



Scar Hipertrofik dan Keloid: Patofisiologi dan Penatalaksanaan

Linda Sinto

Klinik Gracia, Cileungsi, Bogor, Indonesia

ABSTRAK

Angka terjadinya kelainan fibrotik yang sering muncul pasca-luka terus meningkat, baik luka karena operasi elektif maupun luka yang disebabkan oleh trauma lainnya. Seringkali disertai dengan keluhan lain seperti kontraktur, gatal hingga nyeri, sehingga mengganggu kualitas hidup seseorang baik secara fisik maupun psikologis. Secara umum kelainan fibrotik ini dibedakan atas *scar* hipertrofik dan keloid. *Scar* hipertrofik lambat laun dapat terjadi regresi secara sempurna, sedangkan keloid jarang sekali terjadi regresi. Gambaran klinis keduanya seringkali serupa. Oleh karena itu, sangat penting untuk menegakkan diagnosis yang tepat antara kedua jenis kelainan fibrotik ini sebelum mengambil keputusan untuk terapi. Saat ini sudah ada beberapa macam terapi yang ada, tetapi terapi ini pun masih terus berkembang. Melalui artikel ini akan dibahas mengenai perbedaan mendasar antara kedua jenis kelainan fibrotik ini dan pilihan kombinasi terapi yang baik untuk penanganannya.

Kata kunci: Keloid, luka, *scar* hipertrofik

ABSTRACT

Excessive scars form following in wound healing from elective surgery and other traumatic may keep arise. Mostly it causes contractures, pruritus, pain, and its affect the patient's quality of life both physically and also psychology. Excessive scarring identified in two types: hypertrophic scar and keloid. Sometimes hypertrophic scar generally regressing spontaneously but in keloid they do not regress with time. Clinically both of them most similar but incorrect identification of scar type may bring clinician to inappropriate management. Nowadays there are many choices for treat this excessive scar but still need more studies to find satisfied result. This review will summarize the different between hypertrophic scar and keloid, management using therapeutic combination for excessive scar. **Linda Sinto. Scar Hypertrophic and Keloid : Pathophysiology and Management.**

Keywords: Hypertrophic scar, keloid, wound

PENDAHULUAN

Angka penderita *scar* pasca-luka terus meningkat baik karena luka penyembuhan operasi elektif maupun luka karena luka bakar, laserasi, tato, akne, abses, dan injeksi.¹ Karena sering disertai gatal hingga nyeri juga kontraktur, *scar* sering menurunkan kualitas hidup.¹

Secara umum *scar* dibedakan menjadi dua bentuk, yaitu *scar* hipertrofik dan *scar* keloid. Gambaran klinis kedua jenis ini dapat sulit dibedakan, salah identifikasi dapat menyebabkan manajemen yang tidak tepat dan sering menghasilkan keputusan operasi yang salah.²

EPIDEMIOLOGI

Faktor risiko keloid diduga berkaitan dengan beberapa hal. Riwayat keloid pada keluarga

akan meningkatkan insidens keloid.³ Gen yang diduga memiliki peran terjadinya keloid adalah HLA-B14, HLA-B21, HLA-BW16, HLA-BW35, HLA-DR5, dan HLA-DQW3.⁸

Keloid dapat terjadi pada semua ras, kecuali albino, dan ras kulit hitam memiliki risiko hingga 15 kali lebih besar.^{1,8} Angka kejadian keloid lebih tinggi pada saat masa pubertas dan kehamilan, dan menurun pada masa menopause. Hormon juga diduga menjadi penyebab. Diduga ada peranan sel *mast* pada terjadinya keloid.^{1,5,8}

PATOFISIOLOGI

Ada 3 fase penyembuhan luka, yaitu fase inflamasi, fase proliferasi, dan fase *remodelling*.

Fase Inflamasi

Fase ini dimulai saat terjadi luka dan

berlangsung selama 2 hingga 3 hari. Diawali dengan vasokonstriksi untuk mencapai hemostasis. Pada fase ini keping darah melepaskan *growth factor* seperti *platelet-derived growth factor* (PDGF) dan *transforming growth factor β* (TGF-β). Neutrofil mencapai area luka dan memenuhi rongga perlukaan. Neutrofil akan memfagosit jaringan mati dan mencegah infeksi. Selanjutnya monosit akan memasuki area luka. Makrofag memfagosit debris dan bakteri serta berperan pada produksi *growth factor* yang dibutuhkan untuk pembuatan matriks ekstraseluler oleh fibroblas dan pembuluh darah baru untuk penyembuhan luka. Oleh karena itu, ketidakhadiran monosit atau makrofag akan menghambat fase penyembuhan luka. Terakhir, sel limfosit dan sel *mast* akan berdatangan ke area luka, tetapi peranannya masih belum diketahui pasti.^{1,3,4}



Fase Proliferasi

Fase ini dimulai pada hari ke-4 hingga minggu ke-3 setelah luka. Makrofag terus memproduksi *growth factor* seperti PDGF dan TNF- β 1 yang membuat fibroblas dapat terus berproliferasi dan migrasi membentuk jaringan matriks ekstraseluler. Selain itu, juga menstimulasi sel endotel untuk membentuk pembuluh darah baru. Kolagen tipe III juga mulai terbentuk yang nantinya akan digantikan oleh kolagen tipe I pada fase *remodelling*. Yang penting pada fase ini adalah saat mulai terjadi pengisian rongga luka dengan kolagen maka fibroblas harus sudah berkurang dan proses angiogenesis juga harus mulai melambat agar didapatkan *scar* normal.^{1,3,4}

Fase Remodelling

Fase terpanjang dalam fase penyembuhan luka, berlangsung mulai minggu ke-3 hingga 1 tahun. Fase ini ditandai dengan kontraksi luka dan *remodelling* kolagen. Kolagen tipe I mulai menggantikan kolagen tipe III. Kekuatan luka terus meningkat sejalan dengan reorganisasi kolagen.^{1,4,6}

Fase inflamasi yang memanjang diduga merupakan salah satu penyebab timbulnya *scar* hipertrofik atau keloid. Meningkatnya jumlah sel-sel imun pada keloid meningkatkan aktivitas fibroblas dan terus terjadi pembentukan matriks ekstraseluler. Hal ini juga yang diduga menyebabkan *scar* timbul melebihi *margin* atau batas luka pada keloid. Pada *scar* hipertrofik, infiltrasi sel imun akan menurun sehingga mungkin terjadi regresi.

Teori lain menyatakan bahwa TGF- β memainkan peranan sangat penting dalam terjadinya kelainan jaringan fibrotik ini. TGF- β 1 dan TGF- β 2 merupakan stimulan penting sintesis kolagen dan proteoglikan serta mempengaruhi matriks ekstraseluler yang tidak hanya meningkatkan sintesis kolagen tetapi juga menghambat pemecahannya. Sedangkan TGF- β 3 yang ditemukan lebih dominan pada fase akhir penyembuhan luka memiliki fungsi sebaliknya. Decorin merupakan proteoglikan yang memiliki kemampuan mengikat dan menetralkan TGF- β serta menurunkan protein matriks ekstraseluler. Kadar decorin yang rendah dapat memicu terjadinya kelainan fibrotik.^{1,6}

Akhir-akhir ini dinyatakan bahwa apoptosis juga menjadi penyebab kelainan fibrosis.¹

Pada fase awal terbentuknya *scar* hipertrofik, terjadi hiperseluler, dan pada fase *remodelling* sel fibroblas berkurang dan perlahan-lahan menjadi *scar* normal melalui proses apoptosis. Proses ini mulai terjadi sejak hari ke-12 pasca-luka. Penelitian pada *scar* hipertrofik akibat luka bakar derajat tinggi menemukan keterlambatan proses apoptosis, yaitu pada bulan ke-19-30 pasca-luka.¹

KLINIS

Scar hipertrofik terbentuk mulai minggu ke-4 hingga ke-6 setelah luka dan tumbuh cepat hingga 6 bulan. Setelah itu akan mengalami regresi hingga terbentuk jaringan normal. Sedangkan pada keloid *scar* terus bertumbuh dan cenderung menetap.¹

Scar hipertrofik biasanya didahului trauma dan luas *scar* tidak melebihi luas luka. Keloid dapat didahului trauma dan kadang dapat terjadi spontan tanpa didahului luka. *Scar* pada keloid dapat lebih luas dari area lukanya. Pada *scar* hipertrofik, tindakan pembedahan dapat menjadi pilihan penanganan yang baik, tetapi pada *scar* keloid, tindakan pembedahan sering menyebabkan *scar* menjadi lebih besar akibat luka operasi (Tabel 1).^{1,2}

PENATALAKSANAAN

Menghindari terjadinya luka berlebihan tetap merupakan solusi terbaik. Semua terapi dapat dilakukan pada *scar* hipertrofik ataupun keloid. Walaupun demikian, perbedaan klinis antara keduanya tetap perlu terutama sebelum tindakan pembedahan dan laser.

Angka keberhasilan lebih tinggi bila dilakukan terapi kombinasi. Keterlambatan proses

epitelisasi hingga 10-14 hari meningkatkan angka kejadian *scar* hipertrofik/keloid. Lokasi, ukuran, kedalaman luka, usia pasien, dan keberhasilan terapi sebelumnya merupakan pertimbangan klinisi untuk menentukan terapi.

Terapi Tekan

Efektivitasnya masih kontroversial. Mekanisme kerja yang diharapkan adalah dengan pemberian tekanan, maka sintesis kolagen menurun karena terbatasnya suplai darah dan oksigen, serta nutrisi ke jaringan *scar* dan apoptosis diharapkan meningkat. Tekanan kontinu (15-40 mmHg) diberikan minimal 23 jam dan/atau 1 hari selama minimal 6 bulan atau selama *scar* masih aktif. Terapi ini terbatas karena sering menyebabkan maserasi, eksema, ataupun bau tidak sedap karena penggunaan bahan kain. Terapi tekan biasanya berhasil lebih baik pada anak-anak.¹

Silicone Gel Sheeting

Silicone gel sheeting bekerja dengan cara meningkatkan temperatur parut 1-2 derajat dari suhu tubuh, keadaan ini akan meningkatkan aktivitas kolagenase.⁹ Penggunaan dianjurkan \geq 12 jam dan/atau 1 hari dimulai sejak 2 minggu pasca-penyembuhan luka. Penggunaan *silicone sheet* ini lebih disukai pada area yang sering bergerak.^{1,7}

Extractum Cepae

Extractum cepae dengan turunan spesifiknya adalah *quercetin* memiliki efek anti-inflamasi, anti-bakterial, dan fibrinolitik, sehingga mampu menghambat proliferasi fibroblas dan produksi kolagen pada keloid dan *scar*

Tabel 1. Perbandingan epidemiologi, gambaran klinis, dan histologi antara *scar* hipertrofik dan keloid.¹

| | Scar Hipertrofik | Scar Keloid |
|-------------------------|--|---|
| Insidens | 40-70% terjadi pasca-operasi dan >90% pasca-luka bakar Tidak ada perbedaan antara laki-laki dan perempuan, insidens tertinggi pada usia 20 hingga 30 tahun. | 6-16% terjadi pada ras Afrika |
| Area Predileksi | Bahu, leher, sekitar sternum, lutut, pergelangan kaki Area paling jarang terkena: kelopak mata, kornea, telapak tangan, genitalia, dan telapak kaki | Dada depan, pundak, telinga, lengan atas, dan pipi |
| Onset | 4-8 minggu setelah luka, pertumbuhan cepat terjadi hingga 6 bulan kemudian mengalami regresi Jarang berulang setelah eksisi <i>scar</i> awal | Beberapa tahun setelah terjadinya luka atau spontan tanpa didahului luka di area dada tengah. Cenderung menetap, jarang regresi spontan. Sering berulang setelah eksisi <i>scar</i> awal |
| Gambaran Klinis | Jarang meluas melebihi area luka | Luas melebihi area luka |
| Gambaran Histopatologis | Terorganisir. Kolagen tipe III yang paralel epidermis, terdapat nodul mengandung miofibroblas dan banyak mengandung asam mukopolisakarida. Ekspresi ATP rendah. | Tidak terorganisir, luas, tebal. Kolagen tipe I&III tanpa nodul atau miofibroblas. Vaskularisasi sangat buruk. Ekspresi ATP tinggi. |



hipertrofik.^{1,7} Zat ini banyak ditemukan di bawang, apel, anggur merah, dan teh hitam.² *Quercetin* mampu menghambat TGF- β 1 dan TGF- β 2.⁷ Penggunaan topikal diberikan pasca-tindakan laser untuk menghilangkan *tattoo* dan sering digunakan sebagai terapi pencegahan terutama pasca-tindakan bedah.⁷

Injeksi Kortikosteroid

Kortikosteroid bekerja mensupresi proses inflamasi luka. Selain itu, kortikosteroid mampu mengurangi sintesis kolagen dan glikosaminoglikan, menghambat pertumbuhan fibroblas, dan meningkatkan degradasi kolagen dan fibroblas. Injeksi intralesi menggunakan *triamcinolon acetonide* (TAC) 10-40 mg/mL diulang setiap 3-4 minggu dapat dilakukan hingga 6 bulan memberikan

hasil yang cukup baik, pada kasus tertentu terkadang dibutuhkan tambahan sesi.⁷

Pada terapi tunggal, hasil maksimal hingga rata sepenuhnya didapatkan pada *scar* yang masih baru. Untuk *scar* lama, hasil yang dicapai hanya lesi menjadi lebih kecil dan membantu mengurangi gejala.¹ Efek samping yang sering muncul adalah atrofi kulit, telangiectasis, dan rasa nyeri di area penyuntikan.^{1,2,7}

Cryotherapy

Dapat digunakan sebagai terapi tunggal ataupun kombinasi dengan terapi injeksi kortikosteroid untuk hasil lebih maksimal. Untuk kombinasi terapi, disarankan *cryotherapy* terlebih dahulu kemudian dilanjutkan dengan injeksi *triamcinolon*

acetonide. *Cryotherapy* menyebabkan kerusakan vaskular, sehingga terjadi anoksia dan nekrosis jaringan.^{1,2,7}

Revisi Scar

Sebelum tindakan bedah, harus dipastikan perbedaan antara *scar* hipertrofi dan keloid. Pada penanganan *scar* hipertrofi, *scar* <1 tahun masih dapat menunjukkan perbaikan tanpa manipulasi. Kemungkinan rekuren setelah tindakan bedah lebih kecil pada *scar* hipertrofik. Keloid memiliki angka rekuren 45-100% pasca-tindakan bedah. Tindakan eksisi sering menyebabkan *scar* yang lebih besar. Tindakan bedah sebaiknya dikombinasi dengan injeksi *triamcinolone acetonide* dan terapi tekan di area tindakan untuk hasil yang lebih baik.^{1,7}

Tabel 2. Penatalaksanaan *scar* hipertrofi dan keloid^{1,7}

| Terapi | Penggunaan | Indikasi dan Efisiensi |
|------------------------------|--|--|
| Profilaksis | | |
| Terapi Tekan | Tekanan kontinu (15-40 mmHg) minimal 23 jam dan/atau 1 hari hingga 6 bulan. | Profilaksis <i>scar</i> hipertrofik akibat luka bakar, keloid di area telinga (post-eksisi) Keberhasilan masih kontroversial Pasien sering merasa tidak nyaman |
| <i>Silicone Gel Sheeting</i> | \geq 12 jam dan/atau 1 hari dimulai sejak 2 minggu pasca-penyembuhan luka | Profilaksis <i>scar</i> hipertrofik dan keloid Kurang bermanfaat pada <i>scar</i> hipertrofik dan keloid yang sudah matur |
| <i>Silicone Gel</i> | Dioles 2 x sehari sejak 2 minggu pasca-penyembuhan luka hingga 2 bulan | |
| Flavonoids | Dioles 2 x sehari sejak 2 minggu pasca-penyembuhan luka hingga 4-6 bulan | Hanya sebagai terapi profilaksis <i>scar</i> hipertrofik dan keloid |
| Terapi Penyembuhan | | |
| Kortikosteroid | Injeksi intralesi <i>triamcinolon acetonide</i> (10-40 mg/mL), diulang 1-2x per bulan | Terapi utama untuk keloid dan pilihan kedua untuk <i>scar</i> hipertrofi Kombinasi dengan pembedahan, <i>pulse dye laser</i> , dan <i>cryotherapy</i> Efek samping yang sering: atrofi kulit dan jaringan lemak subkutan, telangiectasis |
| <i>Cryotherapy</i> | Pembekuan jaringan dengan menggunakan nitrogen cair | Efektif untuk <i>scar</i> hipertrofik, sedangkan untuk keloid dianjurkan kombinasi dengan injeksi <i>triamcinolone acetonide</i> Terbatas hanya untuk <i>scar</i> kecil Efek samping yang sering muncul: rasa nyeri dan blister |
| Revisi Scar | Eksisi dengan <i>linear, tension-free closure, split or full thickness skin grafting, z-plasty, w-plasty</i> | Efektif untuk <i>scar</i> hipertrofi. Angka kejadian berulang 45-100% pada eksisi keloid bila tidak diberi terapi tambahan |
| Radioterapi | X-rays superfisial 15-20 Gy hingga 40 Gy 5-6 sesi pada fase awal post-operasi. | Efisiensi hasil sangat baik sebagai terapi tambahan setelah eksisi keloid Faktor risiko keganasan jaringan |
| Terapi Laser | <i>Short pulse dye laser</i> (585 nm) 6,0-7,5 J/cm ² (7 mm spot) atau 4,5-5,5 J/cm ² (10 mm spot), 2-6 sesi setiap 2-6 minggu. 1064-nm Neodym: YAG Laser, 5-10 kali dengan interval 1-2 minggu | Terapi pilihan untuk lesi keloid primer dan <i>scar</i> hipertrofik Terapi pilihan untuk keloid yang lebih dalam |
| Terapi Terkini | | |
| Interferon | Injeksi intralesi INF- α 2b (1.5-2x10 ⁶ IU) 2 x sehari hingga 4 hari | Cukup efektif Efek samping yang sering: <i>flu like symptoms</i> |
| 5-FU | Injeksi intralesi 5-FU 50 mg/mL atau Kombinasi TCA 10-40 mg/mL dan 5-FU 50 mg/mL (1:9) | Cukup efektif untuk terapi keloid dan <i>scar</i> hipertrofi Efek samping: anemia, leukopenia, trombositopenia. Dibutuhkan hitung darah. Kontraindikasi untuk wanita hamil atau pasien dengan supresi sumsum tulang. |

Radioterapi

Superficial x-rays, electron-beam therapy, dan brachytherapy dosis rendah atau tinggi memberikan hasil yang cukup baik.¹ Radioterapi menghambat neovaskular dan proliferasi fibroblas, sehingga produksi kolagen menurun. Terapi sebaiknya dimulai sejak 24-48 jam pasca-tindakan eksisi dengan dosis total 40 Gy untuk mencegah efek samping seperti hipo- atau hiperpigmentasi, eritema, telangiectasis, dan atrofi.¹

Laser

Terapi 585-nm *pulse dye laser* (PDL) memberikan hasil yang cukup baik. Tanpa *overlap*, dengan *fluence* 6,0-7,5 J/cm² (7 mm spot) atau 4,5-5,5 J/cm² (10 mm spot) sangat dianjurkan untuk terapi *scar* hipertrofik ataupun keloid. Untuk hasil maksimal, sebaiknya terapi diulang hingga 2-6 kali. Dengan panas yang merusak kolagen, terapi 585 nm PDL dipercaya dapat membentuk kolagenesis baru. Hati-hati dengan efek samping hipo- atau hiperpigmentasi serta blister. Sering terjadi purpura pasca-terapi yang bertahan hingga 7-10 hari.¹

Terapi 1064-nm Neodym: YAG Laser juga memberikan hasil yang cukup baik. Mekanisme kerjanya serupa dengan PDL, tetapi Nd:YAG mampu menembus jaringan lebih dalam, sehingga sangat baik untuk terapi keloid yang tebal. Ditemukan perbaikan pigmentasi, vaskularisasi, dan ukuran *scar* setelah 5-10 terapi dengan interval 1-2 minggu menggunakan *fluence* rendah.⁷



Injeksi Interferon (IFN)

Merupakan terapi yang cukup potensial karena IFN mampu mengurangi sintesis kolagen tipe I dan III. Secara spesifik INF- α 2b memiliki efek antagonis terhadap TGF- β dan histamin. INF- α 2b disuntikkan intralesi ($1,5 \times 10^6$ IU, 2 kali sehari selama 4 hari) mampu mereduksi ukuran *scar* hingga 50% di hari ke-9. Efek samping yang sering muncul adalah *flu like symptoms* dan nyeri di area penyuntikan.^{1,2}

Injeksi Doxorubicin

Doxorubicin dapat menghambat sintesis kolagen melalui mekanisme penghambatan enzim prolidase yang merupakan enzim kunci dalam proses resintesis kolagen. *Doxycycline*, *daunorubicin*, *gentamicin*, *netilmicin*, dan *anthracycline* juga memiliki kemampuan menghambat enzim prolidase.²

Injeksi Verapamil

Verapamil termasuk dalam golongan *calcium channel blocker* yang bekerja menghambat sintesis dari matriks ekstraseluler dan

meningkatkan proses fibrinase.²

Bleomycin Sulfate

Bleomycin sulfate bekerja menghambat langsung sintesis kolagen melalui mekanisme penghambatan terhadap stimulasi TGF- β 1. Penyuntikan intralesi sebanyak 3-5 kali dalam 1 bulan telah terbukti menurunkan 69,4% keloid. Efek samping hiperpigmentasi dan atrofi dermal. Walaupun cukup menjanjikan tetapi masih dibutuhkan penelitian lebih lanjut.^{2,7}

5-Fluorouracil (5-FU)

Zat kemoterapi kanker ini bekerja dengan cara meningkatkan apoptosis fibroblas. Injeksi 5-FU intralesi (50 mg/mL) setiap minggu selama 12 minggu berhasil mengurangi ukuran *scar* hingga 50% pada rata-rata pasien tanpa kegagalan dan rekuren dalam 24 bulan kemudian.¹ Efek samping yang mungkin muncul adalah nyeri, ulserasi, dan sensasi terbakar. Pernah dilakukan terapi kombinasi TAC 10-40 mg/mL dengan 5-FU 50 mg/mL

(1:9).⁷

Botulinum Toxin A (BTA)

BTA mampu menghambat mobilisasi otot dan mengurangi tegangan kulit, sehingga dapat mengurangi mikrotrauma dan inflamasi. Uji coba injeksi 15 U BTA di sepanjang garis operasi dengan jarak setiap 2 cm pada 24 jam pasca-penutupan luka berhasil cukup baik.⁷ Posisi anatomi harus menjadi perhatian karena risiko asimetri terutama pada injeksi otot tertentu dengan jumlah besar hanya pada satu sisi, misalnya risiko asimetri alis. Masih dibutuhkan penelitian lanjutan efektivitas BTA dan pertimbangan lain termasuk biaya terapi.⁷

SIMPULAN

Scar pasca-operasi ataupun trauma sulit diprediksi. Terapi pencegahan hingga terapi penanganan meliputi terapi tekan, *silicone gel sheeting*, injeksi TAC, *cryotherapy*, radioterapi, laser, INF, 5-FU hingga pembedahan.

DAFTAR PUSTAKA

1. Gauglitz GG, Korting HC, Pavicic T, Ruzicka T, Jeschke MG. Hypertrophic scarring and keloids: Pathomechanisms and current and emerging treatment strategies. *Mol Med* 2011;17(1-2):113-25. Available from: http://dupuytren.org/DupPDFs/2011_Gauglitz.pdf
2. Maghrabi IA, Kabel AM. Management of keloid and hypertrophic scars: Role of nutrition, drugs, cryotherapy and phototherapy. *World J Nutr Health* 2014;2(2):28-32. Available from: <http://pubs.sciepub.com/jnh/2/2/4/>
3. Sudjatmiko G. Petunjuk praktis ilmu bedah plastik rekonstruksi. 1st ed. Indonesia: Yayasan Khasanah Kebajikan; 2007
4. Thorne CH, Chung KC, Gosain AK, editors. *Grabb and Smith's plastic surgery*. 7th ed. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2014. p. 14-9.
5. Atiyeh BS. Nonsurgical management of hypertrophic scars: Evidence-based therapies, standard practices, and emerging methods. *Aesthetic Plas Surgery*. 2007;31(5):468-92.
6. Huang C, Murphy GF, Akaishi S, Ogawa R. Keloids and hypertrophic scar: Update and future directions [Internet]. 2013. Available from: <https://dash.harvard.edu/bitstream/handle/1/13347635/4173836.pdf?sequence=1>.
7. Gauglitz GG. Management of keloid and hypertrophic scars: Current and emerging options [Internet]. 2013. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3639020/>
8. Jansen D. Keloid [Internet]. 2016. Available from: <http://emedicine.medscape.com/article/1298013-overview#a1>
9. Perdanakusuma DS, Noer MS. Penanganan parut hipertrofi dan keloid. Surabaya: Airlangga University Press; 2006.