

TATA LAKSANA LASER PADA KELOID

Azalia Bahat, Roro Inge Ade Krisanti***

Departemen Kulit dan Kelamin

**Rumah Sakit Angkatan Darat Gatot Subroto, Jakarta*

***FK Universitas Indonesia/RSUPN dr. Cipto Mangunkusumo, Jakarta*

ABSTRAK

Keloid merupakan respons abnormal terhadap penyembuhan luka. Keloid disebabkan oleh ketidak-seimbangan respons transforming growth factor-beta (TGF- β) dan interleukin dalam sintesis dan degradasi kolagen. Pilihan terapi untuk keloid dapat dibagi menjadi metode bedah atau nonbedah. Terapi laser menggunakan pendekatan nonablatif pulsed dye laser (PDL) dan Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet (Nd:YAG)], ablatif (laser karbon dioksida (CO₂)), dan fractional. PDL terbukti mengurangi ukuran skar sebesar 72% tanpa disertai rekurensi bermakna. Sedangkan laser Nd:YAG dapat mereduksi ukuran keloid $\pm 10\%$ dari ukuran sebelumnya dalam waktu empat minggu. Laser CO₂ memiliki efek destruktif pada epidermis dan sebagian dermis dengan memanfaatkan energi kalor sehingga terjadi remodeling jaringan. Sementara itu, laser fractional menunjukkan angka kepuasan pasien sebesar 96,7% dan pengurangan Vancouver scar scale yang signifikan. Terapi laser dapat dipertimbangkan sebagai salah satu modalitas terapi keloid. Terapi ini memiliki unggul dalam mereduksi keloid dalam waktu singkat dengan efek samping minimal.

Kata kunci: CO₂, keloid, laser, Nd:YAG, PDL

MANAGEMENT OF KELOID USING LASER THERAPY

ABSTRACT

Keloid is an abnormal response of the body to wound healing. The imbalance response of Transforming Growth Factor-beta (TGF- β) and interleukin in collagen metabolism is the main factor of keloid formation. Keloid can be managed by surgical and nonsurgical methods. Laser application shows significant improvement as keloid treatment. There are nonablative [Pulsed Dye Laser (PDL) dan Neodymium-doped Yttrium Aluminum Garnet (Nd:YAG)], ablative (Carbon Dioxide laser (CO₂)), and fractional lasers. PDL shows 72% repairment of scar without reoccurrence. Nd:YAG laser reduces keloid size by more than 10% in 4 weeks period. CO₂ laser produces thermal energy which works on tissue remodeling. Whereas, fractional laser shows 96.7% overall patient satisfaction and dramatic reduction of Vancouver scar scale. In conclusion, laser can be considered as one of the method for treating keloid. Laser induces keloid recovery in short duration with minimal adverse effect.

Key words: CO₂, keloid, laser, Nd:YAG, PDL

Korespondensi:

Jl Abdul Rahman Saleh Raya No. 24.

Senen, Jakarta 10410

Telp: 021-3441008

Email: rspadgatsu@pdpersi.co.id

PENDAHULUAN

Keloid merupakan hasil dari pertumbuhan berlebih jaringan ikat yang melewati batas awal luka.¹ Saat ini, terdapat berbagai modalitas terapi yang tersedia untuk tata laksana keloid. Masing-masing terapi menunjukkan kelebihan dan kekurangan. Terapi laser mulai banyak digunakan dalam tata laksana keloid. Keloid merupakan respons abnormal terhadap penyembuhan luka.¹ Keloid disebabkan oleh ketidakseimbangan respons mediator inflamasi.^{2,3} Pilihan terapi untuk keloid dapat dibagi menjadi metode bedah atau nonbedah yang terdiri atas gel silikon, kompresi perban, injeksi kortikosteroid intralesi, penggunaan imiquimod, bleomisin, eksisi, dan laser. Pada tinjauan pustaka ini, terapi laser akan dibahas lebih dalam. Perkembangan laser dalam tata laksana keloid semakin bertambah pesat. Hal ini terlihat dari penggunaan berbagai jenis laser seperti laser nonablatif, ablatif, dan *fractional*. Penggunaan laser nonablatif dapat mengurangi ukuran skar tanpa rekurensi bermakna dengan menghambat pembuluh darah pada keloid.^{4,5} Laser ablatif juga banyak digunakan untuk tata laksana keloid karena fungsi energi panas yang berdampak untuk *remodelling*.^{6,7} Selain itu, laser FT juga telah banyak meningkatkan angka kepuasan pasien keloid menjadi 96,7% dengan menghambat pertumbuhan prokolagen tipe I dan III, matriks metaloproteinase (MMP)-1, TGF- β dan ekspresi miRNA yang berperan pada pembentukan keloid.⁸

Epidemiologi dan etiologi keloid

Mayoritas orang yang mengalami keloid adalah golongan dewasa muda sekitar usia 10-30 tahun. Pasien kulit hitam menunjukkan kecenderungan 15 kali lebih besar untuk mengalami keloid dengan insidens mencapai 16%. Keloid umumnya terjadi akibat luka bakar. Di negara berkembang, 4 juta pasien mengalami keloid pasca luka bakar.²

Etiologi keloid masih belum diketahui sepenuhnya. Keloid lebih sering dialami oleh orang kulit hitam. Perbedaan jenis kelamin tidak terbukti sebagai faktor predisposisi keloid. Diduga ada faktor genetik yang berperan.²

Studi *Genome Wide Association Studies* (GWAS) di Jepang yang melibatkan 824 pasien dengan keloid dibandingkan dengan 3205 pasien kontrol memperlihatkan polimorfisme pada empat nukleotida tunggal pada tiga regio kromosom (1q41, 3q22.3-23, 15q21.3). Lokus 1q41 dan 15q21.3 terbukti sebagai faktor predisposisi genetik pada pembentukan keloid.²

Proses penyembuhan luka dan patomekanisme keloid

Terdapat empat tahapan proses penyembuhan luka, yaitu hemostasis; inflamasi (48-72 jam setelah kerusakan jaringan); proliferasi yang mencakup pembentukan matriks ekstraselular, angiogenesis, dan reepitelisasi (4-21

hari); serta *remodeling* jaringan (sampai dengan satu tahun). Sesaat setelah terjadi kerusakan jaringan, proses hemostasis dimulai. Perdarahan yang terjadi direspons dengan agregasi trombosit dan pembentukan fibrin. Selanjutnya, terjadi aktivasi *toll-like receptor* yang memulai proses inflamasi dengan mengaktifkan mediator inflamasi.³ *Transforming growth factor-beta/Smad signaling* berperan penting dalam hal ini. Pada saat aktivasi, reseptor TGF- β 1 dan TGF- β 2 menjadi faktor transkripsi untuk pembentukan kolagen I dan III. Sedangkan TGF- β 3 berperan sebagai *negative feedback regulator* dalam pembentukan skar.⁹

Proses pembentukan keloid juga dipengaruhi oleh sitokin IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-13, dan IL-17 sebagai sitokin yang berperan pada peningkatan proses pembentukan skar. Namun, terdapat peranan IL-2, IL-4, IL-10, IL-27, dan IL-37 yang memiliki efek berlawanan terhadap pembentukan skar.^{10,11}

Akibat ketidakseimbangan sintesis kolagen dan degradasinya, skar normal digantikan oleh jaringan fibrotik patologis yang mengandung molekul matriks ekstraseluler yang kaya akan produksi kolagen tipe I dan III, bronektin, dan laminin, dan miskin akan kandungan asam hialuronat dan *decorin*.^{3,9,12}

Manifestasi klinis

Kemerahan, gatal, nyeri, rasa terbakar, dan penonjolan reguler maupun ireguler merupakan gejala yang dapat menyertai keloid, walaupun alasan utama pasien berobat adalah gangguan kosmetik. Keloid muncul di area pasca trauma. Tempat predileksi tersering adalah cuping telinga, dada, bahu, dan perut.^{2,13} Terdapat berbagai metode yang digunakan untuk menilai keloid, yaitu *Vancouver Scar Scale* (VSS). Metode ini menilai pigmentasi, vaskularisasi, *pliability*, dan ukuran. Nilai maksimal yang dapat dicapai adalah 15 dengan penjumlahan seluruh kategori. Nilai pigmentasi yang tinggi tidak berarti keadaan keloid buruk. Hal ini tergantung pada jenis pigmen kulit yang dimiliki pasien.¹⁴

Tabel 1. *Vancouver Scar Scale*¹⁴

Pigmentasi	Vaskularisasi	Kelenturan	Penonjolan
0 = normal	0 = normal	0=normal	0= normal/flat
1= hipopigmentasi	1= merah muda	1= supel 2= kenyal	1= >0 sampai 1 mm
2=pigmentasi campuran	2= merah 3= ungu	3= padat 4= tegang	2= >1 sampai 2 mm
3= hiperpigmentasi		5= kontraktur	3= >2 sampai 4 mm 4= >4mm

TATA LAKSANA LASER PADA KELOID

Laser (*light amplification by stimulated emission of radiation*) banyak digunakan dalam bidang dermatologi untuk berbagai kelainan kulit. Dalam beberapa tahun terakhir, beberapa studi menunjukkan bahwa laser memiliki efek yang baik dalam tata laksana keloid. Jenis laser yang telah digunakan antara lain; PDL, Nd:YAG, CO₂, dan *fractional*.²

Laser PDL dengan panjang gelombang 585-595 nm, merupakan laser *nonablative* yang banyak digunakan dalam tata laksana keloid. Laser ini menggunakan zat rhodamin yang terlarut dan dipompa dengan panjang gelombang 595 nm. Molekul pewarna yang dieksitasi oleh sumber pompa cahaya akan mengalami konversi internal secara cepat. Terjadi emisi spontan dan menghasilkan fluoresensi. Laser PDL bekerja mendestruksi pembuluh darah kecil pada kulit sehingga mengurangi asupan oksigen dan terjadi hipoksemia jaringan.^{5,12,15}

Beberapa studi mengenai penggunaan PDL 585 nm menunjukkan perbaikan ringan-sedang dibandingkan dengan penggunaan injeksi kortikosteroid intralesi. Belum ada konsensus yang menetapkan panjang gelombang pada alat PDL untuk terapi keloid, namun beberapa studi menggunakan panjang gelombang antara 585-595 nm. Efek samping penggunaan PDL adalah purpura yang bertahan hingga 14 hari. Penggunaan laser ini umumnya menunjukkan hasil setelah lebih dari tiga sesi. Jarak antara sesi pertama dan kedua sekitar enam minggu. Selanjutnya jarak sesi kedua dan ketiga sekitar empat minggu. Penilaian akhir akan dilakukan empat minggu setelah terapi sesi ketiga. Hasil maksimal dilaporkan sekitar 3-4 bulan pascaterapi.^{15,16}

Sebuah meta-analisis menunjukkan perbaikan skar pada 72% kasus tanpa rekurensi pada penggunaan laser PDL. Selain itu, beberapa studi meta-analisis menunjukkan keunggulan penggunaan PDL dibandingkan laser *fractional*, CO₂ Nd:YAG, dan *erbium-doped yttrium garnet* (Er:YAG).⁴ Meta-analisis yang dilakukan oleh Alas dkk.¹⁷ menunjukkan bahwa PDL merupakan metode yang lebih unggul dibandingkan gel silikon dan kortikosteroid intralesi dalam memperbaiki skar. PDL direkomendasikan sebagai terapi lini pertama bidang laser pada tata laksana skar, baik yang belum pernah diterapi, maupun sudah pernah mendapat terapi namun belum menunjukkan perbaikan.¹⁷

Selain PDL, Laser Nd:YAG dengan panjang gelombang 1064 nm juga digunakan untuk tata laksana keloid. Laser Nd:YAG dapat berpenetrasi hingga ke dermis karena memiliki daya absorpsi terhadap oksihemoglobin hingga 800 nm dan dapat mengkoagulasi pembuluh darah pada *dermoepidermal junction* sedalam 2-3 mm. Hal ini menegaskan bahwa laser Nd:YAG dapat berpenetrasi ke area yang tidak dapat dicapai oleh laser PDL. Pasca tindakan laser, pasien disarankan untuk

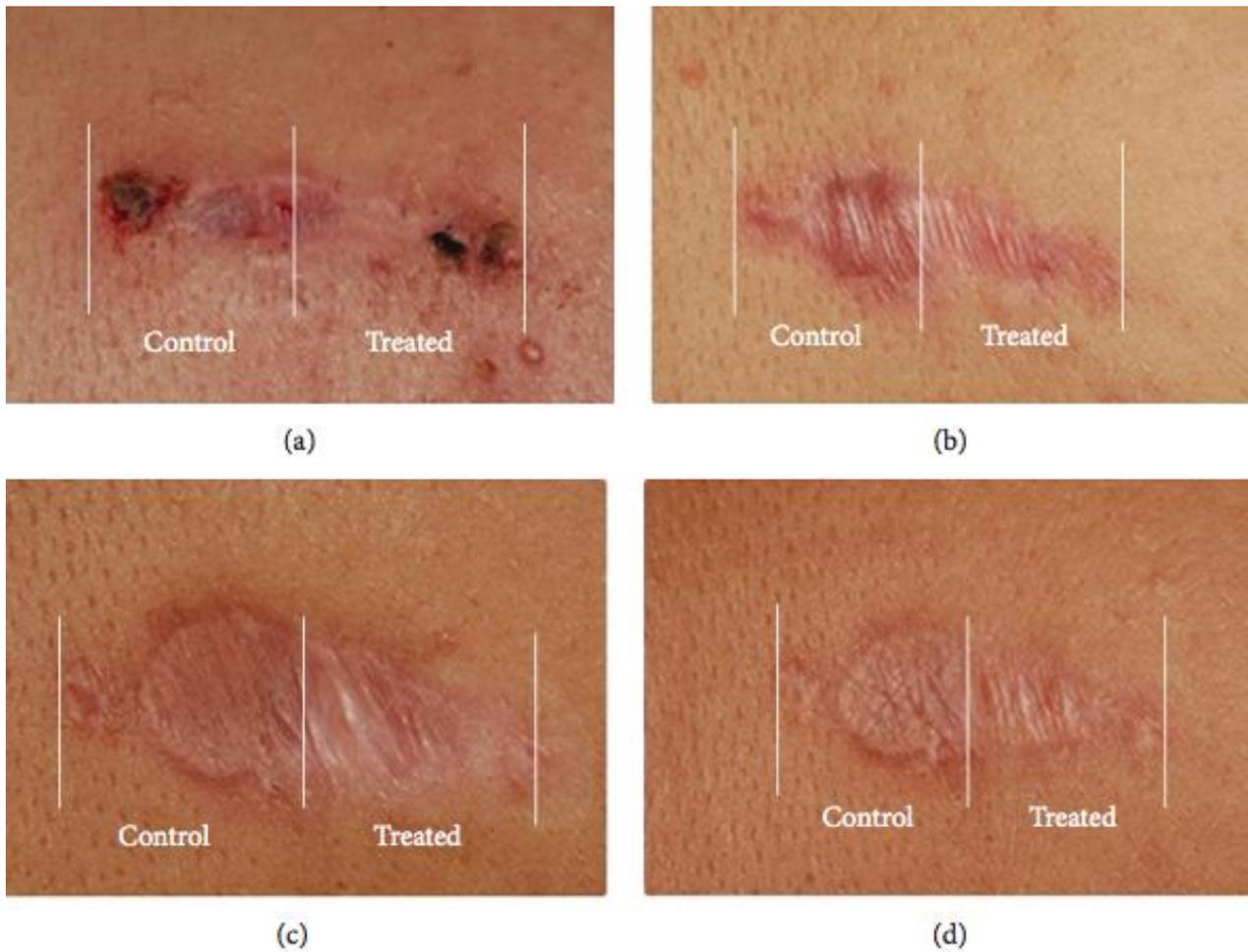
mendinginkan kulit dengan *ice pack* atau kompres. Efek samping langsung yang dapat langsung terjadi adalah urtikaria dan edema yang dapat di atasi dengan steroid topikal.¹⁸

Pada 36,4% kasus, laser Nd:YAG dapat mereduksi ukuran keloid sekitar 10% dari ukuran sebelumnya dalam waktu empat minggu. Selain itu, Nd:YAG menunjukkan perubahan signifikan dari nilai VSS sebesar 65,4% dari 20 pasien keloid.^{5,13,19} Analisis histopatologi pada kulit pasien dengan terapi Nd:YAG, menunjukkan perubahan struktur pada jaringan kolagen sedalam 0,5-1 mm. Salah satu studi komparatif acak mengevaluasi perbandingan antara PDL 585 nm dengan Nd:YAG 1064 nm menunjukkan bahwa kedua modalitas sama-sama efektif dalam memperbaiki skar superfisial.²⁰ Tidak ada perbedaan bermakna antara kedua jenis laser ini dalam tata laksana keloid.

Menurut Vas dkk,²¹ kombinasi PDL dan Nd:YAG menunjukkan perbaikan skar secara signifikan. Pada parameter VSS didapatkan bahwa dengan dermoskopi terdapat perbaikan signifikan dalam waktu satu bulan sesudah terapi kombinasi yang ketiga. Hanya ada satu kasus pasca penggunaan kombinasi laser ini masih terdapat kemerahan dan peninggian daerah skar sebesar 2-5 mm. Area yang diterapi menunjukkan ukuran skar yang mengecil dan perbaikan vaskularisasi. Hal ini ditandai dengan pembuluh darah yang rapuh dibandingkan dengan daerah yang belum diterapi. Bagian epidermis menunjukkan pola *honeycomb* dengan sel keratinosit atipik yang sedikit dan beberapa sel dendritik dan sel radang. Pada bagian *dermoepidermal junction*, pola ini tidak spesifik namun didapatkan beberapa pembuluh darah yang menyempit.²¹

Penggunaan laser CO₂ merupakan metode baku pada laser ablatif. Laser CO₂ mengemisi cahaya inframerah yang tidak kasat mata sepanjang 10.600 nm dengan air sebagai kromofor target. Penyerapan energi panas terjadi bersamaan dengan penguapan air pada kulit.⁶ Daerah yang akan dipajankan laser ini dilakukan anestesi topikal selama 60 menit atau dapat ditambahkan infiltrasi lokal yaitu injeksi lignocaine 2% dengan dosis 3 mg/kg atau 7 mg/kg dengan campuran antara lignocaine 2% dan adrenalin 1:100000.

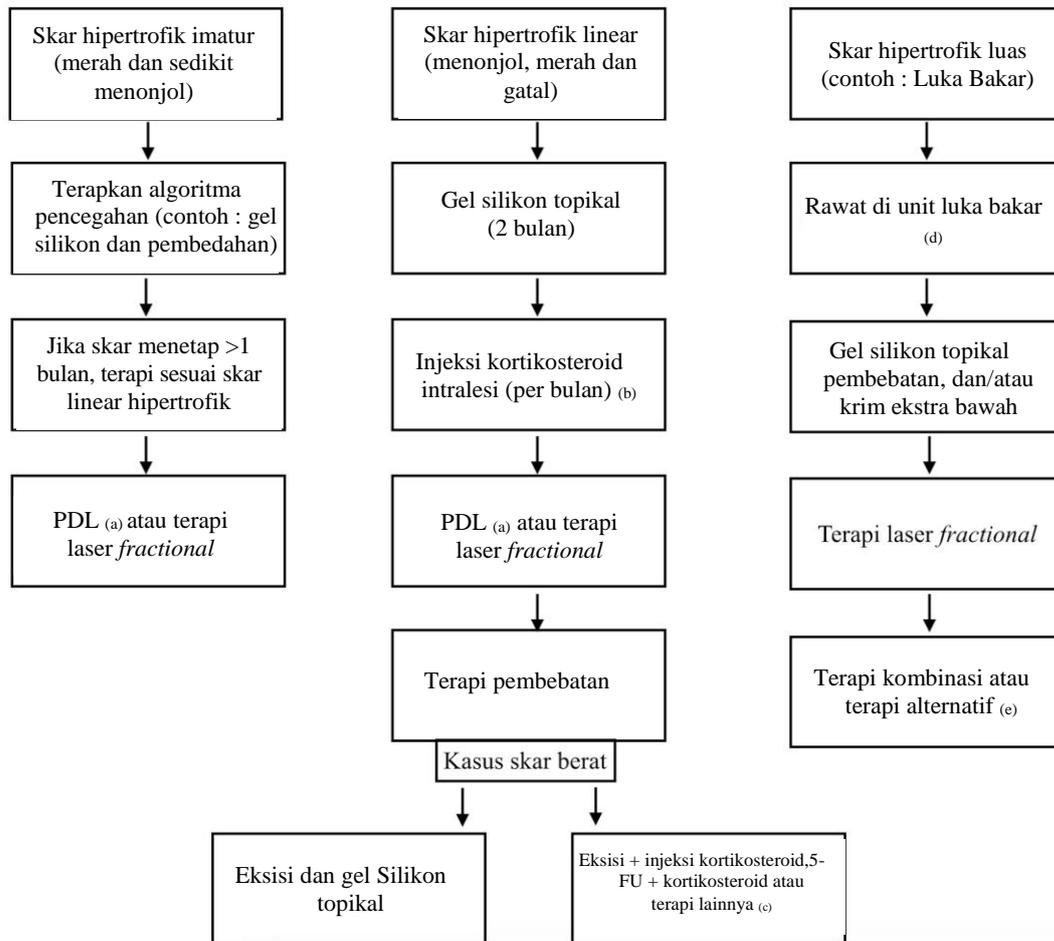
Sebuah laporan kasus mengenai keloid yang ditata laksana dengan laser CO₂ setiap lima hari dalam waktu tiga bulan dan dibantu dengan *occlusive pressure-dressing* menghasilkan kepuasan pasien sebanyak 100% dalam waktu 6-12 bulan *follow-up*.²² Pada studi terbaru, terjadi penurunan VSS mulai tiga bulan setelah tata laksana menggunakan metode ini. Kekurangan metode ini adalah efek samping berupa pigmentasi dan eritema yang bertahan cukup lama. Namun, Bhkar dkk. menemukan bahwa penggunaan laser ini tidak menghasilkan pengecilan yang signifikan (P=0.18)^{7,23}



Gambar 1. Kombinasi NdYAG dan PDL pada tipe kulit Fitzpatrick IV. (a) satu bulan setelah terapi. (b) satu bulan setelah terapi kedua (c) penilaian akhir (d) setengah bagian yang diterapi dan bagian lain yang belum diterapi.(21)

Selain laser CO₂, laser *fractional thermolysis* (FT) juga sering digunakan dalam tata laksana skar. FT bekerja dengan menghancurkan area-area kecil pada kulit dengan energi panas sehingga, terbentuk *microthermal zone*. Selanjutnya, terjadi perbaikan dan reepitelisasi kulit oleh sel punca epidermal.²⁴ Laser FT terbukti menyebabkan gangguan pada prokolagen tipe I dan III, matriks metalloproteinase (MMP)-1, TGF- β dan ekspresi miRNA yang berperan pada pembentukan keloid.⁸ Pada studi yang dilakukan Levi dkk.⁸ menggunakan laser FT dengan tenaga sebesar 150 mJ menunjukkan angka kepuasan pasien sebesar 96,7%. Studi ini dilakukan dengan jarak minimum 1 bulan dengan sesi selanjutnya. Studi ini menunjukkan pengurangan ketebalan skar dan perbaikan *pliability* pada 94,6% pasien. Selain itu, sekitar 49% pasien melaporkan bahwa rasa gatal berkurang. Komplikasi yang sering terjadi adalah luka lepuh pascalaser dan rasa nyeri minimal yang menghilang pada 1-3 hari.⁸

Pada studi yang dilakukan Azzam dkk.,²⁵ pasien ditata laksana laser FT sebanyak empat sesi dengan jarak 6 minggu dan dilakukan pemeriksaan histopatologi serta imunohistokimia pada bulan pertama dan ketiga setelah sesi laser FT terakhir. Pada studi ini, angka VSS pasien keloid mengalami penurunan signifikan setelah tiga bulan 5,6 (simpang baku 2,0) dan enam bulan 5,7 (simpang baku 2,2) dibandingkan dengan kelompok yang tidak diterapi laser FT. Pemeriksaan histopatologis kulit pada bulan pertama pascalaser FT yang terakhir menunjukkan serabut kolagen yang lebih pendek. Pada pemeriksaan histopatologis kulit bulan ketiga pasca laser FT, menunjukkan jumlah serabut kolagen yang berkurang dan lebih teratur dengan infiltrasi sel radang dan vaskular yang sedikit. Pada pemeriksaan imunohistokimia ditemukan adanya peningkatan aktivitas MMP-9 yang umumnya sangat rendah pada keloid.²⁵



Bagan 1. Tata laksana keloid. ⁴

Menurut *The Updated International Clinical Recommendations on Scar Management Algorithm for Hypertrophic Scars*: (a) PDL adalah pilihan yang lebih unggul dibandingkan dengan laser ablatif *fractional*. (b) Dosis yang diberikan bervariasi berdasarkan bagian tubuh yang diterapi. (c) Injeksi bleomisin atau mitomisin C, terapi laser, dan *cryotherapy* pada kasus skar berat yang gagal diterapi oleh injeksi kortikosteroid intralesi, laser PDL, dan pembedahan. (d) Perawatan luka akut menempati peran penting dalam pencegahan keloid dan terapinya. (e) Untuk luka bakar, terapi tambahan yang dapat diberikan meliputi terapi konservatif, tindakan operatif, dan terapi laser. ⁴

SIMPULAN

Di antara berbagai modalitas dalam tata laksana keloid, PDL dan laser *fractional* berperan penting dalam tata laksana keloid dan skar hipertrofi yang persisten

terhadap penggunaan gel silikon dan/atau injeksi kortikosteroid intralesi. PDL dan laser *fractional* mereduksi keloid umumnya dalam waktu tiga bulan. Hal ini menunjukkan bahwa terapi laser dapat mereduksi keloid dalam waktu yang cukup singkat dengan efek samping minimal. Dibutuhkan penelitian lebih lanjut dengan skala yang besar untuk menggambarkan hasil terapi secara lebih baik.

DAFTAR PUSTAKA

1. Monstrey S, Middelkoop E, Vranckx JJ, Bassetto F, Ziegler UE, Meaume S, dkk. Updated scar management practical guidelines: non-invasive and invasive measures. *J Plast Reconstr Aesthetic Surg*. 2014;67(8):1017–25.
2. Trace AP, Enos CW, Mantel A, Harvey VM. Keloids and hypertrophic scars: a spectrum of clinical challenges. *Am J Clin Dermatol*. 2016;17(3):201–23.
3. Sorg H, Tilkorn DJ, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin wound healing: an update on the current knowledge and concepts. *Eur Surg Res*. 2017;58(1–2):81–94.

4. Del Toro D, Dedhia R, Tollefson TT. Advances in scar management. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;24(4):322–9.
5. Al-Mohamady AE-SAE-H, Ibrahim SMA, Muhammad MM. Pulsed dye laser versus long-pulsed Nd:YAG laser in the treatment of hypertrophic scars and keloid: A comparative randomized split-scar trial. *J Cosmet Laser Ther*. 2016;18(4):208–12.
6. Omi T, Numano K. The role of the CO2 laser and fractional CO2 laser in dermatology. *Laser Ther [Internet]*. 2014;23(1):49–60. Available from: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/islsm/14-RE-01?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>
7. El-Zawahry BM, Sobhi RM, Bassiouny DA, Tabak SA. Ablative CO2 fractional resurfacing in treatment of thermal burn scars: An open-label controlled clinical and histopathological study. *J Cosmet Dermatol*. 2015;14(4):324–31.
8. Levi B, Ibrahim A, Mathews K, Wojcik B, Gomez J, Fagan S, dkk. The use of CO2 fractional photothermolysis for the treatment of burn scars. *J Burn Care Res*. 2014;106–14.
9. Gauglitz G, Korting H. Hypertrophic Scarring and Keloids: Pathomechanisms and Current and Emerging Treatment Strategies. *Mol Med [Internet]*. 2011;17(1-2):1. Available from: http://www.molmed.org/content/pdfstore/09_153_Gauglitz.pdf. Diunduh: 20 November 2018
10. Jumper N, Hodgkinson T, Paus R, Bayat A. Site-specific gene expression profiling as a novel strategy for unravelling keloid disease pathobiology. *PLoS ONE*. 2017;12:1–33.
11. Mari W, Alsabri SG, Tabal N, Younes S, Sherif A, Simman R. Novel insights on understanding of keloid scar: article review. *J Am Coll Clin Wound Spec [Internet]*. Elsevier Inc; 2015;7:1–7. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jccw.2016.10.001>. Diunduh: 19 November 2018
12. Rabello F, Souza C, Farina Jr J. Update on hypertrophic scar treatment. *Clinics (Sao Paulo)*. 2014;69:565–73. Available from: <http://clinics.org.br/article.php?id=1356>
13. Arno AI, Gauglitz GG, Barret JP, Jeschke MG. Up-to-date approach to manage keloids and hypertrophic scars: A useful guide. *Burns*. 2014;40:1255–66.
14. Finlay V, Burrows S, Kendell R, Berghuber A, Chong V, Tan J, dkk. Modified Vancouver Scar Scale score is linked with quality of life after burn. *Burns*. 2017;43:741–6.
15. McGoldrick RB, Theodorakopoulou E, Azzopardi EA, Murison M. Lasers and ancillary treatments for scar management Part 2: Keloid, hypertrophic, pigmented and acne scars. *Scars, Burn Heal [Internet]*. 2017;3:205951311668980. Available from: <http://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2059513116689805>. Diunduh: 5 Desember 2018.
16. Gladsjo JA, Jiang SIB. Treatment of surgical scars using a 595-nm pulsed dye laser using purpuric and nonpurpuric parameters: A comparative study. *Dermatol Surg*. 2014;40(2):118–26.
17. de las Alas JM, Siripunvarapon a H, Dofitas BL. Pulsed dye laser for the treatment of keloid and hypertrophic scars: a systematic review. *Expert Rev Med Devices*. 2012;9:641–50.
18. Koike S, Akaishi S, Nagashima Y, Dohi T, Hyakusoku H, Ogawa R. Nd. *Plast Reconstr Surg Glob Open [Internet]*. 2014;2(12):e272. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=01720096-201412000-00003>. Diunduh: 5 Desember 2018.
19. Chen XE, Liu J, Bin Jameel AA, Valeska M, Zhang JA, Xu Y, dkk. Combined effects of long-pulsed neodymium-yttrium-aluminum-garnet laser, diprospan and 5-fluorouracil in the treatment of keloid scars. *Exp Ther Med*. 2017;13:3607–12.
20. Heppt M V., Breuninger H, Reinholz M, Feller-Heppt G, Ruzicka T, Gauglitz GG. Current strategies in the treatment of scars and keloids. *Facial Plast Surg*. 2015;31:386–95.
21. Vas K, Gaál M, Varga E, Kovács R, Bende B, Kocsis Á, dkk. Effects of the combined PDL/Nd:YAG laser on surgical scars: vascularity and collagen changes evaluated by in vivo confocal microscopy. *Biomed Res Int*. 2014; article 204532;1-8.
22. Nicoletti G, De Francesco F, Mele CM, Cataldo C, Grella R, Brongo S, dkk. Clinical and histologic effects from CO2 laser treatment of keloids. *Lasers Med Sci*. 2013;28:957–64.
23. Behera B, Kumari R, Thappa DM, Malathi M. Therapeutic efficacy of intralesional steroid with carbon dioxide laser versus with cryotherapy in treatment of keloids. *Dermatologic Surg [Internet]*. 2016;42(10):1188–98. Available from: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00042728-201610000-00010>. Diunduh: 19 November 2018
24. Annabathula A, Sekar CS, Srinivas CR. Fractional Carbon Dioxide , Long Pulse Nd : YAG and Pulsed Dye Laser in the Management of Keloids. *J Cutan Aesthet Surg*. 2017; 10:76–80.
25. Azzam OA, Bassiouny DA, El-Hawary MS, El Maadawi ZM, Sobhi RM, El-Mesidy MS. Treatment of hypertrophic scars and keloids by fractional carbon dioxide laser: a clinical, histological, and immunohistochemical study. *Lasers Med Sci*. 2016;31:9–18.