortikosteroid sebagai pengobatan medis utama pada bayi dan anak-anak. Hemangioma lokal maupun besar yang mengancam jiwa dapat diobati dengan kortikosteroid, karena lesi yang responsif terhadap pengobatan ini sering kali menunjukkan pertumbuhan yang terhambat atau regresi yang dipercepat dalam minggu pertama pengobatan.<sup>46</sup>

Terapi kortikosteroid merupakan pilihan alternatif untuk pasien yang memiliki kontraindikasi atau respon yang tidak memadai terhadap propranolol. Dosis tipikal kortikosteroid adalah prednison dengan dosis 2-3 mg/kg setiap hari dan dianjurkan untuk dilakukan pemantauan efek samping termasuk penekanan sumbu adrenal, fasies cushingoid, iritabilitas, dan iritasi lambung.<sup>38</sup>

Mekanisme yang jelas belum diketahui, tetapi beberapa bukti menunjukkan bahwa kortikosteroid meningkatkan sensitivitas hemangioma untuk mengalami vasokonstriksi yang pada akhirnya mampu menghambat angiogenesis. Kortikosteroid intralesi diberikan pada hemangioma kutaneus lokal. Kortikosteroid sistemik diberikan pada hemangioma yang besar, berbahaya atau mengancam nyawa. Tingkat respon yang timbul +85% berupa regresi cepat maupun

pertumbuhan yang stabil. Pemberian harus dihentikan jika tidak ada tanda perbaikan.<sup>2</sup>

## 2.3 $\beta$ -blockers lainnya

Pada tahun 2014, propranolol (Hemangeol™) menjadi pengobatan pertama yang disetujui FDA untuk hemangioma yang memerlukan terapi sistemik. Moyakine dkk. melaporkan studi kasus-kontrol pada 82 pasien IH dengan riwayat pemberian propranolol  $\geq 6$  bulan pada masa kanak-kanak. Hasil penelitian menunjukkan tidak ada gangguan pertumbuhan. Dosis awal 1 mg/kg/hari, kemudian dosis ditingkatkan menjadi 2-3 mg/kg/hari selama 6-12 bulan. Meskipun penggunaan propranolol tidak menyebabkan gangguan pertumbuhan, sebagian besar pengguna propranolol dapat mengalami efek samping ringan hingga berat.<sup>43</sup>

Penelitian lain telah mengungkapkan bahwa nadolol dapat menjadi pilihan alternatif karena efisiensi dan keamanannya yang tinggi ketika terapi propranolol tidak efektif, menunjukkan efek buruk, atau memerlukan hasil yang lebih cepat. Akan tetapi nadolol memiliki kelemahan, nadolol tidak dimetabolisme oleh hati, dan sebagian besar diekskresikan melalui ginjal serta sebagian kecil melalui feses.<sup>47</sup>

Sebuah uji klinis baru-baru ini mengungkapkan bahwa atenolol memiliki kemanjuran yang serupa dan efek samping yang lebih sedikit dalam pengobatan hemangioma jika dibandingkan dengan propranolol. Atenolol oral memiliki waktu

paruh yang lama. Atenolol sebagai penghambat  $\beta$ -2 selektif, dapat mengurangi risiko asma, hipoglikemia, gangguan tidur, dan efek kognitif. Khususnya, atenolol juga memiliki efek terapeutik yang lebih cepat pada hemangioma ulseratif.<sup>43</sup>

#### 2.4 Vinkristin

Vinkristin merupakan agen kemo-terapi yang telah banyak digunakan untuk pengobatan neoplasma pada masa kanak-kanak. Vinkristin dapat dipertimbangkan pemberiannya pada kasus yang gagal dengan terapi steroid sebanyak dua siklus pengobatan, yang mengalami kekambuhan dan yang tidak dapat mentoleransi pengobatan medikamentosa lain.<sup>5,43</sup>

Vinkristin merupakan alkaloid vinca yang dapat mengganggu pembentukan mikrotubulus selama mitosis, menginduksi apoptosis sel tumor dan endotel. Vinkristin juga digunakan sebagai terapi sistemik pada penderita hemangioma yang tidak reponsif terhadap kortikosteroid. Akan tetapi vinkristin memiliki toksisitas seperti neuropati perifer, konstipasi, nyeri rahang, anemia, dan leukopenia.<sup>43</sup>

#### 2.5 Rapamycin

Rapamycin atau sirolimus adalah makrolida, yang memiliki efek imunosupresan dan antiangiogenik.

Rapamycin memblokir jalur sinyal mTOR, yang berperan penting dalam pertumbuhan dan proliferasi sel, sehingga mencegah pembentukan pembuluh darah baru dan menyebabkan regresi pembuluh darah. Potensi efek samping dari rapamycin termasuk mucositis, hiperlipidemia, sakit kepala, hepatotoksitas, dan neutropenia. Sebuah penelitian melaporkan pasien berusia empat bulan diobati dengan sirolimus dengan dosis  $0,8 \text{ mg/m}^2$  dua kali sehari. Setelah tiga bulan terapi sirolimus, terjadi resolusi lesi hemangioma. Efek sampingnya termasuk stomatitis dan ditemukan sedikit peningkatan kadar trigliserida.<sup>43</sup>

### 3. Terapi Laser

#### 3.1 Pulse Dye Laser (PDL)

PDL dengan pendinginan epidermal adalah laser yang paling umum digunakan untuk lesi pembuluh darah. Laser jenis ini memiliki 2 panjang gelombang yaitu 585 dan 595 nm. Berdasarkan konsep fototermolisis selektif, laser ini dapat menginduksi trombosis di dalam pembuluh darah tanpa merusak dermis. Penggunaan laser 585 nm, kedalaman penetrasi diperkirakan berkisar 0,8–1,2 mm yang cukup untuk mengobati hemangioma superfisial, namun penggunaannya tidak memberikan manfaat untuk prosedur yang lebih dalam.<sup>48</sup>

Bagian lesi yang terkena radiasi laser, warna area yang dirawat berubah menjadi warna purpura, dengan flare eritematosa di sekitarnya yang hilang dalam 7- 14 hari setelah terapi laser. Efek sampingnya berupa edema, terutama di daerah periorbital. Jika epidermis menjadi pucat atau abu-abu selama pengaplikasian, aliran energi harus dikurangi untuk menghindari lecet. Setelah terapi dengan PDL, area yang dirawat ditutup dengan salep panthenol untuk meningkatkan hidrasi, mengurangi rasa gatal dan peradangan pada kulit, serta mempercepat penyembuhan luka epidermis. Jika terjadi lepuh atau pengerasan kulit, dianjurkan menggunakan larutan povidone- iodine.<sup>48</sup>

#### 3.2 Laser Dioda

Laser dioda memiliki panjang gelombang 532 nm dapat digunakan sebagai terapi hemangioma dengan sisa telangiectasis. Laser dioda dapat ditoleransi dengan baik, dan tidak ada efek samping. Berdasarkan teori fototermolisis selektif, target kromofor pada lesi vaskular adalah oksihemoglobin. Setelah laser diserap oleh oksihemoglobin, energi cahaya akan diubah menjadi energi panas. Energi panas disalurkan melalui difusi ke dalam pembuluh darah yang menyebabkan

kerusakan mikrovaskuler selektif, kemudian trombosis pembuluh darah.<sup>49</sup>

### 3.3 Nd: YAG Laser

Terapi laser oleh Nd:YAG pertama kali didemonstrasikan oleh J.E. Geusic dkk. pada tahun 1964.<sup>32</sup> Sejak awal tahun 2000-an, laser Nd:YAG *long-pulsed* (LP), dalam rentang waktu milidetik, telah dianggap sebagai pengobatan yang sangat aman dan efektif untuk berbagai lesi pembuluh darah.<sup>48</sup>

Laser Nd:YAG adalah laser inframerah dengan panjang gelombang 1.064 nm yang sulit diserap oleh hemoglobin teroksigenasi, namun dapat menembus jauh ke dalam kulit. Laser ini menunjukkan efek terapeutik yang baik pada lesi tebal. Terapi laser Nd:YAG dibagi menjadi dua kategori menurut mode keluaran energinya, yaitu *continuous Nd:YAG laser* dan *pulse Nd:YAG laser*.<sup>50</sup>

*Continuous Nd:YAG* lebih cocok untuk hemangioma mukosa. Apabila digunakan untuk hemangioma pada kulit, kelebihan energi dapat merusak jaringan normal di sekitarnya dan meninggalkan bekas luka. Penelitian lain menyarankan bahwa terapi laser Nd:YAG harus digunakan secara hati-hati pada lesi yang tebal. *Pulse Nd:YAG* menunjukkan hasil terapi dan keamanan yang lebih baik dibandingkan dengan terapi *continuous Nd:YAG* dan memiliki penetrasi lebih dalam dibandingkan terapi PDL.<sup>50</sup>

### 3.4 Laser Argon

Laser Argon diamati sebagai cahaya hijau dengan panjang gelombang 514 nm. Kedalaman penetrasi laser ini sekitar 0,5 mm; oleh karena itu, terapi ini digunakan untuk hemangioma superfisial dan telangiectasis superfisial, namun pada hemangioma yang lebih dalam dan lebih besar, terapi ini memiliki respons yang bervariasi dan baru-baru ini digantikan dengan *pulsed laser*.<sup>48</sup>

### 3.5 Laser KTP

Laser KTP memiliki frekuensi dua

kali lipat dari laser Nd:YAG dan merupakan salah satu laser solid state. Laser KTP memiliki panjang gelombang 532 nm. Panjang gelombang ini berada di sekitar puncak penyerapan hemoglobin dan terjadi penyerapan foton yang tinggi oleh hemoglobin. Laser ini merupakan sarana yang cocok untuk pengobatan hemangioma superfisial.

Hal tersebut dikarenakan laser KTP memiliki rentang durasi denyut yang luas dari 1 hingga 100 ms yang menyebabkan durasi denyut lebih lama dan memperlambat konduksi panas ke pembuluh darah tanpa pecahnya dinding pembuluh darah. Karena penetrasi dan koagulasinya lebih dalam, aplikasi ini lebih baik dibandingkan dengan aplikasi laser Co<sub>2</sub>, terutama pada area subglotis. Namun laser ini mempunyai banyak komplikasi seperti edema, purpura dan pengerasan kulit.<sup>51</sup>

### 3.6 Laser CO<sub>2</sub>

Laser ini memiliki panjang gelombang 10600 nm dan merupakan penyerapan terbaik pada jaringan yang mengandung banyak air. Jenis laser ini memiliki dua mode; gelombang kontinu dan sistem ultra-berdenyut. Dalam mode kontinu, produksi berkas cahaya yang sama menyebabkan penguapan jaringan dan kerusakan sel terjadi melalui efek fototermal. Jenis laser ini berhasil digunakan dalam pengobatan hemangioma intraoral, terutama lidah dan bibir. Meskipun laser Co<sub>2</sub> lebih banyak digunakan dalam pengobatan hemangioma superfisial, masa penyembuhannya lebih lama dibandingkan metode lainnya.<sup>51</sup>

### 3.7 Intense Pulsed Light (IPL)

Laser IPL memiliki sumber cahaya berintensitas tinggi yang dapat memancarkan cahaya polikromatik. Tidak seperti sistem laser lainnya, lampu flash ini mengeluarkan cahaya non-koheren dalam spektrum panjang gelombang dari 500 nm

hingga lebih dari 1100 nm dan energi kerja hingga 80 J/cm<sup>2</sup>. Ada banyak filter yang meminimalkan pancaran cahaya pada rentang 515 dan 590 nm. Cahaya yang dipancarkan mungkin berupa pulsa tunggal, ganda, atau tiga kali lipat dalam rentang milidetik. Durasi denyut ini melindungi epidermis luar.<sup>51</sup>

Panjang gelombang dan durasi denyut yang dapat disesuaikan ini memberikan keragaman yang baik dalam pengobatan berbagai lesi seperti lesi vaskular dan berpigmen untuk berbagai jenis kulit. Sistem ini memiliki alat pendingin, namun umumnya eritema sementara adalah satu-satunya efek samping akut. Berdasarkan sifat laser ini, pengobatan hemangioma kavernosa jinak, malformasi vena jinak, telangiectasia wajah esensial, dan noda anggur port dapat dilakukan.<sup>48</sup>

#### 4. Perawatan lainnya

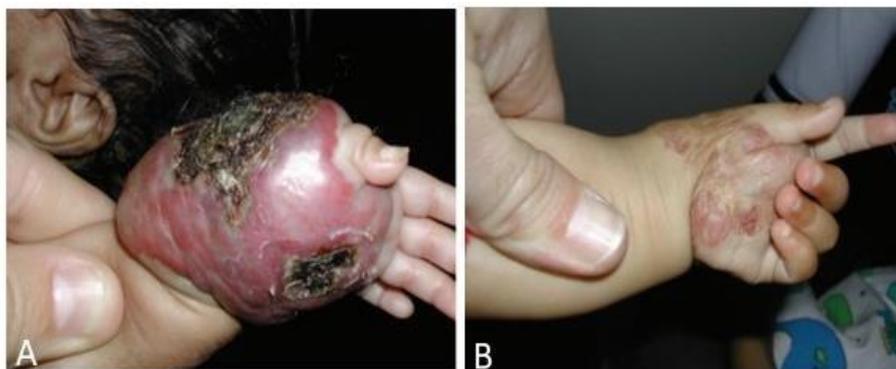
Secara berurutan, tatalaksana hemangioma meliputi terapi topikal, terapi sistemik, dan terapi laser. Akan tetapi, tindakan lebih lanjut diperlukan apabila hemangioma mengindikasikan terjadinya komplikasi. Diantara tindakan tersebut yaitu tindakan bedah dan tindakan non bedah.

Bleomycin dikembangkan sebagai agen antitumor sitotoksik pada tahun 1966

oleh Umezawa. Injeksi bleomisin intralesi baru-baru ini terbukti menjadi pengobatan yang efektif untuk lesi vaskular dan digunakan secara luas sebagai pengobatan non-bedah. Penggunaan bleomisin memiliki beberapa keuntungan, diantaranya biayanya yang rendah, ketersediaannya yang mudah, toksisitas yang rendah dan efek sklerosis yang tinggi pada endotel vaskular.<sup>52</sup>

Mekanisme kerja utama Bleomycin adalah memutus untai DNA. Secara khusus, dengan adanya oksigen molekuler, ia dapat mengoksidasi ion logam seperti Fe<sup>2+</sup> menjadi Fe<sup>3+</sup>, sehingga menimbulkan radikal bebas. Bleomisin berikatan dengan DNA melalui tarikan elektrostatis dan memutus DNA backbone, yang pada akhirnya berakhir dengan terhentinya siklus sel.<sup>53</sup>

Bleomisin memiliki efek sklerosis lokal pada sel endotel dengan reaksi inflamasi non-spesifik. Beberapa penelitian telah mengkonfirmasi kemanjuran bleomycin untuk mengobati hemangioma. Efek samping dari bleomycin termasuk pembengkakan, eritema, demam, sakit kepala, hiperpigmentasi, ulserasi, reaksi alergi, dan fibrosis paru. Komplikasi serius dari bleomycin bergantung pada dosis<sup>(54)</sup>. Standart dosis injeksi bleomisin pada anak-anak berkisar antara 0,3-0,6 mg/kg per injeksi.<sup>55</sup>



**Gambar 5.** Injeksi bleomisin pada anak. A) sebelum dilakukan injeksi bleomisin. B) Setelah dilakukan injeksi bleomisin tiga suntikan dan dosis total 1,4 mg (*follow up* satu tahun).<sup>56</sup>

Tindakan pembedahan pada penderita hemangioma didasarkan pada indikasi fase proliferasi maupun involusi. Pada fase proliferasi indikasi bedah dilakukan apabila terjadi, obstruksi jalan napas dan penglihatan, deformasi kraniofasial, perdarahan berulang, dan ulserasi yang tidak responsif terhadap terapi lain. Adapun indikasi bedah untuk fase involusi biasanya untuk memulihkan deformitas kontur atau revisi bekas luka pasca ulserasi.<sup>57</sup>

Waktu optimal pembedahan bergantung pada beberapa faktor, termasuk lokasi, ukuran, dan morfologi lesi. Biasanya, pembedahan dilakukan pada pasien hemangioma selama  $\leq 4$  tahun. Dalam penelitian yang dilakukan oleh seorang ahli bedah, 87% lesi yang berlokasi di kepala atau leher, sebagian besar dilakukan eksisi pada usia 2-3 tahun.<sup>43,57</sup>

## **RINGKASAN**

Hemangioma adalah tumor vaskular yang merupakan 7% dari semua tumor jinak pada jaringan lunak. Prevalensi hemangioma lebih tinggi pada bayi dengan berat badan rendah, bayi prematur, dan pada anak perempuan. Etiologi dan patogenesis hemangioma belum diketahui secara pasti. Akan tetapi beberapa teori mengemukakan bahwa hemangioma disebabkan oleh vaskulogenesis dan angiogenesis. Teori lain juga menjelaskan bahwa hemangioma disebabkan oleh ketidakseimbangan faktor angiogenik dan antiangiogenik.

Gambaran klinis hemangioma sangat bervariasi tergantung ukuran lesi, lokasi, kedalaman dan stadium klinis. Oleh karena itu, berdasarkan kedalamannya hemangioma dibagi menjadi tiga, yaitu superfasial, dalam, dan campuran. Selain itu, berdasarkan distribusinya, Hemangioma juga dapat diklasifikasikan menjadi terlokalisasi, segmental, tak tentu, dan multifokal. ISSVA 2018 mengklasifikasikan

anomali vaskular menjadi 2 kategori besar, yaitu malformasi vaskular dan tumor vaskular, dalam hal ini khususnya hemangioma. Diagnosa hemangioma didasarkan pada anamnesis, pemeriksaan fisik, dan pemeriksaan penunjang. Pemeriksaan penunjang dilakukan apabila hemangioma mengarah pada komplikasi. Pemeriksaan penunjang yang dapat dilakukan yaitu dengan metode USG, MRI, dan CT-Scan. Umumnya hemangioma dapat sembuh dengan sendirinya tanpa memerlukan pengobatan yang intens, akan tetapi tidak menutup kemungkinan kasus hemangioma dapat bersifat destruktif sehingga diperlukan suatu terapi atau pengobatan.

Pengobatan pada hemangioma dapat dilakukan dengan terapi topikal, terapi sistemik (propranolol, kortikosteroid,  $\beta$ -blockers, vinkristin, rapamisin), terapi laser (PDL, dioda, Nd:YAG, argon, KTP, CO<sub>2</sub>, IPL), dan pengobatan lain yang terdiri dari tindakan bedah dan non-bedah (injeksi bleomisin).

## **DAFTAR PUSTAKA**

1. Shavira PH, Listiawan MY, Sawitri, *et al.* Hemangioma Activity Score Evaluation In Infantile Hemangioma Patients: A Retrospective Study. *Bali Medical Journal*. 2024;13(1):913-7.
2. Suparna K, and Elra Veda LPK. Hemangioma Infantil Pada Satu Sisi Payudara. *Ganesha Medicine*. 2022;2(2):115-9.
3. Wierzbicki JM, Henderson JH, Scarborough MT, *et al.* Intramuscular Hemangiomas. *Sports Health*. 2013;5(5):448-54.
4. Ikhsan M, Budi A, and Handriani I. Faktor Resiko Dan Karakteristik Infantil Hemangioma Di RSUD Dr. Soetomo Tahun 2015 - 2019. *Jurnal Rekonstruksi dan Estetik*. 2021;6(1):25.
5. Nafianti S. Hemangioma Pada Anak. *Sari Pediatri*. 2016;12(3):204.
6. Yenila F, Wahyuni S, Rianti E, *Marfalino H, and Gusmita D.* Sistem Pakar Deteksi Hemangioma Pada Batita Menggunakan Metode Hybrid. *Jurnal Informasi dan Teknologi*. 2022;4(4):265-70.
7. Kurniawan Perangin-Angin E, and Muzakkie M. Characteristics Of Hemangioma Patient In Palembang. *Sriwijaya Journal of Surgery* [Internet].

- 2021;4(1):171–84. Available from: [www.sriwijayasurgery.com](http://www.sriwijayasurgery.com)
8. Suryanugraha IMS. Diagnosis Dan Tatalaksana Hemangioma Infantil. Fakultas Kedokteran Universitas Udayana. 2017;1–20.
  9. Anderson KR, Schoch JJ, Lohse CM, *et al.* Increasing Incidence Of Infantile Hemangiomas (IH) Over The Past 35 Years: Correlation With Decreasing Gestational Age At Birth And Birth Weight. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 2016;74(1):120–6. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2015.08.024>
  10. Olsen GM, Nackers A, and Drolet BA. Infantile And Congenital Hemangiomas. *Seminars in Pediatric Surgery* [Internet]. 2020;29(5):150969. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.sempedsurg.2020.150969>
  11. Ahuja T, Jaggi N, Kalra A, *et al.* Hemangioma : Review Of Literature. :1000–7.
  12. Sandru F, Turenschi A, Constantin AT, Dinulescu A, Radu AM, and Rosca I. Infantile Hemangioma: A Cross-Sectional Observational Study. *Life*. 2023;13(9):1–12.
  13. Hidayati A, Earlia N, Sari N, *et al.* The Profiles Of Infantile Hemangiomas Patients. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin*. 2023;35(2):130–5.
  14. Chamli, A., Aggarwal, P., Jamil, R.T *et al.* StatPearls Publishing; 2023:
  15. Rodríguez Bandera AI, Sebaratnam DF, Wargon O, and Wong LCF. Infantile Hemangioma. Part 1: Epidemiology, Pathogenesis, Clinical Presentation And Assessment. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 2021;85(6):1379–92.
  16. Sethuraman G, Yenamandra V, and Gupta V. Management Of Infantile Hemangiomas: Current Trends. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery*. 2014;7(2):75.
  17. Ruggiero A, Maurizi P, Triarico S, *et al.* Multifocal Infantile Haemangiomatosis With Hepatic Involvement: Two Cases And Treatment Management. *Drugs in Context*. 2020;9:1–5.
  18. Uda K, Okubo Y, Matsushima T, *et al.* Multifocal Infantile Hemangioma. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2019;210:238–238.e1. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2019.02.048>
  19. Torres E, Rosa J, Leaute-Labreze C, *et al.* Multifocal Infantile Haemangioma: A Diagnostic Challenge. *BMJ Case Reports*. 2016;2016:1–4.
  20. Rotter A, Samorano LP, Rivitti-Machado MC, *et al.* PHACE Syndrome: Clinical Manifestations, Diagnostic Criteria, And Management. *Anais Brasileiros de Dermatologia*. 2018;93(3):405–11.
  21. Iparraguirre H, and Pose G. Síndrome Lumbar . A Propósito De Un Caso. 2019;90(5):289–94.
  22. Shah A, Tollefson M, Ahn ES, *et al.* Successful Treatment Of Ulcerated Hemangioma With Diversion Colostomy In A Neonate With LUMBAR Syndrome. *Journal of Surgical Case Reports*. 2024;2024(3):4–6.
  23. Yu X, Zhang J, Wu Z, *et al.* LUMBAR Syndrome: A Case Manifesting As Cutaneous Infantile Hemangiomas Of The Lower Extremity, Perineum And Gluteal Region, And A Review Of Published Work. *Journal of Dermatology*. 2017;44(7):808–12.
  24. Johnson EF, and Smidt AC. Not Just A Diaper Rash: LUMBAR Syndrome. *Journal of Pediatrics* [Internet]. 2014;164(1):208–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.08.045>
  25. Chen J, Wu D, Dong Z, *et al.* The Expression And Role Of Glycolysis-Associated Molecules In Infantile Hemangioma. *Life Sciences* [Internet]. 2020;259(107):118215. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.118215>
  26. Kurniawan H. Tata Laksana Hemangioma Pleura. *Zahra: Journal of Health and Medical Research*. 2022;2(2):129–41.
  27. Rešić A, Benco Kordić N, Obuljen J, *et al.* Importance Of Determining Vascular Endothelial Growth Factor Serum Levels In Children With Infantile Hemangioma. *Medicina (Lithuania)*. 2023;59(11).
  28. Hirawati GK, Pramuningtyas R MN. Hubungan Antara Berat Badan Lahir Rendah Dan Kejadian Hemangioma Infantil Di Poliklinik Kulit Dan Kelamin RSUD. *Jurnal Teknologi* [Internet]. 2013;1(1):69–73. Available from: [https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/MT\\_Globalization\\_Report\\_2018.pdf](https://www.bertelsmann-stiftung.de/fileadmin/files/BSt/Publikationen/GrauePublikationen/MT_Globalization_Report_2018.pdf)[http://eprints.lse.ac.uk/43447/1/India\\_globalisation%2C\\_society\\_and\\_inequalities%28lsero%29.pdf](http://eprints.lse.ac.uk/43447/1/India_globalisation%2C_society_and_inequalities%28lsero%29.pdf)<https://www.quora.com/What-is-the>
  29. Sun Y, Qiu F, Hu C, *et al.* Hemangioma Endothelial Cells And Hemangioma Stem Cells In Infantile Hemangioma. *Annals of Plastic Surgery*. 2022;88(2):244–9.
  30. Silitonga RD, Rahardjo, Sudarmanta, and Rahmat MM. Angiografi Dan Embolisasi Pre-Operasi Pada Hemangioma Lidah Tipe Kavernosum. *MKGK (Majalah Kedokteran Gigi Klinik)*. 2017;3(3):85–92.
  31. Richter GT, and Friedman AB. Hemangiomas And Vascular Malformations: Current Theory And Management. *International Journal of Pediatrics*. 2012;2012:1–10.
  32. George A, Mani V, and Noufal A. Update On The Classification Of Hemangioma. *Journal of Oral*

- and Maxillofacial Pathology. 2014;18(5):117-20.
33. Barrón-Peña A, Martínez-Borras MA, Benítez-Cárdenas O, *et al.* Management Of The Oral Hemangiomas In Infants And Children: Scoping Review. *Medicina Oral Patologia Oral y Cirugia Bucal.* 2020;25(2):e252-61.
  34. Jung HL. Update On Infantile Hemangioma. *Clinical and Experimental Pediatrics.* 2021;64(11):559-72.
  35. Trixie J, and Indonesia UK. Risk Factors Associated With Congenital Hypothyroidism : A Systematic Review And Meta-Analysis Of Large Studies. 2021:
  36. Lydiawati E, and Zulkarnain I. Infantile Hemangioma: A Retrospective Study. *Berkala Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin.* 2020;32(1):21.
  37. Husain AH Al. Komunikasi Kesehatan Dokter Dan Pasien Berbasis Kearifan Lokal Sipakatau Di Masa Pandemi. *Jurnal Ilmu Komunikasi.* 2020;18(2):126.
  38. Dehart A, and Richter G. Hemangioma: Recent Advances [Version 1; Peer Review: 2 Approved]. *F1000Research.* 2019;8:6-11.
  39. Xu W, and Zhao H. Management Of Infantile Hemangiomas: Recent Advances. *Frontiers in Oncology.* 2022;12(November):1-6.
  40. Rotter A, Samorano LP, de Oliveira Labinas GH, *et al.* Ultrasonography As An Objective Tool For Assessment Of Infantile Hemangioma Treatment With Propranolol. *International Journal of Dermatology.* 2017;56(2):190-4.
  41. Report C. Atipikal Intraosseus Hemangioma : Laporan Kasus. 2021;12(1):467-71.
  42. Musadir N. Tumor Sudut Serebelopontin. *Jurnal Kedokteran Syiah Kuala.* 2015;15(1):56-9.
  43. Sari IW, Fitriani KS. Treatment Of Infantile Hemangioma. *Bioscientia Medicina: Journal of Biomedicine & Translational Research [Internet].* 2021;6(7):2006-13. Available from: <https://doi.org/10.37275/bsm.v6i7.547>
  44. Huang H, Chen X, Cai B, *et al.* Comparison Of The Efficacy And Safety Of Lasers, Topical Timolol, And Combination Therapy For The Treatment Of Infantile Hemangioma: A Meta- Analysis Of 10 Studies. *Dermatol Ther.* 2022;
  45. Zheng JW, Wang XK, Qin ZP, *et al.* Chinese Expert Consensus On The Use Of Oral Propranolol For Treatment Of Infantile Hemangiomas (Version 2022). *Frontiers of Oral and Maxillofacial Medicine.* 2022;4(version):3-5.
  46. Najatullah AT. Facial Hemangioma Treated With Serial Intralesional. *Jurnal Plastik Rekonstruksi.* 2012;286-90.
  47. Pope E, Lara-Corrales I, Sibbald C, *et al.* Noninferiority And Safety Of Nadolol Vs Propranolol In Infants With Infantile Hemangioma: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatrics.* 2022;176(1):34-41.
  48. Ziad K, Badi J, Roaa Z, *et al.* Laser Treatment Of Infantile Hemangioma. *Journal of Cosmetic Dermatology.* 2023;22(S2):1-7.
  49. Cerrati EW, MArch TMO, Chung H, *et al.* Diode Laser For The Treatment Of Telangiectasias Following Hemangioma Involution. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States).* 2015;152(2):239-43.
  50. Oh EH, Kim JE, Ro YS, *et al.* A 1064 Nm Long-Pulsed Nd:YAG Laser For Treatment Of Diverse Vascular Disorders. *Medical Lasers.* 2015;4(1):20-4.
  51. Azma E, and Razaghi M. Laser Treatment Of Oral And Maxillofacial Hemangioma. *Journal of Lasers in Medical Sciences.* 2018;9(4):228-32.
  52. Jan I, Shah A BS. Therapeutic Effects Of Intralesional Bleomycin Sclerotherapy For Non-Invasive Management Of Low Flow Vascular Malformations - A Prospective Clinical Study. *Annals of Maxillofacial Surgery.* 2018;8(1):121-3.
  53. Bik L, Sangers T, Greveling K, *et al.* Efficacy And Tolerability Of Intralesional Bleomycin In Dermatology: A Systematic Review. *Journal of the American Academy of Dermatology [Internet].* 2020;83(3):888-903. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jaad.2020.02.018>
  54. Guo L, Wang M, Song D, *et al.* Additive Value Of Single Intralesional Bleomycin Injection To Propranolol In The Management Of Proliferative Infantile Hemangioma. *Asian Journal of Surgery [Internet].* 2024;47(1):154-7. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.asjsur.2023.05.170>
  55. Luo QF, and Zhao FY. The Effects Of Bleomycin A5 On Infantile Maxillofacial Haemangioma. *Head and Face Medicine.* 2011;7(1):5-9.
  56. Pienaar C, Graham R, Geldenhuys S, *et al.* Intralesional Bleomycin For The Treatment Of Hemangiomas. *Plastic and Reconstructive Surgery.* 2006;117(1):221-6.
  57. Lee AHY, Hardy KL, Goltsman D, *et al.* A Retrospective Study To Classify Surgical Indications For Infantile Hemangiomas. *Journal of Plastic, Reconstructive and Aesthetic Surgery [Internet].* 2014;67(9):1215-21. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.bjps.2014.05.007>