

Perbandingan Terapi Kombinasi Laser CO₂-Injeksi Triamsinolon dengan Injeksi Triamsinolon Monoterapi pada Keloid

(Comparison between CO₂ Laser-Triamcinolone Injection Combination Therapy and Triamcinolone Injection Monotherapy for Keloid)

Brama Rachmantyo*, **M. Yulianto Listiawan***, **Dwi Murtiastutik***, **Willy Sandhika****

*Departemen/Staf Medik Fungsional Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin**

*Departemen/Staf Medik Fungsional Patologi Anatomi***

Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga/Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo Surabaya

ABSTRAK

Latar Belakang: Keloid adalah hiperplasia jinak dari jaringan fibrosa kulit. Gambaran histopatologi menunjukkan fibroblas dan serat kolagen yang berlebih. Prevalensi pasien keloid di Poli Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya adalah 1,4% (tahun 2013), 1,6% (tahun 2014), dan 1,5% (tahun 2015). Angka kekambuhan keloid pascaterapi injeksi triamsinolon mencapai 33% dalam 1 tahun. Laser CO₂ dengan mode kontinu yang diikuti dengan injeksi triamsinolon memiliki efektifitas yang lebih baik dibanding injeksi triamsinolon monoterapi, dengan angka kekambuhan 15,4%. Laser CO₂ mode fraksional memiliki masa penyembuhan lebih cepat daripada mode kontinu, karena ablasi terbatas hanya pada *microscopic treatment zone* (MTZ). Terapi kombinasi laser CO₂ fraksional dan injeksi triamsinolon memadukan efek fototermolisis selektif dan efek antimitotik. **Tujuan:** Mengetahui efektifitas terapi kombinasi laser CO₂ fraksional dan injeksi triamsinolon terhadap pasien keloid. **Metode:** Penelitian ini merupakan uji klinis terbuka yang membandingkan terapi kombinasi laser CO₂ fraksional dan triamsinolon asetonid intralesi (perlakuan) dengan terapi tunggal triamsinolon intralesi (kontrol) pada pasien keloid. **Hasil:** Penelitian ini melibatkan 26 pasien keloid, 13 pasien kelompok kontrol dan 13 pasien kelompok perlakuan. Penurunan tinggi keloid yang signifikan terjadi pada kelompok kontrol dan perlakuan ($p=0,005$ dan $p=0,000$), tetapi selisih penurunan tinggi keloid antara kedua kelompok tidak signifikan ($p=0,598$). Penurunan kepadatan fibroblas pada kelompok kontrol terjadi secara signifikan ($p=0,016$), tetapi pada kelompok perlakuan meningkat tidak signifikan ($p=0,958$). Peningkatan kepadatan fibroblas dapat dikarenakan penyusutan kolagen, sehingga fibroblas tampak semakin padat. **Simpulan:** Terapi injeksi triamsinolon asetonid yang dikombinasi dengan laser CO₂ fraksional belum memberikan dampak yang lebih baik daripada terapi tunggal injeksi triamsinolon.

Kata kunci: keloid, laser fraksional CO₂, triamsinolon.

ABSTRACT

Background: Keloid is a benign dermal fibrous hyperplasia. The histopathological features shows excessive fibroblasts and collagen fibers. Prevalence of keloid patient in Dermatovenereology Outpatient Clinic of Dr. Soetomo Hospital Surabaya is 1.4% (in 2013), 1.6% (in 2014), and 1.5% (in 2015). The recurrence rate of keloid after triamcinolone injection reached 33% within 1 year. CO₂ laser with continuous mode followed by triamcinolone injection has better effectivity than triamcinolone injection monotherapy, with a recurrence rate of 15.4%. The fractional mode of CO₂ laser has a faster downtime than continuous mode, since the ablation is limited only at microscopic treatment zone (MTZ). Fractional CO₂ laser-triamcinolone injection combination therapy combines the selective photothermolysis effects and the antimitotic effects. **Purpose:** To know the effectivity of Fractional CO₂ laser-triamcinolone injection combination therapy in keloid patient. **Methods:** This study is a clinical open trial that comparing fractional CO₂ laser-intralesional triamcinolone combination therapy (treatment group) with intralesional triamcinolone acetone monotherapy (control group) in keloid patients. **Results:** This study involved 26 keloid patients, 13 control group patients and 13 treatment group patients. Significant decrease in keloid height occurred in the control and treatment groups ($p=0.005$ and $p=0.000$), but the difference in the decrease in keloid height between both groups was not significant ($p=0.598$). The decrease in fibroblasts density in the control group occurred significantly ($p=0.016$), but in the treatment group increased not significant ($p=0.958$). The increased fibroblasts density can be due to shrinkage of collagen, so fibroblasts give a denser appearance. **Conclusions:** fractional CO₂ laser-triamcinolone injection combination therapy has not had a better effect than a triamcinolone injection monotherapy.

Key words: keloid, laser fractional CO₂, triamcinolone.

Alamat korespondensi: M.Yulianto Listiawan, Departemen/Staf Medik Fungsional Kesehatan Kulit dan Kelamin Fakultas Kedokteran Universitas Airlangga, Rumah Sakit Umum Daerah Dr. Soetomo, Jl. Mayjen Prof. Dr. Moestopo No. 6-8 Surabaya 60131, Indonesia. Telepon: +62315501609, E-mail: yuliantowawan@yahoo.com

PENDAHULUAN

Keloid adalah hiperplasia jinak dari jaringan fibrosa kulit. Keloid berupa jaringan skar yang tumbuh melebihi batas dari luka awal. Gejala yang dapat terjadi adalah nyeri dan gatal. Gambaran histopatologi menunjukkan *bundle* kolagen yang berlebih dan pada imunohistokimia tampak peningkatan matriks metaloproteinase-2 (MMP-2) pada tepi *bundle* kolagen yang merupakan salah satu enzim pendeградasi matriks ekstraseluler. Kolagen yang berlebih ini disebabkan karena ketidakseimbangan antara pembentukan dan degradasi matriks ekstraseluler. Keloid lebih banyak memengaruhi etnik Afrika, Asia, dan Amerika Latin. Kerentanan secara genetik meningkatkan risiko keloid lebih besar 15% dibanding pada populasi.¹ Prevalensi pasien keloid yang berobat di Poli Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya adalah 1,4% (83 pasien) pada tahun 2013, 1,6% (80 pasien) pada tahun 2014, dan 1,5% (74 pasien) pada tahun 2015. Jumlah pasien tersebut merupakan gabungan dari jumlah pasien baru dan lama. Keloid dapat menjadi masalah fisik dan psikologis. Masalah fisik dapat berupa gejala gatal, kulit kaku, kontraktur skar, dan nyeri. Masalah psikologis meliputi gangguan rasa percaya diri, gangguan aktifitas sehari-hari, kecemasan, dan depresi.² Belum ada modalitas terapi tunggal yang dinyatakan paling unggul untuk pengobatan keloid. Terapi yang menyelesaikan keloid hingga tuntas masih belum ada, walaupun ada banyak pilihan terapi yang tersedia.²

Terapi keloid lini pertama adalah injeksi kortikosteroid intralesi, tetapi lebih menunjukkan hasil pada keloid yang kecil dan masih tahap awal.² Terapi lini kedua, bedah eksisi, perlu dipertimbangkan apabila keloid tidak membaik setelah mendapat terapi lini pertama selama 12 bulan. Terapi pembedahan tidak dianjurkan sebagai terapi tunggal karena angka kekambuhan keloid yang tinggi (50-100%), bahkan dapat membentuk keloid yang lebih besar dari keloid awal. Terapi lini kedua yang dapat dipergunakan selain bedah eksisi adalah laser.³

Terapi injeksi triamsinolon asetonid intralesi menunjukkan efikasi 50%-100%. Angka kekambuhan terapi ini mencapai 33% dalam 1 tahun dan 50% dalam 5 tahun.² Laser karbondioksida (CO₂) merupakan laser ablatif. Ablasi secara kontinu efektif mengobati keloid, tetapi masa penyembuhan (*down time*) luka berlangsung lama yaitu 4-8 minggu. Angka kekambuhan laser tersebut mencapai 92,3%. Laser CO₂ secara kontinu yang diikuti dengan injeksi triamsinolon asetonid intralesi memiliki efektifitas yang lebih baik dibanding terapi laser CO₂ atau triamsinolon asetonid monoterapi. Angka kekambuhan

keloid yang mendapat terapi kombinasi tersebut berkurang menjadi 15,4%.⁴ Laser CO₂ secara fraksional mulai digunakan untuk keloid karena memiliki masa penyembuhan yang lebih singkat. Laser CO₂ fraksional monoterapi menunjukkan hasil yang baik, tanpa kekambuhan setelah satu tahun. Penelitian tersebut adalah serial kasus dengan 8 pasien skar hipertrofik dan keloid. Laser CO₂ fraksional masih merupakan terapi adjuvan karena belum ada penelitian yang menunjukkan kelebihan laser CO₂ dibanding injeksi triamsinolon asetonid intralesi.^{4,5}

Terapi kombinasi laser CO₂ fraksional dengan injeksi triamsinolon asetonid intralesi untuk pengobatan keloid belum pernah diteliti di RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Laser CO₂ fraksional merupakan laser ablatif yang diemisikan berupa kolom-kolom sinar laser yang membentuk zona terapi mikroskopis (*microscopic treatment zone/MTZ*). MTZ merupakan area kulit yang terablas sebagian dan bagian lain masih intak, sehingga memungkinkan masa penyembuhan yang lebih cepat dibandingkan dengan laser CO₂ kontinu.⁶ Terapi kombinasi tersebut akan memadukan efek fototermolisis selektif dari laser CO₂ dengan efek antimitotik dan antiinflamasi dari kortikosteroid. Keloid yang akan diteliti tidak termasuk keloid pada daerah wajah. Penelitian ini diharapkan dapat menilai kegunaan laser CO₂ fraksional yang dikombinasi dengan injeksi triamsinolon asetonid intralesi.

METODE

Penelitian ini merupakan penelitian eksperimental analitik dengan menggunakan metode uji klinis terbuka (*open trial*) dan desain paralel yang membandingkan terapi kombinasi laser CO₂ fraksional dengan triamsinolon asetonid intralesi (perlakuan) dan terapi tunggal triamsinolon intralesi (kontrol) pada pasien keloid. Populasi penelitian adalah semua pasien keloid, yang datang berobat di Unit Rawat Jalan (URJ) Ilmu Kesehatan Kulit dan Kelamin Divisi Tumor Bedah Kulit RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Sampel penelitian adalah semua pasien keloid yang memenuhi kriteria penerimaan sampel, yang datang berobat di URJ Kulit dan Kelamin Divisi Tumor Bedah Kulit RSUD Dr. Soetomo Surabaya. Jumlah sampel keseluruhan adalah 26 subjek penelitian. Sebanyak 13 subjek dimasukkan ke dalam kelompok kontrol dan 13 subjek ke dalam kelompok perlakuan secara acak. Pasien keloid yang memenuhi kriteria penerimaan sampel adalah pasien keloid baru dan keloid lama, yang berusia 15 - 64 tahun. Pasien belum mendapat terapi injeksi triamsinolon asetonid, apabila sudah menjalani terapi tersebut maka harus lebih lama dari 4 minggu setelah terapi terakhir. Keadaan umum pasien baik dan bersedia untuk ikut dalam penelitian. Kriteria

penolakan sampel adalah pasien dengan keloid pada wajah, ukuran keloid lebih dari 1% luas permukaan kulit, memiliki penyakit sistemik yang membutuhkan terapi immunosupresi, sedang menderita infeksi kulit, diabetes melitus, hamil, dan menyusui, serta sudah pernah menjalani terapi laser CO₂ untuk keloid dalam 6 bulan terakhir.

Pasien-pasien yang sudah dialokasikan dalam kelompok perlakuan, dilakukan biopsi dan pengukuran lesi pratindakan, diikuti laser CO₂, kemudian dilakukan injeksi triamsinolon ke-1, 3 minggu kemudian dilakukan injeksi triamsinolon ke-2, 3 minggu kemudian dilakukan biopsi dan pengukuran lesi pascatindakan. Pasien-pasien kelompok kontrol diperlakukan sama seperti kelompok perlakuan, tetapi tidak mendapat terapi laser.

Tinggi keloid diukur menggunakan 2 buah penggaris pengukur dengan satuan milimeter. Sebuah penggaris diposisikan tegak lurus (vertikal) pada kulit normal di sebelah keloid, kemudian penggaris lainnya diposisikan horizontal menempel pada lesi keloid yang paling atas dan bersinggungan dengan penggaris yang vertikal. Titik perpotongan antara kedua penggaris dicatat sebagai tinggi keloid.

Pengambilan biopsi dilakukan dari area lesi dengan menggunakan *punch biopsy* – 4 mm. Lokasi biopsi awal di tengah-tengah lesi keloid. Pengambilan biopsi akhir di lesi yang sama, tetapi di lokasi yang berbeda. Kepadatan fibroblas keloid dinilai dengan menghitung jumlah sel fibroblas dari 1 lapang pandang sediaan histopatologi keloid dengan pengecatan hematoxilin dan eosin (H&E). Pengamatan melalui mikroskop cahaya dengan pembesaran 400 kali.

Injeksi triamsinolon asetonid intralesi disuntikkan dengan spuit 1 cc dan jarum berukuran 25-gauge. Dosis yang digunakan adalah 10 mg/ml sebanyak 0,05-0,1 ml setiap 1 cm² dari keloid. Terapi laser CO₂ fraksional dilakukan setelah anestesi topikal dengan krim anestesi lidokain 2,5% dan prilokain 2,5% dengan oklusi selama 1 jam. Energi laser diatur sebesar 10-20 mJ. Energi yang lebih kecil untuk lesi lama dan lunak, yang lebih besar untuk lesi baru dan keras.

HASIL

Penelitian ini melibatkan lebih banyak pasien wanita dari pada pasien laki-laki, tetapi jenis kelamin pasien antara kelompok kontrol dan perlakuan tergolong homogen ($p=0,694$). Jumlah pasien terbanyak berdasarkan usia adalah pada kelompok usia 15-24 tahun. Hasil pengolahan data usia dari pasien keloid didapatkan usia termuda adalah 18 tahun dan tertua adalah 58 tahun. Kelompok usia pasien antara

kelompok kontrol tidak berbeda dengan kelompok perlakuan dengan nilai $p = 0,537$ (Tabel 1).

Riwayat penyakit digali dari anamnesis selama penelitian. Secara umum pencetus dari keloid adalah trauma dan inflamasi. Keloid pada subjek penelitian yang dicetuskan oleh trauma dialami oleh 12 pasien dan oleh inflamasi dialami oleh 10 pasien. Jenis trauma kulit yang terjadi yaitu luka operasi, luka terbuka, dan luka bakar. Jenis inflamasi atau peradangan kulit yang terjadi yaitu jerawat, imunitasi, dan pioderma. Sebanyak 4 pasien mengaku bahwa keloid muncul tanpa didahului oleh pencetus. Riwayat keloid di keluarga didapatkan pada 9 subjek penelitian, yaitu pada orang tua, paman, bibi, dan saudara pasien.

Lama sakit keloid pada subjek penelitian yang paling singkat adalah selama 6 bulan dan dimasukkan dalam kelompok lama sakit 0,5-1 tahun. Kebanyakan subjek penelitian menderita keloid lebih dari 4 tahun. Lama sakit yang terlama adalah 15 tahun. Uji homogenitas menunjukkan bahwa lama sakit keloid antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak homogen (Tabel 1). Sebanyak 17 pasien (65,4%) sudah pernah menjalani pengobatan untuk keloid, tetapi hanya 9 dari 26 pasien (34,6%) yang menjalani pengobatan standar injeksi triamsinolon asetonid.

Pemeriksaan fisik pada subjek penelitian memberikan data mengenai lokasi dan gambaran klinis keloid yang diteliti. Lokasi lesi keloid yang diteliti bervariasi tiap pasien (Tabel 1). Lokasi lesi yang paling banyak dikeluhkan adalah dada yaitu 9 pasien (34,6%), tetapi lokasi keloid di dada yang diteliti adalah 6 pasien (23,1%). Lokasi keloid yang diteliti pada 3 pasien lainnya diambil dari lokasi lain selain keloid di dada. Lokasi keloid yang paling banyak dikeluhkan oleh pasien setelah di dada adalah di lengan yaitu sebanyak 8 pasien (30,7%), tetapi lokasi keloid di lengan yang diteliti adalah 6 pasien (23,1%). Sebanyak 6 pasien pada penelitian ini memiliki lesi keloid di beberapa lokasi. Keloid yang bermanifestasi di beberapa lokasi pada seorang pasien, sering melibatkan daerah dada atau lengan. Gambaran klinis keloid bervariasi antar pasien. Beberapa lesi memiliki kombinasi efloresensi, tetapi digolongkan pada efloresensi yang paling mendominasi (Tabel 1). Telangiectasis sebagai efek samping dari terapi sebelumnya tampak pada 3 lesi keloid subjek penelitian. Bentuk keloid dapat bervariasi bergantung pada pencetusnya. Bentuknya dapat berupa nodul bulat atau plak yang memanjang. Ukuran panjang keloid pada subjek penelitian ini adalah berkisar pada 1 hingga 24 cm, sementara lebar keloid berkisar pada 0,4 hingga 7 cm.

Tabel 1. Data dasar subjek penelitian keloid di URJ Kesehatan Kulit dan Kelamin RSUD Dr. Soetomo Surabaya

Variabel	Jumlah		Jumlah (n=26)	Nilai p
	Kelompok kontrol (n=13)	Kelompok perlakuan (n=13)		
Jenis Kelamin				
Laki-laki, n (%)	7 (53,8)	5 (38,5)	12 (46,2)	0,694
Perempuan, n (%)	6 (46,2)	8 (61,5)	14 (53,8)	
Usia (tahun)				
15-24, n (%)	5 (38,46)	9 (69,23)	14 (53,8)	0,537
25-34, n (%)	4 (30,77)	1 (7,69)	5 (19,2)	
35-44, n (%)	0 (0,00)	2 (15,38)	2 (7,7)	
45-54, n (%)	3 (23,08)	1 (7,69)	4 (15,4)	
55-64, n (%)	1 (7,69)	0 (0,00)	1 (3,85)	
Rerata (tahun) ± s.b.	32,62±13,46	27,00±10,38	29,81±12,10	
Lama sakit (tahun)				
0,5-1, n (%)	5 (38,46)	1 (7,69)	6 (23,1)	0,033
1-2, n (%)	2 (15,38)	4 (30,77)	6 (23,1)	
2-3, n (%)	2 (15,38)	1 (7,69)	3 (11,5)	
3-4, n (%)	2 (15,38)	1 (7,69)	3 (11,5)	
>4, n (%)	2 (15,38)	6 (46,15)	8 (30,8)	
Rerata (tahun) ± s.b.	2,31±1,80	5,08±4,03	3,69±3,37	
Lokasi keloid				
Lengan, n (%)	2 (15,38)	4 (30,77)	6 (23,1)	
Dada, n (%)	3 (23,08)	3 (23,08)	6 (23,1)	
Tungkai, n (%)	3 (23,08)	2 (15,38)	5 (19,2)	
Kaki, n (%)	2 (15,38)	1 (7,69)	3 (11,5)	
Perut, n (%)	2 (15,38)	1 (7,69)	3 (11,5)	
Pubis, n (%)	1 (7,69)	1 (7,69)	2 (7,7)	
Punggung, n (%)	0 (0,00)	1 (7,69)	1 (3,85)	
Efloresensi				
Eritematos, n (%)	6 (46,2)	4 (30,77)	10 (38,46)	
Hiperpigmentasi, n (%)	6 (46,2)	5 (38,46)	11 (42,31)	
Pucat, n (%)	1 (7,69)	4 (30,77)	5 (19,23)	

Keterangan : URJ = Unit Rawat Jalan ; s.b = simpangan baku

Uji homogenitas dilakukan untuk mengetahui data *baseline* variabel antara kedua kelompok pada penelitian ini homogen (tidak ada perbedaan bermakna) atau tidak. Uji homogenitas pada data *baseline* tinggi keloid, kepadatan fibroblas, dan kepadatan kolagen menunjukkan tidak ada perbedaan antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan. Uji normalitas data dilakukan untuk mengetahui pola data dalam penelitian ini berdistribusi normal atau tidak. Setiap parameter akan diuji normalitas datanya, kemudian baru dilakukan uji analisis.

Uji normalitas pada penelitian ini menggunakan uji Saphiro-Wilk. Variabel tinggi keloid dibagi menjadi praterapi, pascaterapi pertama, dan pascaterapi kedua, sementara variabel lainnya hanya dibagi menjadi praterapi dan pascaterapi. Hasil uji normalitas menunjukkan hasil distribusi normal ($p > 0,05$) pada 5 variabel dan berdistribusi tidak

normal ($p < 0,05$) pada 1 variabel. Variabel yang berdistribusi normal diuji menggunakan Uji T Berpasangan, sedangkan variabel yang berdistribusi tidak normal diuji menggunakan Uji Wilcoxon. Variabel tinggi keloid kelompok kontrol ditentukan berdistribusi tidak normal ($p = 0,136; 0,015; \text{ dan } 0,003$). Ada satu sub variabel yang tidak terdistribusi normal didalam tinggi keloid kelompok kontrol, sehingga seluruh variabel tinggi keloid kelompok kontrol dianggap tidak berdistribusi normal.

Penurunan tinggi keloid yang signifikan terjadi pada kelompok kontrol dan perlakuan (Tabel 2 dan Tabel 3), tetapi selisih penurunan tinggi keloid antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak signifikan (Tabel 4). Rerata penurunan tinggi keloid dari praterapi sampai pascaterapi 2 pada kelompok kontrol adalah $-1,90 \pm 1,69$ mm, sedangkan rerata penurunan tinggi keloid dari praterapi sampai

pascaterapi 2 pada kelompok perlakuan adalah - antara 2 kelompok tersebut adalah 0,29 dengan nilai $2,19 \pm 0,97$ mm. Selisih rerata penurunan tinggi keloid $p=0,598$ (Tabel 4).

Tabel 2. Hasil analisis ukuran tinggi keloid pada kelompok kontrol menggunakan Uji Wilcoxon *signed ranks*

Tinggi keloid	Median (Minimum-maksimum)	Nilai p
Praterapi	3,50 (1,50-7,00)	0,005
Pascaterapi 1	2,00 (1,00-6,50)	
Praterapi	3,50 (1,50-7,00)	0,005
Pascaterapi 2	2,00 (0,50-6,50)	
Pascaterapi 1	2,00 (1,00-6,50)	0,016
Pascaterapi 2	2,00 (0,50-6,50)	

Uji T Berpasangan, 10 orang tinggi keloid berkurang, 3 tetap, dan 0 bertambah

Tabel 3. Hasil analisis ukuran tinggi keloid pada kelompok perlakuan menggunakan Uji T Berpasangan

Tinggi keloid	Rerata (s.b.)	Selisih (s.b.)	IK 95%	Nilai p
Pascaterapi 1	2,62 (1,19)	-1,23 (0,99)	(-1,83)-(-0,63)	0,001
Praterapi	3,85 (1,53)			
Pascaterapi 2	1,65 (1,13)	-2,19 (0,97)	(-2,78)-(-1,61)	0,000
Praterapi	3,85 (1,53)			
Pascaterapi 2	1,65 (1,13)	-0,96 (0,99)	(-1,56)-(-0,36)	0,004
Pascaterapi 1	2,62 (1,19)			

Uji T Berpasangan, 13 orang tinggi keloid berkurang, 0 tetap, dan 0 bertambah

Keterangan : s.b = simpangan baku ; IK = Interval Kepercayaan

Tabel 4. Hasil analisis selisih tinggi keloid antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan menggunakan Uji T Berpasangan

Penurunan tinggi keloid	Kelompok	Rerata (s.b.)	Selisih	IK 95%	Nilai p
Selisih praterapi - pascaterapi 1	Kontrol	-1,50 (1,54)	-0,27	(-1,32)-(-0,78)	0,601
	Perlakuan	-1,23 (0,99)			
Selisih praterapi - pascaterapi 2	Kontrol	-1,90 (1,69)	0,29	(-0,83)-(-1,40)	0,598
	Perlakuan	-2,19 (0,97)			
Selisih pascaterapi 1-pascaterapi 2	Kontrol	-0,40 (0,57)	0,56	(-0,10)-(-1,21)	0,091
	Perlakuan	-0,96 (0,99)			

Keterangan : s.b = simpangan baku ; IK = Interval Kepercayaan

Tabel 5. Hasil analisis kepadatan fibroblas keloid pada kelompok kontrol menggunakan Uji T Berpasangan

Kepadatan fibroblas	Rerata (s.b.)	Selisih (s.b.)	IK 95%	Nilai p
Pascaterapi	44,00 (6,35)	-2,38 (3,07)	(-4,24)-(-0,53)	0,016
Praterapi	46,38 (6,24)			

Uji T Berpasangan, 9 orang kepadatan fibroblas berkurang, 0 tetap, dan 4 bertambah

Keterangan : s.b = simpangan baku ; IK = Interval Kepercayaan

Tabel 6. Hasil analisis kepadatan fibroblas keloid pada kelompok perlakuan menggunakan Uji T Berpasangan

Kepadatan fibroblas	Rerata (s.b.)	Selisih (s.b.)	IK 95%	Nilai p
Pascaterapi	45,77 (9,70)	0,08 (5,19)	(-3,06)-(-3,21)	0,958
Praterapi	45,69 (10,61)			

Uji T Berpasangan, 7 orang kepadatan fibroblas berkurang, 0 tetap, dan 6 bertambah

Keterangan : s.b = simpangan baku ; IK = Interval Kepercayaan

Tabel 7. Hasil analisis selisih penurunan kepadatan fibroblas keloid antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan menggunakan Uji T Berpasangan

Penurunan kepadatan fibroblas	Rerata (s.b.)	Selisih	IK 95%	Nilai p
Kontrol	-2,38 (3,07)	-2,46	(-5,95)-(-1,03)	0,157
Perlakuan	0,08 (5,19)			

Keterangan : s.b = simpangan baku ; IK = Interval Kepercayaan

Penurunan kepadatan fibroblas pada kelompok kontrol terjadi secara signifikan ($p=0,016$), tetapi kepadatan fibroblas pada kelompok perlakuan justru semakin meningkat namun tidak secara signifikan ($p=0,958$). Kepadatan fibroblas rata-rata pada kelompok kontrol menurun dari $46,38\pm 6,24$ sel/lapang pandang saat sebelum terapi menjadi $44,00\pm 6,35$ sel/lapang pandang saat 3 minggu setelah tindakan terakhir (Tabel 5), sedangkan kepadatan fibroblas rata-rata pada kelompok perlakuan meningkat dari $45,69\pm 10,61$ sel/lapang pandang saat sebelum terapi menjadi $45,77\pm 9,70$ sel/lapang pandang saat 3 minggu setelah tindakan terakhir (Tabel 6).

Selisih penurunan kepadatan fibroblas antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan tidak signifikan (Tabel 7). Rerata penurunan kepadatan fibroblas dari praterapi sampai pascaterapi pada kelompok kontrol adalah $-2,38\pm 3,07$ sel/lapang pandang, sedangkan rerata penurunan kepadatan fibroblas dari praterapi sampai pascaterapi pada kelompok perlakuan adalah $0,08\pm 5,19$ sel/lapang pandang. Selisih rerata penurunan kepadatan fibroblas antara 2 kelompok tersebut adalah $-2,46$ dengan nilai $p=0,154$ (Tabel 7).

PEMBAHASAN

Penelitian ini merupakan uji klinis terkontrol terbuka yang ditujukan untuk membandingkan efektifitas terapi kombinasi laser CO₂ fraksional dan injeksi triamsinolon asetonid dengan terapi standar injeksi triamsinolon asetonid monoterapi. Setelah pengambilan sampel selama 6 bulan didapatkan 26 peserta penelitian yang memenuhi kriteria inklusi. Peserta penelitian yang sudah mendapat injeksi triamsinolon asetonid harus lebih lama dari 4 minggu sebelum penelitian dimulai. Semua peserta penelitian yang terdaftar belum ada yang pernah mendapat terapi laser CO₂ fraksional. Keloid yang diteliti tidak meliputi wajah, telinga, dan leher. Semua peserta penelitian memiliki keadaan umum yang baik dan tidak memiliki penyakit sistemik.

Umur peserta penelitian ditentukan dalam kisaran 15-64 tahun. Tidak lebih muda dari 15 tahun karena dikhawatirkan pasien tidak dapat bekerja sama selama prosedur penelitian berupa biopsi kulit, injeksi

triamsinolon asetonid, dan laser CO₂. Tidak lebih tua dari 64 tahun karena prosedur invasif penelitian ini dikhawatirkan dapat memengaruhi kondisi umum pasien, seperti nyeri saat injeksi dapat meningkatkan tekanan darah. Rerata usia subjek pada penelitian ini adalah 29,4 tahun. Peserta paling banyak pada kelompok umur 15-24 tahun (53,8%), kemudian diikuti dengan kelompok umur 25-34 tahun. Peserta berjenis kelamin wanita (57,7%) sedikit lebih banyak dari yang pria.

Menurut Chike-Obi dan kawan-kawan keloid dapat terjadi di semua usia, insidensi paling banyak di usia 11-30 tahun, dan sedikit lebih banyak pada wanita. Usia predileksi ini diduga dipengaruhi oleh kadar hormon yang lebih tinggi di usia pubertas. Ikatan hormon androgen pada fibroblas keloid lebih tinggi dibanding pada fibroblas jaringan kulit normal.^{7,8} Jenis kelamin yang sedikit lebih banyak pada wanita masih belum diketahui alasannya. Penindikan telinga yang kebanyakan pada wanita diperkirakan sebagai penyebab hal tersebut.⁷ Umur antara kelompok perlakuan dan kelompok kontrol pada penelitian ini tidak berbeda bermakna ($p=0,537$), begitu pula jenis kelamin subjek penelitian antara kedua kelompok penelitian ($p=0,694$), sehingga faktor usia dan jenis kelamin telah dikendalikan pada penelitian ini.

Sebagian besar keloid pada subjek penelitian ini dicetuskan oleh trauma, yaitu pada 12 pasien. Inflamasi (jerawat, imunitasi, dan pioderma) menjadi pencetus pada 10 pasien. Tidak merasa diawali pencetus sebanyak 4 pasien. Trauma pada kulit tidak hanya disebabkan oleh luka karena kecelakaan atau luka operasi, tetapi juga secara sekunder disebabkan oleh jerawat, folikulitis, dan luka bakar. Timbulnya keloid secara spontan masih juga dilaporkan, mungkin hal ini disebabkan karena pasien tidak menyadari pencetus tersebut.^{7,8}

Riwayat keloid di keluarga hanya didapatkan pada 9 subjek penelitian (34,6%). Hal ini sesuai dengan literatur bahwa pewarisan keloid masih belum jelas. Marneros dan kawan-kawan meneliti kromosom predisposisi genetik keloid pada 2 keluarga. Kromosom 2q23 dan 7p11 diidentifikasi sebagai lokus kerentanan keloid, namun kromosom 2q23 diidentifikasi pada kasus keloid sebuah keluarga dari

Jepang. Mutasi kromosom 7p11 diidentifikasi pada kasus keloid familial dari sebuah keluarga Afrika-Amerika dan keloid pada keluarga tersebut tidak berkaitan dengan mutasi kromosom 2q23. Penelitian tersebut masih belum membuktikan bahwa keloid adalah penyakit genetik karena kebanyakan kasus terjadi secara sporadik.^{9,10}

Lama sakit keloid pada subjek-subjek penelitian bervariasi dari 6 bulan hingga 15 tahun. Lama sakit yang tidak homogen antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan dapat disebabkan karena pasien di kelompok perlakuan yang menderita keloid lebih dari 4 tahun (46,15%) lebih banyak dibanding di kelompok kontrol (15,38%). Hal ini didukung dengan perubahan warna keloid pada kelompok perlakuan. Perubahan warna kulit keloid pada kelompok perlakuan menunjukkan lesi keloid yang kronis (hiperpigmentasi atau pucat) yang terjadi pada 69,23% pasien, sementara pada kelompok kontrol sebanyak 53,89% pasien (Tabel 1). Ketimpangan yang lebih berat pada kelompok perlakuan ini dapat berdampak pada pengobatan di kelompok tersebut. Keloid yang sudah lama cenderung untuk sulit diterapi karena fenotip kolagen sudah lebih stabil. Kolagen tipe 3 yang belum stabil diproduksi pada awal pembentukan keloid. Tipe kolagen yang diproduksi lebih banyak diakhir fase *remodeling* berubah dari tipe 3 menjadi tipe 1 yang lebih stabil. Kolagen tipe 1 tidak didegradasi lagi oleh MMP pada akhir fase *remodeling*, sehingga keloid lebih sulit untuk diterapi.¹¹

Sebanyak 9 pasien (34%) saja yang pernah menjalani pengobatan standar, yaitu injeksi triamsinolon asetonid intralesi. Sebanyak 4 pasien masih baru menjalani beberapa sesi penyuntikan, sehingga belum tampak perubahan dari keadaan awal. Pasien-pasien tersebut mengeluh akan nyeri saat penyuntikkan sehingga mereka menjadi tidak teratur dalam pengobatan.⁸ Pasien-pasien yang tidak menjalani pengobatan standar tentunya tidak mendapatkan hasil pengobatan yang maksimal. Ada 3 pasien yang pernah menjalani operasi pengangkatan keloid, kemudian ketiga pasien tersebut mengalami kekambuhan keloid. Hal ini sesuai dengan literatur yang menyatakan bahwa kekambuhan keloid pascaeksisi adalah 45-100% apabila tidak disertai dengan terapi adjuvan.⁹

Lokasi keloid terbanyak yang dikeluhkan oleh subjek penelitian adalah dada (34,6%) dan lengan (30,7%). Sebagian besar pencetus keloid di dada dan lengan adalah inflamasi, seperti radang kulit, jerawat, dan imunisasi. Hanya sebagian kecil saja yang dicetuskan oleh trauma. Lokasi keloid lainnya tersebar sesuai daerah trauma atau infeksi. Keloid di perut pada

sebagian besar subjek penelitian dicetuskan oleh luka operasi cesar dan operasi hernia. Keloid di kaki dan tungkai bawah pada sebagian besar pasien subjek penelitian dicetuskan oleh luka terbuka karena kecelakaan.

Hal ini sesuai dengan sebuah studi retrospektif yang melibatkan 1.000 pasien keloid. Lokasi timbul terutama pada dada (presternal) sebanyak 34% pasien, ekstremitas atas sebanyak 30% pasien, yang sebagian besar terjadi di daerah deltoid. Lokasi predileksi selanjutnya adalah ekstremitas bawah sebanyak 10%, dan cuping telinga sebanyak 9% dari keseluruhan pasien. Lokasi dada (presternal) dan lengan (deltoid) adalah daerah dengan ketegangan kulit tinggi. Alasan lokasi predileksi keloid yang muncul pada daerah ketegangan kulit tinggi masih belum dapat dipastikan karena daerah telapak tangan dan kaki jarang terjadi keloid, serta sebaliknya keloid sering terjadi pada daerah ketegangan kulit rendah seperti pada cuping telinga.^{7,12} Jumlah keloid pada kelompok perlakuan yang berada di daerah predileksi keloid (76,92%) sama banyak dengan pada kelompok kontrol (76,92%), sehingga lokasi keloid merupakan faktor yang terkendali pada penelitian ini (Tabel 1).

Gejala gatal dan nyeri warna pada keloid tidak memiliki alat ukur, sehingga tidak dijadikan sebagai parameter utama untuk evaluasi.¹³ Persentase terjadi gejala gatal dan nyeri tidak berbeda signifikan antara kelompok kontrol dan kelompok perlakuan pada saat praterapi maupun pascaterapi. Hal tersebut menunjukkan bahwa terapi kombinasi laser CO₂ fraksional dan injeksi triamsinolon asetonid tidak lebih baik daripada terapi tunggal triamsinolon asetonid. Gatal dan nyeri antara sebelum terapi dan setelah terapi juga tidak menunjukkan perbedaan. Hal ini tidak sesuai dengan teori yang menyatakan bahwa triamsinolon asetonid mengurangi gejala gatal dan nyeri pada keloid secara efektif. Efek utama kortikosteroid adalah efek penekanan terhadap proses inflamasi pada keloid, kemudian baru menekan fibroblas dan kolagen.¹ Perbaikan gejala yang tidak signifikan pada penelitian ini dapat disebabkan karena injeksi triamsinolon asetonid dilakukan hanya 2 kali dan juga penilaian gatal dan nyeri merupakan penilaian yang subjektif.

Saat ini tersedia berbagai macam skala penilaian skar hipertrofik dan keloid, tetapi dalam satu skala belum ada yang memiliki konsistensi, kemudahan penggunaan, dan validitas secara bersamaan. Skala-skala tersebut juga cenderung subjektif pada pendaat pasien. Skala Skar Vancouver merupakan skala skar yang paling banyak dipakai saat ini, meskipun awal penggunaan ditujukan untuk penilaian skar luka bakar. Kriteria penilaian di dalam Skala Skar Vancouver

sangat dipengaruhi oleh penilaian pasien, berupa intensitas rasa gatal. Beberapa skala skar yang lain juga memasukkan intensitas rasa nyeri yang sebenarnya sangat subjektif.¹⁴

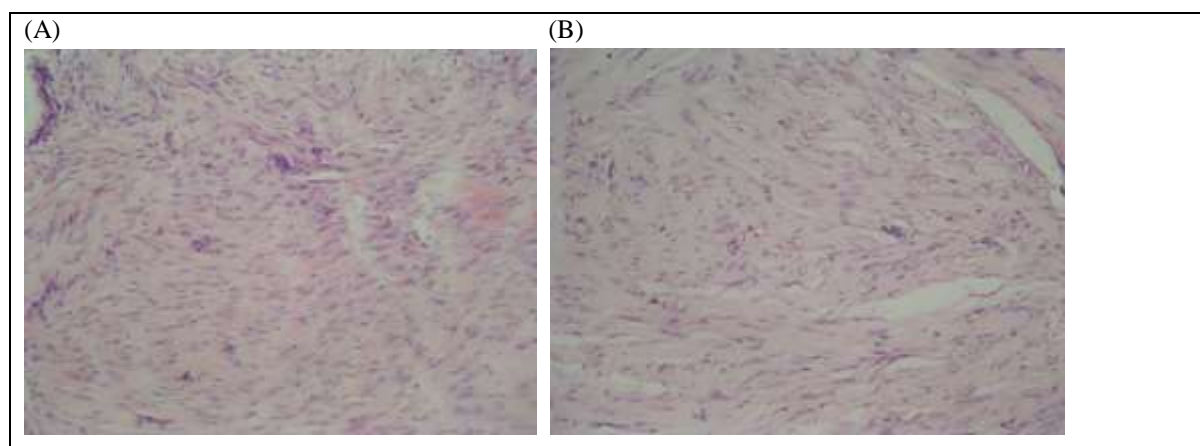
Ukuran panjang dan lebar keloid diperiksa sebagai data dasar, tetapi tidak dianalisis sebagai parameter perbaikan terapi karena panjang dan lebar keloid relatif tidak berubah karena terapi. Berbeda halnya dengan ukuran tinggi keloid, perubahannya akan tampak dan lebih sesuai untuk dijadikan parameter perbaikan klinis lesi keloid.¹⁵

Tinggi keloid dan kepadatan fibroblas adalah parameter utama yang dinilai dalam penelitian ini. Data tinggi keloid dan kepadatan fibroblas praterapi antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan adalah homogen, sehingga perbaikan atau perubahan nilai parameter antar kelompok dapat dibandingkan.

Tidak ada perbedaan bermakna pada penurunan tinggi keloid antara kelompok kontrol dengan kelompok perlakuan (Tabel 4). Selisih tinggi keloid kelompok perlakuan pascaterapi 2 – pascaterapi 1

memiliki rerata yang lebih rendah dibanding selisih pascaterapi 1 – praterapi (Tabel 3). Hal ini menunjukkan bahwa efek laser semakin berkurang dari waktu ke waktu. Laser CO₂ fraksional memiliki efek hingga 6 bulan dari tindakan dilakukan,^{16,17} tetapi pengulangan laser yang lebih sering daripada 6 bulan sekali sebenarnya dapat dilakukan. Hal ini dikarenakan perbaikan luka pascaterapi laser fraksional membutuhkan waktu yang singkat, sekitar 1 minggu. Scrimali dan kawan-kawan meneliti kegunaan laser CO₂ fraksional sebagai terapi tunggal pada keloid dengan pengulangan setiap bulan.⁵

Parameter histopatologi jarang ditemui pada penelitian keloid, kebanyakan memakai parameter skor penilaian skar. Serat kolagen lebih memenuhi masa keloid daripada fibroblas saat diperiksa secara histopatologi, tetapi peran fibroblas sama penting dengan kolagen dalam patogenesis keloid. Penelitian ini mencoba membuktikan bahwa triamsinolon asetonid dan atau terapi kombinasi dapat menurunkan kepadatan fibroblas.



Gambar 1. Histopatologi kepadatan fibroblas (pembesaran 100x) pada subjek penelitian di kelompok perlakuan, praterapi (A), dan 3 minggu pascaterapi (B).

Triamsinolon asetonid intralesi monoterapi secara signifikan menurunkan kepadatan fibroblas (Tabel 5), tetapi tidak menurunkan kepadatan fibroblas saat dikombinasikan dengan laser CO₂ fraksional (Tabel 6). Hal tersebut bertentangan dengan teori bahwa triamsinolon asetonid menekan proliferasi fibroblas serta meningkatkan degenerasi fibroblas.¹ Terapi kombinasi laser CO₂ fraksional dan triamsinolon tidak menurunkan kepadatan fibroblas lebih baik daripada terapi tunggal triamsinolon (Tabel 7), bahkan sedikit meningkatkan (Tabel 6). Proliferasi dan jumlah fibroblas pada jaringan keloid meningkat setelah mendapat laser CO₂ fraksional,^{5,17} tetapi peningkatan kepadatan fibroblas pada terapi kombinasi ini bukan karena peningkatan proliferasi dan jumlah fibroblas. Peningkatan kepadatan fibroblas dapat

dikarenakan laser CO₂ fraksional yang benar-benar menurunkan massa dan kepadatan kolagen keloid, sehingga fibroblas tampak semakin padat. Massa kolagen benar-benar menurun karena laser CO₂ fraksional menyusutkan panjang kolagen hingga sepertiga dari panjang awal.¹⁷

Beberapa efek samping yang terjadi pada penelitian ini adalah 2 pasien mengalami telangiectasis dan 1 pasien mengalami hipopigmentasi. Ketiga pasien tersebut dari kelompok perlakuan. Telangiectasis merupakan efek samping dari injeksi triamsinolon asetonid intralesi.⁷ Kedua pasien dengan telangiectasis tersebut memang sudah menjalani terapi injeksi triamsinolon asetonid sebelum penelitian, sehingga bisa jadi efek samping itu terjadi karena akumulasi dari terapi-terapi injeksi triamsinolon asetonid sebelumnya.

Pasien yang mengalami hipopigmentasi pada lesi keloid juga sudah pernah mendapat terapi sebelumnya, yaitu injeksi triamsinolon asetonid. Hipopigmentasi juga merupakan efek samping dari injeksi triamsinolon asetonid intralesi, meskipun juga merupakan efek samping dari laser CO₂ fraksional. Hipopigmentasi pada pasien ini lebih mungkin karena injeksi triamsinolon asetonid intralesi karena efek samping hipopigmentasi karena laser CO₂ fraksional jarang terjadi. Efek samping yang lebih mungkin karena laser CO₂ fraksional adalah justru hiperpigmentasi dan ini terjadi terutama pada orang-orang yang berkulit lebih gelap.^{6,18}

Hasil yang tidak signifikan pada penelitian ini diduga karena terapi laser yang hanya dilakukan 1 kali saja kurang memberikan pengaruh pada penyusutan massa keloid. Masa pengamatan yang relatif singkat (6 minggu) juga diduga kurang memberikan waktu pada efek laser CO₂ fraksional untuk mencapai hasil yang maksimal. Pengulangan laser CO₂ fraksional harus tetap diiringi dengan injeksi triamsinolon asetonid intralesi. Penambahan injeksi triamsinolon pada terapi kombinasi ini dapat mengurangi angka kekambuhan keloid, seperti pada penambahan injeksi triamsinolon pasca bedah eksisi keloid, eksisi dengan laser CO₂ kontinu, atau eksisi dengan laser argon.

Kombinasi terapi laser CO₂ dan injeksi triamsinolon intralesi tidak hanya memberikan efek adisi, tetapi juga dapat memberikan efek sinergis apabila kedalaman injeksi tepat pada papilar dermis. Kedalaman MTZ yang terbentuk oleh laser CO₂ fraksional adalah sekitar 400 µm.¹⁸ Kedalaman 400 µm itu telah mencapai kedalaman papilar dermis,¹⁶ sehingga MTZ dapat menjadi tempat penyimpanan dan membantu distribusi triamsinolon asetonid yang diinjeksikan.

Konsentrasi triamsinolon asetonid intralesi yang digunakan pada penelitian ini juga diduga menjadi faktor penyebab hasil terapi pada kelompok perlakuan tidak lebih efektif secara signifikan. Konsentrasi triamsinolon asetonid yang digunakan pada penelitian ini hanya memakai yang 10 mg/ml, sementara pasien-pasien pada kelompok perlakuan lebih memiliki keloid yang sudah kronis dibanding pada kelompok kontrol. Lama sakit keloid yang kronis (lebih dari 1 tahun) pada kelompok perlakuan adalah sebanyak 12 pasien (92,21%), sementara pada kelompok perlakuan sebanyak 8 pasien (61,54%). Ketersediaan preparat triamsinolon asetonid intralesi ada 2 yaitu 10 mg/ml dan 40 mg/ml, tetapi pada penggunaan awal dianjurkan menggunakan konsentrasi yang lebih rendah untuk mengurangi kemungkinan atrofi lokal.¹⁹ Konsentrasi triamsinolon asetonid dapat ditingkatkan secara

bertahap untuk lesi keloid yang lebih sulit untuk diobati, seperti pada keloid yang berukuran besar, sangat tebal, atau kronis.⁹

Terapi injeksi triamsinolon asetonid yang dikombinasi dengan laser CO₂ fraksional sebanyak 1 kali dan dengan pengamatan setelah 6 minggu dari terapi awal belum memberikan dampak yang lebih baik daripada terapi tunggal injeksi triamsinolon asetonid. Beberapa saran yang dapat diterapkan pada penelitian selanjutnya adalah penggunaan triamsinolon asetonid intralesi dengan konsentrasi yang lebih tinggi untuk keloid kronis (lebih dari 1 tahun). Pengulangan terapi laser CO₂ fraksional dan memperpanjang masa pengamatan hingga 6 bulan dari terapi terakhir, sehingga dapat menunjukkan perbaikan secara signifikan pada terapi kombinasi dibanding terapi tunggal triamsinolon. Evaluasi klinis keloid saat 6 bulan sampai 1 tahun pascakesembuhan untuk melihat kekambuhan, karena angka kekambuhan yang rendah menunjukkan efektifitas terapi yang lebih baik.

KEPUSTAKAAN

1. Gauglitz GG. Management of keloids and hypertrophic scars: current and emerging options. *Clin Cosmet Investig Dermatol* 2013; 6: 103-24.
2. Khan MA, Bashir MM, Khan FA. Intralesional triamcinolone alone and in combination with 5-fluorouracil for the treatment of keloid and hypertrophic scars. *J Pak Med Assoc* 2014; 64(9): 1003-7.
3. Ko CJ. Dermal hypertrophies and benign fibroblastic/myofibroblastic tumours. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012. p. 707-10.
4. Mamalis AD, Lev-Tov H, Nguyen DH, Jagdeo JR. Laser and light-based treatment of keloids – a review. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014; 28(6): 689-99.
5. Scrimali L, Lomeo G, Nolfo C, Pompili G, Tamburino S, Catalani A, et al. Treatment of hypertrophic scars and keloids with a fractional CO₂ laser: a personal experience. *J Cosmet Laser Ther* 2010; 12: 218–21.
6. Listiawan MY. Fractional Photothermolysis in Laser. In: Lumintang H, Listiawan MY, Prakoeswa CRS, Bandem AW, editors. *Recent Management of Dermatology in Daily Practice*. Surabaya: Insan Cendekia; 2013. p. 41-54.
7. Chike-Obi CJ, Cole PD, Brissett AE. Keloids: pathogenesis, clinical features, and management. *Semin Plast Surg* 2009; 23: 178-84.

8. Brissett AE, Sherris DA. Scar contractures, hypertrophic scars, and keloid. *Facial Plast Surg* 2001; 17(4): 263-71.
9. Robles DT, Berg D. Abnormal wound healing: keloids. *Clin Dermatol* 2007; 25: 26-32.
10. Marneros AG, Norris JE, Watanabe S, Reichenberger E, Olsen BR. Genome scans provide evidence for keloid susceptibility loci on chromosomes 2q23 and 7p11. *J Invest Dermatol* 2004; 122: 1126–32.
11. Widgerow AD. Current concepts in scar evolution and control. *Aesth Plast Surg* 2011; 35: 628-35.
12. Ramakrishnan KM, Thomas KP, Sundararajan CR. Study of 1,000 patients with keloids in South India. *Plast Reconstr Surg* 1974; 53: 276–280.
13. Danielsen PL, Rea SM, Wood FM, Fear MW, Viola HM, Hool LC. Verapamil is less effective than triamcinolone from prevention of keloid scar recurrence after excision in a randomized controlled trial. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 774–8.
14. Thompson CM, Sood RF, Honari S, Carrougher GJ, Gibran NS. What score on the Vancouver Scar Scale constitutes a hypertrophic scar? results from a survey of North American burn-care providers. *Burns* 2015; 41(7): 1442-8.
15. Baryza MJ, Baryza GA. The Vancouver Scar Scale: an administration tool and its interrater reliability. *J Burn Care Rehabil* 1995; 16(5): 535-8.
16. Landthaler M, Baumler W, Hohenleutner U. Lasers and flashlamps in dermatology. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012. p. 2869-90.
17. Tanzi EL, Alster TS. Ablative lasers, chemical peels, and dermabrasion. In: Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K, editors. *Fitzpatrick's dermatology in general medicine*. 8th ed. New York: Mc Graw Hill; 2012. p. 3021-31.
18. Winstanley DA, Ross EV. Ablative fractional laser. In: Goldman MP, Fitzpatrick RE, Ross EV, Kilmer SL, Weis RA, editors. *Laser and energy devices for the skin*. 2nd ed. Florida: Taylor and Francis Group; 2013. p. 162-77.
19. Ceovic R, Lipozencic J, Mokos ZB, Buzina DS, Kostovic K. Why don't we have more effective treatment for keloids?. *Acta Dermatovenereol Croat* 2010; 18(3): 195-200.