

Efikasi Terapi Topikal Kortikosteroid Ultrapoten, Solusio, dan Gel Timolol Maleat 0,5% Terhadap Hemangioma Infantil Superfisial

Lukman Ariwibowo, Arief Budiyanto, Retno Danarti

Bagian Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta

Latar belakang. Terapi kortikosteroid ultrapoten menjadi terapi topikal standar untuk HI. Namun, kortikosteroid banyak efek samping dan respon yang kadang gagal, perlu alternatif terapi topikal lain. Solusio dan gel timolol maleat 0,5% merupakan *beta bloker* non selektif yang ternyata dapat menghambat proliferasi dan memicu regresi HI.

Tujuan. Mengetahui efikasi terapi kortikosteroid topikal ultrapoten, solusio, dan gel timolol maleat 0,5% pada hemangioma infantil superfisial.

Metode. Desain penelitian kohort retrospektif, melibatkan 79 pasien HI superfisial dalam kurun waktu Januari 2011-Oktober 2015 di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta.

Hasil. Perbandingan selisih luas antara ketiga kelompok didapatkan perbedaan yang bermakna antara solusio timolol maleat 0,5% dibandingkan kortikosteroid ultrapoten 0,5% ($p<0,001$). Gel timolol maleat 0,5% dibandingkan kortikosteroid ultrapoten ($p<0,001$). Perbandingan antara selisih luas lesi setelah terapi solusio dan gel timolol maleat 0,5% tidak berbeda secara bermakna ($p=0,744$).

Kesimpulan. Efikasi solusio dan gel timolol maleat 0,5% lebih baik dibandingkan kortikosteroid topikal ultrapoten terhadap pengurangan luas lesi hemangioma infantil superfisial. **Sari Pediatri** 2016;17(6):428-34.

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

The Efficacy of Topical Corticosteroid Therapy Ultrapoten, and Timolol Gel 0.5% Maleate Solution Against Superficial Infantile Hemangiomas

Lukman Ariwibowo, Arief Budiyanto, Retno Danarti

Background. Ultrapotent corticosteroids is used as a standard topical treatment for IH. However, because of its many known side effects and its unpredictable response to IH regression, and sometimes fails, an alternative topical treatment is needed. Timolol maleate 0.5%, as solution or gel, is a nonselective beta-blocker that could inhibit proliferation and trigger regression of IH.

Objective. To evaluate the efficacy of topical ultrapotent corticosteroids, timolol maleate 0.5% solution and gel for superficial IH.

Methods. The study design was retrospective cohort study, involving 79 IH patients from the period of January 2011 to October 2015 in Sardjito Hospital, Yogyakarta.

Result. There were significant differences of IH size after treated with timolol maleate 0.5% solution and timolol gel 0.5% compared with ultrapotent corticosteroids (both with $p<0,001$). There was no significant difference of IH lesion regression after treatment with timolol maleate 0,5% solution or gel ($p=0,744$).

Conclusion. Timolol maleate 0.5% solution and gel therapy are significantly superior compared to topical ultrapotent corticosteroids for superficial IH lesion size reduction. **Sari Pediatri** 2016;17(6):428-34.

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

Alamat korespondensi: Dr. Retno Danarti, SpKK. Departemen Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin, Fakultas Kedokteran UGM Gedung Radiopoetro Lantai 3, Jl. Farmako, Sekip, Yogyakarta 55281. Tel./Fax. +62-274-560700. E-mail: ariwibowo1979@gmail.com

Hemangioma infantil (HI) merupakan suatu tumor vaskular yang paling sering ditemukan pada masa bayi dan anak, pada tahun pertama kehidupan kejadian HI sebesar 4%.¹ Hemangioma infantil mempunyai implikasi pada kosmetik dan psikologis sehingga diperlukan terapi. Pendekatan tata laksana lama untuk lesi HI non-komplikata adalah edukasi orang tua pasien disertai observasi, tetapi intervensi terkadang lebih dipilih untuk menghindari risiko yang tidak dapat diprediksi terhadap masalah kosmetik dan psikologis.^{2,3} Faktor risiko yang diketahui berperan dalam perkembangan HI meliputi jenis kelamin, ras, umur, umur kelahiran, dan berat lahir.²

Kortikosteroid secara sistemik maupun topikal telah digunakan sebagai terapi awal untuk HI, terutama HI yang bersifat non komplikata.³ Kortikosteroid hanya dapat memberikan respon baik pada 30% kasus HI, sedangkan sebanyak 30% dari pemberian kortikosteroid hanya memberikan respon parsial, dan sisanya tidak berespon.^{4,5}

Patofisiologi HI sampai saat ini belum diketahui dengan pasti.^{6,7} Kelainan ini memiliki perjalanan klinis yang dimulai pada usia 2 minggu pertama kehidupan dengan fase proliferasi yang didominasi oleh sel-sel endotelial yang berproliferasi cepat, berakhir sampai 1 tahun. Fase ini kemudian diikuti oleh fase involusi, dimulai pada usia 1 tahun dan berlanjut sampai usia sekitar 4-6 tahun, ditandai oleh berkurangnya proliferasi, meningkatnya apoptosis, dan melambatnya pertumbuhan lesi dan akhirnya berhenti.^{8,9} Hemangioma infantil diklasifikasikan menjadi superfisial, dalam, dan campuran.⁸ Kelainan ini terjadi secara sporadik, merupakan lesi kutaneus yang biasanya soliter, dan adanya riwayat kehamilan multipel.⁹ Tata laksana HI superfisial yang kecil, lokal, dan non komplikata kebanyakan menggunakan terapi kortikosteroid topikal.³ Penggunaan kortikosteroid topikal ultrapoten pada HI superfisial dipandang lebih baik dibandingkan kortikosteroid sistemik dan injeksi dipandang dari efek samping yang mungkin ditimbulkan pada anak.²

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

secara topikal memberikan perbaikan pada kasus HI.¹¹⁻¹⁴

Tata laksana HI superfisial di RSUP Dr. Sardjito, Yogyakarta, sejak tahun 2011 telah menggunakan kortikosteroid topikal dan solusio timolol topikal 0,5%. Sediaan topikal timolol di Indonesia baru tersedia dalam bentuk solusio timolol maleat 0,5% tetes mata yang sering digunakan untuk terapi glaukoma. Penggunaan gel timolol maleat 0,5% telah dimulai di RSUP Dr. Sardjito sejak tahun 2013 pada pasien HI superfisial non komplikata. Penelitian ini bertujuan untuk menilai efikasi terapi kortikosteroid topikal ultrapoten, solusio, dan gel timolol maleat 0,5% terhadap ukuran lesi HI superfisial.

Bentuk solusio membuat disolusi dua atau lebih substansi menjadi bentuk yang jernih dan homogen. Vehikulum cair dari solusio dapat berasal dari air, hidroalkoholik, maupun non-air (alkohol, minyak, atau propilen glikol). Penetrasi solusio berbahan vehikulum air lebih singkat pada kulit.^{15,16} Gel terdiri atas makromolekul organik yang seragam terdistribusi dalam molekul cair.¹⁶ Setelah aplikasi gel, komponen air atau alkohol akan menguap, dan deposit obat yang terkandung akan terkonsentrasi.^{15,16} Hal ini menyebabkan pelepasan yang lebih cepat dari obat yang terkandung pada gel tersebut.¹⁶

Metode

Rancangan penelitian ini adalah kohort retrospektif. Pengambilan sampel dilakukan dari data rekam medis dan foto dokumentasi pasien HI superfisial yang diterapi di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Sardjito, mulai Januari 2011-Oktober 2015. Kriteria inklusi adalah data rekam medis pasien dengan diagnosis HI superfisial non komplikata berukuran maksimal 50 milimeter (mm) yang telah disetujui oleh konsulen. Pasien diterapi dengan kortikosteroid topikal ultrapoten dengan pemakaian 1 atau 2 kali sehari atau solusio maupun gel timolol maleat 0,5% selama 6 bulan dengan pemakaian 2 kali sehari. Umur pasien saat mulai diterapi maksimal 12 bulan dan memiliki foto dokumentasi pada area lesi HI superfisial dengan skala di dalamnya selama terapi diberikan minimal pada saat awal sebelum diterapi sampai bulan ke-6 terapi. Kriteria eksklusi adalah ditemukannya riwayat penyakit sistemik lain yang dipandang memengaruhi terapi HI superfisial dan terdapat komplikasi yang

bukan disebabkan oleh karena terapi topikal yang diberikan pada tata laksana HI superfisial. Penelitian ini telah memperoleh kelaikan etik dari *Medical and Health Research Ethics Committee* (MHREC) Fakultas Kedokteran Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

Dilakukan pengambilan data dari rekam medis yang meliputi jenis kelamin, umur saat munculnya lesi HI, berat badan lahir, umur ibu, umur kehamilan saat melahirkan subyek penelitian, lokasi lesi, dan selisih luas lesi. Luas lesi diukur dari foto dokumentasi berskala selama 6 bulan terapi dengan program perangkat lunak *ImageJ*. Pengukuran dilakukan oleh asisten peneliti untuk alasan obyektivitas.

Data yang diambil tersebut dimasukkan ke dalam program perangkat lunak SPSS[®] 22. Data dianalisis

dengan ANOVA satu arah apabila sebaran data normal dan varian data sama, atau menggunakan uji Kruskal-Wallis apabila sebaran data tidak normal atau varian data tidak sama. Bila pada uji ANOVA satu arah atau Kruskal-Wallis diperoleh hasil yang signifikan, dilakukan analisis *post-hoc*. Analisis *post-hoc* untuk ANOVA satu arah adalah Bonferroni, sedangkan untuk uji Kruskal-Wallis adalah Mann Whitney. Tingkat kemaknaan dalam penelitian ini dinyatakan bila $p < 0,05$.

Hasil

Subyek penelitian didapatkan 79 orang dari 178 pasien HI superfisial yang memenuhi kriteria inklusi.

Tabel 1. Karakteristik klinis berdasarkan jenis terapi

	Kortikosteroid topikal ultrapoten n = 26 (28 lesi)	Solusio timolol maleat 0,5% n = 27 (29 lesi)	Gel timolol maleat 0,5% n = 26 (30 lesi)	p
Jenis kelamin, n (%)				
Laki-laki	8 (30,7)	8 (29,6)	5 (19,2)	
Perempuan	18 (69,3)	19 (70,4)	21 (80,8)	
Umur pasien, (bulan)*				
Median	5,5	6	6	0,695
Kisaran	1-11	1-11	1-11	
Umur muncul HI (bulan)**				
Median	1	1	1	0,040
Kisaran	1-2	1-2	1-2	
Berat badan lahir (gram)***				
Median	3200	3300	3350	0,047
Kisaran	2800-3500	2800-3600	2750-3600	
Umur kehamilan (minggu)*				
Median	38	38	38	0,888
Kisaran	36-40	36-40	36-40	
Umur ibu (tahun)*				
Median	28	28	29	0,151
Kisaran	22-37	23-36	26-36	
Lokasi lesi n (%)				
Kepala leher	24 (85,7)	20 (68,9)	22 (73,3)	
Badan	3 (10,7)	5 (17,2)	5 (16,7)	
Ekstrimitas	1 (3,6)	4 (13,9)	3(10,0)	

* Analisis menggunakan uji Kruskal-Wallis karena distribusi sebaran data tidak normal.

** Analisis menggunakan uji Kruskal-Wallis karena distribusi sebaran data tidak normal, analisis *post-hoc* kortikosteroid ultrapoten-solusio timolol maleat 0,5% $p=0,386$; kortikosteroid ultrapoten-gel timolol maleat 0,5% $p=0,072$; solusio timolol maleat 0,5%-gel timolol maleat 0,5% $p=0,010$.

*** Analisis menggunakan uji Kruskal-Wallis karena distribusi sebaran data tidak normal, analisis *post-hoc* kortikosteroid ultrapoten-solusio timolol maleat 0,5% $p=0,303$; kortikosteroid ultrapoten-gel timolol maleat 0,5% $p=0,015$; solusio timolol maleat 0,5%-gel timolol maleat 0,5% $p=0,143$.

Tabel 2. Perbandingan selisih luas (mm²) setelah terapi selama 6 bulan*

		N	Median (kisaran)	Rerata (simpang baku)	p
Terapi	Kortikosteroid ultrapoten	28	-21,87 (-392,99 – 241,27)	-55,03±117,44	<0,001
	Solusio timolol maleat 0,5%	29	26,06 (-96,37 – 517,41)	68,51±139,31	
	Gel timolol maleat 0,5%	30	21,18 (0,18 – 727,57)	77,57±167,58	

*Analisis menggunakan uji Kruskal-Wallis. Uji *post hoc* Mann-Whitney : kortikosteroid ultrapoten-solusio timolol maleat 0,5% p < 0,001; kortikosteroid ultrapoten-gel timolol maleat 0,5% p<0,001; solusio timolol maleat 0,5%-gel timolol maleat 0,5% p=0,744.

Pasien yang menerima terapi selama 6 bulan dari kelompok kortikosteroid topikal ultrapoten (klobetasol propionate 0,05% dan betametason dipropionat 0,05%) berjumlah 26 pasien. Sementara itu, kelompok pasien yang diterapi dengan solusio timolol maleat 0,5% berjumlah 27 pasien dan 26 pasien mendapat terapi gel timolol maleat 0,5%. Kelompok yang mendapat terapi kortikosteroid topikal ultrapoten terdapat 28 lesi HI, sedangkan pada kelompok yang diterapi dengan solusio timolol maleat 0,5% dan gel timolol maleat 0,5% berturut-turut terdapat 29 dan 30 lesi HI superfisial. Karakteristik sampel dari penelitian ini tertera pada Tabel 1.

Perbandingan selisih luas lesi HI superfisial setelah 6 bulan terapi pada ketiga kelompok terdapat perbedaan secara bermakna antara selisih ukuran luas HI superfisial kelompok kortikosteroid topikal ultrapoten dengan solusio timolol maleat 0,5% (p<0,001) serta pada kelompok kortikosteroid topikal ultrapoten dengan gel timolol maleat 0,5% (p<0,001) (Tabel 2). Tidak terdapat perbedaan bermakna antara selisih ukuran luas HI superfisial kelompok solusio dan gel timolol maleat 0,5% (p=0,744) (Tabel 2). Kelompok solusio dan gel timolol maleat 0,5% lebih baik dibandingkan kelompok yang diterapi dengan kortikosteroid topikal ultrapoten (p<0,001).

Pembahasan

Kejadian hemangioma infantil (HI) diperkirakan 4%-10% bayi pada tahun pertama kehidupan.^{14,17} Berdasarkan kelompok umur dan jenis kelamin, HI dapat terjadi pada semua jenis kelamin, tetapi lebih sering pada perempuan (2-3:1), bayi prematur dengan berat badan lahir rendah, terjadi secara sporadik, biasanya soliter, dengan riwayat kehamilan multipel dengan umur ibu di atas 35 tahun saat melahirkan.^{9,18,19} Beberapa pasien memiliki lebih dari satu buah lesi HI

superfisial sehingga, sesuai dengan pernyataan Boye dkk,⁹ kebanyakan memiliki lesi kutaneus yang soliter. Duapuluh enam pasien HI superfisial telah diterapi dengan kortikosteroid ultrapoten topikal (11 orang klobetasol propionat 0,05% dan 15 betametason dipropionat 0,05%), 27 diterapi dengan solusio timolol maleat 0,5% dari obat tetes mata, dan 26 dengan gel timolol maleat 0,5%, dengan anjuran pengolesan 2 kali sehari selama 6 bulan terapi. Perbandingan jumlah kasus HI superfisial antara perempuan dan laki-laki 3:1 sehingga tidak berbeda dengan penelitian sebelumnya.^{18,19}

Lokasi lesi HI superfisial lebih dominan terjadi di area kepala leher. Kejadian di badan dan ekstremitas lebih sedikit. Beberapa penelitian juga menunjukkan bahwa lesi HI dominan di area kepala leher.^{13,14,20} Subyek penelitian kami mulai diterapi pada rentang umur 5,5-6 bulan. Perbandingan umur antara ketiga kelompok terapi tidak berbeda secara bermakna secara statistik. Kemunculan lesi HI superfisial terbanyak pada umur 1 bulan, terdapat perbedaan bermakna antara kelompok solusio dan gel timolol maleat 0,5%. Kondisi tersebut serupa dengan pernyataan Boye dkk⁹ yang melaporkan HI terbanyak terjadi pada 2 minggu pertama pasca kelahiran dan Chakkittakandiyil dkk¹³ yang melaporkan riwayat HI terjadi pada 3±3 minggu pasca kelahiran.

Berat badan lahir pada kasus HI superfisial berbeda bermakna secara statistik antara kelompok yang diterapi kortikosteroid ultrapoten dibandingkan yang diterapi dengan gel timolol maleat 0,5% (kortikosteroid ultrapoten-gel timolol maleat). Pada ketiga kelompok terapi tidak terdapat riwayat berat badan lahir rendah. Hal tersebut berbeda dengan pernyataan Ho dkk¹⁹ yang melaporkan kasus HI lebih sering pada anak yang memiliki riwayat berat badan lahir rendah.

Umur kehamilan pada ibu pasien HI tidak berbeda bermakna secara statistik antara ketiga kelompok terapi, tidak terdapat umur kehamilan yang kurang.

Hal tersebut berbeda dengan pernyataan Callahan dan Yoon² yang melaporkan kecenderungan umur kehamilan yang kurang menjadikan risiko munculnya HI pada anak yang dilahirkan. Umur ibu ketika melahirkan tidak berbeda bermakna antara ketiga kelompok terapi, terdapat ibu yang berumur lebih dari 35 tahun. Hal tersebut sesuai dengan penelitian Bree dkk¹⁸ yang melaporkan kecenderungan anak kasus HI berasal dari ibu dengan usia di atas 35 tahun.

Hasil penelitian kami menunjukkan bahwa solusi dan gel timolol maleat 0,5% memberikan hasil terapi yang lebih baik dibandingkan pemberian kortikosteroid topikal ultrapoten, terapi diberikan selama 6 bulan pada pasien HI superfisial pada ketiga kelompok. Penelitian yang membandingkan kortikosteroid topikal ultrapoten dengan solusi timolol maleat 0,5% pada kasus HI superfisial sebelumnya pernah dilakukan.²¹ Hasil penelitian tersebut melaporkan bahwa solusi timolol maleat 0,5% hasilnya lebih baik dibandingkan terapi kortikosteroid ultrapoten.²¹ Chakkittakandiyil dkk¹³ melakukan penelitian kohort retrospektif terhadap perbandingan penggunaan gel timolol maleat 0,1% dan 0,5% dengan menggunakan skala VAS (*visual analog score*) berdasarkan fotografi pasien selama terapi. Penelitian lain yang membandingkan terapi kortikosteroid secara topikal dengan sediaan mometason furoat dan tramsinolon yang diperbandingkan dengan solusi timolol maleat 0,5% tetes mata telah dilaporkan sebelumnya, dengan hasil penggunaan solusi timolol maleat 0,5% yang lebih baik pada kasus HI superfisial.²²

Kortikosteroid topikal ultrapoten merupakan terapi pilihan untuk hemangioma infantil superfisial yang kecil dan non komplikata.³ Mekanisme aksi kortikosteroid untuk HI menunjukkan adanya penghambatan potensial vaskulogenik dari sel punca yang diambil dari HI pada manusia. Penekanan ekspresi dari VEGF-A akan menghambat vaskulogenesis HI dengan kortikosteroid.²⁰ Faktor efek antiproliferatif dan vasokonstriksi dari kortikosteroid topikal ultrapoten diduga turut pula berperan dalam mekanisme terapi HI superfisial.²²⁻²⁴

Beta-*bloker* terbukti menekan perkembangan HI melalui penekanan regulasi berbagai faktor proangiogenik, seperti bFGF, VEGF-A, serta memicu apoptosis sel endotel kapiler, juga disebabkan oleh efek vasokonstriksi yang dimilikinya.^{22,23} Namun, masih banyak hal yang belum dapat diterangkan tentang mekanisme pasti terapi beta-*bloker*, seperti halnya dengan kortikosteroid.²⁰

Penelitian Chakkittakandiyil dkk¹³ melakukan pemantauan terapi penggunaan gel timolol maleat 0,1% dan 0,5% secara topikal yang dilakukan selama $8,0 \pm 10,9$ bulan dengan hasil perbedaan bermakna pada skala VAS. Penelitian lain dari Bonifazi dkk¹⁴ melakukan pemantauan terapi HI dengan galenik propranolol 1% secara topikal yang dilakukan selama 4-6 bulan dengan hasil regresi lebih dari 60% dari ukuran awal pada 13 kasus dari 25 kasus yang dipantau pada kasus HI yang dini diterapi.

Perbedaan vehikulum yang membawa timolol maleat 0,5% dalam penelitian kami, antara penggunaan solusi dan gel yang berformulasi air dan propilen glikol, tidak menunjukkan perbedaan bermakna secara statistik. Hasil yang kami dapatkan menunjukkan bahwa pemberian gel timolol maleat 0,5% lebih baik dalam hal pengurangan ukuran lesi HI superfisial dibandingkan dengan pemberian solusi timolol maleat (solusi timolol maleat 0,5% : 26,06 (-96,37–517,41); $68,51 \pm 139,31$ dibandingkan gel timolol maleat 0,5% : 21,18 (0,18–727,57); $77,57 \pm 167,58$; $p=0,744$), walaupun secara statistik tidak bermakna perbandingannya.

Efek samping terapi yang tercatat di dalam rekam medis pasien tidak didapatkan pada ketiga kelompok terapi. Laporan klinis penemuan efek samping akibat absorpsi sistemik terapi kortikosteroid ultrapoten pada HI telah dilaporkan.²⁴ Penggunaan beta-bloker secara topikal untuk HI kebanyakan adalah aman, tetapi terdapat laporan efek samping terjadinya gangguan tidur pada penggunaan gel timolol secara topikal untuk HI.¹³ Hasil pada penelitian kami tidak menunjukkan adanya efek samping yang dilaporkan pada kedua jenis terapi yang dipergunakan selama terapi selama 6 bulan pada kedua kelompok pasien.

Penelitian kami memiliki beberapa keterbatasan, yaitu pengambilan fotografi pasien dari data yang dimiliki tidak sepenuhnya standar, perbandingan dengan kortikosteroid topikal ultrapoten yang tidak sama (klobetasol propionat 0,05% dan betametason dipropionat 0,05%), serta faktor pengukuran yang hanya terdiri dari variabel ukuran selisih luas lesi. Penelitian uji klinis yang lebih lengkap masih diperlukan untuk lebih menyempurnakan hasil yang didapatkan. Keterbatasan yang ada tidak mengurangi fakta terdapatnya gambaran perbaikan klinis yang lebih baik pada penggunaan solusi dan gel timolol maleat 0,5% dibandingkan pemakaian kortikosteroid topikal ultrapoten dalam kurun waktu 6 bulan sehingga hasil

penelitian kami dapat menjadi rujukan untuk terapi topikal HI superfisial. Lebih lamanya bentuk gel timolol maleat 0,5% intak dengan kulit dan lesi HI superfisial diduga merupakan penyebab perbaikan lesi HI superfisial lebih baik dibandingkan pada bentuk sediaan solusio.

Kesimpulan

Terapi solusio dan gel timolol maleat 0,5% selama 6 bulan lebih baik daripada kortikosteroid topikal ultrapoten ditinjau dari selisih perbaikan ukuran luas lesi HI superfisial dibandingkan sebelum diterapi. Penggunaan solusio dan gel timolol maleat 0,5% dalam penelitian ini tidak menunjukkan perbedaan yang bermakna secara statistik. Solusio dan gel timolol maleat 0,5% dapat dipakai sebagai terapi topikal disamping penggunaan kortikosteroid topikal ultrapoten.

Daftar pustaka

1. Frieden IJ. Infantile hemangioma research: Looking backward and forward. *J Invest Dermatol* 2011;131:2345-8.
2. Callahan A, Yoon M. Infantile hemangioma : A review. *Saudi J Ophthal* 2012;26:283-91.
3. Rosenblatt A, Mathes EF, Rosbe KW. Infantile hemangiomas: From pathogenesis to clinical features. *Research Rep Neonat* 2012;2:55-64.
4. Pope E, Krafchik BR, Macarthur C, Stempak D, Stephens D, Weinstein M, Baruchel S. Oral versus high-dose pulse corticosteroids for problematic infantile hemangiomas: A randomized, controlled trial. *Pediatrics* 2007;119:e1239-47.
5. Pandey A, Gangopadhyay AN, Sharma SP, Kumar V, Gupta DK, Gopal SC. Evaluation of topical steroids in the treatment of superficial hemangioma. *Skinmed* 2010;8: 9-11.
6. Barnes CM, Christison-Lagay EA, Folkman J. The placenta theory and the origin of infantile hemangioma. *Lymphat Res Biol* 2007;5:245-55.
7. Bischoff J. Progenitor cells in infantile hemangioma. *J Craniofac Surg* 2009;20:Suppl 1:695-7.
8. Boscolo E, Bischoff J. Vasculogenesis in infantile hemangioma. *Angiogenesis* 2009;12:197-207.
9. Boye E, Jinnin M, Olsen BR. Infantile hemangioma: Challenges, new insights, and therapeutic promise. *J Craniofac Surg* 2009;20:Suppl 1:678-84.
10. Leaute-Labreze C, Taieb A. Efficacy of beta-blocker in infantile capillary haemangiomas: The physiopathological significance and therapeutic consequences. *Ann Dermatol Venereol* 2008;135:860-2.
11. Pope E, Chakkitakandiyil A. Topical timolol gel for infantile hemangiomas: A pilot study. *Arch Dermatol* 2010;146:564-5.
12. Calvo M, Garcia-Millan C, Villegas C, Fueyo-Casado A, Buron I. Topical timolol for infantile hemangioma of the eyelid. *Int J Dermatol* 2012;52:603-4.
13. Chakittakandiyil A, Phillips R, Frieden IJ, Siegfried E, Lara-Corrales I, Lam J, Bergmann J, Bekhor P, Poorsattar S, Pope E. Timolol maleate 0.5% or 0.1% gel-forming solution for infantile hemangiomas: A retrospective multicenter, cohort study. *Pediatr Dermatol* 2012;29:28-31.
14. Bonifazi E, Milano A, Colonna V. Evaluation of safety and efficacy of a galenic preparation of 1% propranolol in 89 cases of cutaneous infantile hemangioma. *Eur J Pediatr Dermatol* 2013;23:93-104.
15. Ricciatti-Sibbald D, Sibbald RG. Dermatologic vehicles. *Clin Dermatol* 1989;7:11
16. Souza AD, Strober BE. Principles of topical therapy. Dalam: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, penyunting Fitzpatrick's dermatology in general medicine. Edisi ke-8. New York: McGraw-Hill Copanies; 2012.h.2643-51.
17. Gorincour G, Kokta V, Rypens F, Garel L, Powell J, Dubois J. Imaging characteristics of two subtypes of congenital hemangiomas: Rapidly involuting congenital hemangiomas and non-involuting congenital hemangiomas. *Pediatr Radiol* 2005;35:1178-85.
18. Bree AF, Siegfried E, Sotelo-Avila C, Nahass G. Infantile hemangiomas: Speculation on placental trophoblastic origin. *Arch Dermatol* 2001;137:573-7.
19. Ho NT, Lansang P, Pope E. Topical imiquimod in the treatment of infantile hemangiomas: A retrospective study. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:63-8.
20. Abarzua-Araya A, Navarrete-Dechent CP, Heusser F, Retamal J, Zegpi-Trueba MS. Atenolol versus propranolol for the treatment of infantile hemangiomas: A randomized controlled study. *J Am Acad Dermatol* 2014;70:1045-9.
21. Ariwibowo L, Radiono S, Danarti R. Evaluasi terapi kortikosteroid topikal ultrapoten dan solusio timolol maleat 0,5% terhadap ukuran hemangioma infantil superfisial, tesis. Universitas Gadjah Mada, 2015.

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