

# **Literature Review: Patomekanisme, Penatalaksanaan, dan Prognosis pada Keloid**

**Della Lusnita Milioni<sup>1</sup>, Fairuz<sup>2</sup>, Mirna Marhami Iskandar<sup>3</sup>**

<sup>1</sup>Program Sarjana Pendidikan Dokter Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

<sup>2</sup>Bagian Patologi Anatomi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan Universitas Jambi

<sup>3</sup>Bagian Neurologi Fakultas Kedokteran dan Ilmu Kesehatan, Universitas Jambi

e-mail: [dhellalusnita@gmail.com](mailto:dhellalusnita@gmail.com)

## **ABSTRACT**

**Background:** Keloids are a benign fibroproliferative disorder characterized by abnormal collagen deposition in the wound. Keloid recurrence rates range from 20% to 100% depending on the various treatment modalities given. This is also complicated because the factors influencing keloid recurrence have not been determined and the pathophysiology is also unclear. Understanding the pathomechanism of keloid formation is very important in determining appropriate management, thereby reducing or preventing keloid formation or reducing its recurrence rate. **Objective:** This study aims to determine the pathomechanism, management, and prognosis of keloids based on a literature study.

**Method:** The method used in this research is the scoping review method. The literature sources used in this study are journals published on the internet that were searched through the search engines Google Scholar, Springer Link, ScienceDirect, CambridgeCore, and PubMed. **Conclusion:** There are increased levels of inflammatory cytokines in keloid scars compared to normal scars, combination therapy is better than monotherapy alone, and pathomechanism and management are factors that influence the prognosis in keloids.

**Keywords:** Keloids, pathomechanism, management, prognosis, recurrence

## **ABSTRAK**

**Latar Belakang:** Keloid adalah gangguan fibroproliferatif jinak yang ditandai dengan pengendapan kolagen abnormal pada luka. Tingkat rekurensi keloid berkisar antara 20% sampai 100% tergantung pada berbagai modalitas tatalaksana yang diberikan. Hal ini juga dipersulit karena faktor-faktor yang mempengaruhi rekurensi keloid belum ditentukan dan patofisiologinya masih belum jelas. Patomekanisme terbentuknya keloid sangat penting dalam menentukan tatalaksana yang tepat, sehingga dapat mengurangi atau mencegah terbentuknya keloid atau menurunkan rekurensinya.

**Tujuan:** Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui bagaimana patomekanisme, penatalaksanaan, dan prognosis dari keloid berdasarkan studi literatur. **Metode:** Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode *scoping review* dengan sumber literatur yang digunakan dalam penelitian ini adalah jurnal yang dipublikasi di internet yang ditelusuri melalui *search engine* Google scholar, Spinger Link, ScienceDirect, CambridgeCore, dan PubMed. **Kesimpulan:** Terdapat peningkatan kadar sitokin inflamasi pada bekas luka keloid dibandingkan dengan bekas luka normal, terapi kombinasi lebih baik dibandingkan dengan monoterapi saja, dan patomekanisme dan penatalaksanaan adalah faktor yang mempengaruhi prognosis pada keloid.

**Kata Kunci:** Keloid, patomekanisme, tatalaksana, prognosis, rekurensi

---

## PENDAHULUAN

Keloid adalah gangguan fibroproliferatif jinak yang ditandai dengan pengendapan kolagen abnormal pada luka. Keloid tumbuh di luar batas luka dan mungkin disebabkan karena cedera kulit atau bahkan spontan. Pembentukan keloid dipengaruhi oleh banyak faktor seperti lingkungan (proses inflamasi), topologi (tempat rawan keloid), dan faktor-faktor yang berhubungan dengan pasien (secara genetik).<sup>1,2</sup>

Prevalensi Keloid di seluruh dunia bervariasi berdasarkan etnis, misalnya, bervariasi dari 4,5% - 16% pada orang Afrika, Asia, dan Hispanik. Penyebarannya berkisar antara 0,09% di Inggris hingga 16% di Kongo. Di negara berpenghasilan tinggi, sekitar 11 juta pasien dengan keloid dilaporkan pada tahun 2000. Di negara berkembang terdapat 100 juta kasus setiap tahunnya dengan 55 juta kasus merupakan akibat dari pembedahan dan 25 juta kasus akibat trauma. Di Indonesia sendiri, pada penelitian di Poliklinik Kulit dan Kelamin RSUP. Prof. Dr. Kandou Manado pada periode Januari 2011-Desember 2015 didapatkan kasus keloid sebanyak 93 kasus (1,68%). Laki-laki dan perempuan memiliki risiko yang sama untuk terjadinya keloid, meskipun insidennya sedikit meningkat pada perempuan, kemungkinan disebabkan karena pada perempuan memiliki lebih banyak prosedur kosmetik seperti tindik telinga.<sup>3-5</sup>

Patogenesis keloid terutama disebabkan oleh penyembuhan luka yang

abnormal baik karena respon abnormal terhadap peradangan atau fase proliferasi yang berkepanjangan. Banyak teori tentang pembentukan keloid, yang paling disetujui adalah ketidakseimbangan antara sintesis kolagen dan degradasi bersamaan dengan proliferasi fibroblasts, apoptosis dan inhibisi. Namun masih belum ada konsensus yang menjelaskan apa sel utama yang memerankan peran penting pada pembentukan keloid.<sup>1,4</sup>

Peningkatan sintesis kolagen berhubungan dengan stimulasi fibroblasts keloid melalui mediator inflamasi terutama mengubah *Transforming Growth Factor*  $\beta$ -1 (TGF- $\beta$ 1). TGF- $\beta$ 1 isoforms seharusnya bertanggung jawab dalam peningkatan produksi kolagen oleh fibroblasts di bekas luka patologis. Karena TGF- $\beta$ 1 dan TGF- $\beta$ 2 terlalu ditekan, sebaliknya TGF- $\beta$ 3 kurang diekspresikan yang berakibat terangsangnya aktivitas fibroblast dan produksi kolagen matriks ekstraseluler. Peran lain dari TGF- $\beta$ 1 dalam pembentukan keloid adalah dengan meningkatkan inhibitor jaringan metalloproteinase (TIMP) dan menurunkan metalloproteinase matriks (MMP) yang merupakan mediator kunci yang bertanggung jawab atas degradasi matriks ekstraseluler.<sup>4,6,7</sup>

Pada individu yang memiliki predisposisi, sel-sel ini tampaknya menghasilkan sitokin dalam jumlah besar seperti interleukin-6, -17, dan TGF-1 dan -22, yang dapat merangsang fibroblasts

untuk mensintesis kolagen secara berlebihan. Selanjutnya, sintesis yang berlebihan pada fibroblasts akan menyebabkan pelepasan sitokin lainnya melalui parakrin dan akhirnya menghasilkan siklus ganas sintesis kolagen dan terjadi deposit kolagen, sesuai dengan karakteristik dari keloid.<sup>8,9</sup>

Tidak ada terapi tunggal untuk semua jenis keloid. Lokasi, ukuran, kedalaman lesi, usia pasien, dan respons terhadap riwayat terapi sebelumnya menentukan jenis terapi apa yang akan digunakan. Di Indonesia, terapi keloid yang paling dipilih adalah injeksi kortikosteroid dan terapi kombinasi, sedangkan operasi eksisi jarang dipilih karena tingkat rekurensinya yang tinggi. Namun, pada penelitian di Poliklinik Bedah Plastik di RSUD Dr. Soetomo pada periode Desember 2008-2009, terapi yang paling banyak dipilih adalah operasi eksisi. Sedangkan pada penelitian di Departement Dermatologi dan Veneologi RSUP Prof. Dr. R. D. Kandou, Manado, terapi yang paling banyak dipilih adalah injeksi kortikosteroid.<sup>8</sup>

## HASIL

Dari pencarian literatur yang dilakukan, berdasarkan sumber literatur didapatkan

## METODE

Penelitian ini menggunakan pendekatan studi literatur yang bertujuan untuk menganalisis secara komprehensif semua literatur yang relevan dengan topik atau variabel penelitian. Metode yang digunakan pada penelitian ini adalah metode *scoping review*. Sumber literatur yang digunakan dalam penelitian ini adalah jurnal yang dipublikasi di internet yang ditelusuri melalui *search engine Google scholar, Spinger Link, ScienceDirect, CambridgeCore, dan PubMed*. Penelusuran literatur menggunakan kata kunci: "Patomekanisme, Tatalaksana, dan Prognosis Keloid" untuk *search engine Google Scholar*, sedangkan untuk *search engine Spinger Link, ScienceDirect, CambridgeCore, dan PubMed* menggunakan kata kunci: ("pathomechanism" OR "pathophysiology" OR "pathogenesis") AND ("treatment" OR "management") AND ("prognosis" OR "recurrence" OR "progression") AND ("keloid"). Penelusuran literatur dilakukan sejak akhir bulan Mei 2022 hingga akhir bulan Agustus 2022.

hasil seperti pada tabel 1. Hasil pencarian artikel yang telah dilakukan, didapatkan 10 artikel yang dapat dilihat pada tabel 2.

**Tabel 1.** Hasil Temuan Literatur

Data Based	Temuan	Literatur Terpilih
<i>Google Scholar</i>	206	1
<i>Springer Link</i>	771	2
<i>ScienceDirect</i>	927	2
<i>CambridgeCore</i>	16	1
<i>PubMed</i>	1.330	4

JUMLAH	3.250	10
--------	-------	----

**Tabel 2.** Daftar Temuan Literatur

Pengarang-Tahun	Judul Jurnal	Nama Jurnal	Bahasa
Lucina Rodrigues da Cunha Colombo Tiveron, Isabela Rios da Silva, Marcos Vinicius da Silva, Alberto Borges Peixoto, Denise Bertulucci Rocha Rodrigues, Virmondes Rodrigues Jr. 2018.	<i>High in Situ MRNA Levels of IL-22, TFG-B, and ARG-1 in Keloid Scars</i> Doi: 10.1016/j.imbio.2018.08.010	<i>Journal of Immunobiology</i>	Inggris
Reham Mohamed, Abosaleh Abosaleh Elwadi, Reham Al-Gendi, Safa Al-Mohsen, Shabeer Wani, Ahmed Wafa. 2022	<i>The Outcome of Postoperative Radiation Therapy Following Plastic Surgical Resection of Recurrent Ear Keloid: a Single Institution Experience</i> Doi: 10.1186/s43046-022-00105-8	<i>Journal of The Egyptian National Cancer Institute</i>	Inggris
Weiqian Jiang, Lingli Guo, Huan Wu, Jun Ying, Zheng Yang, Baohua Wei, Feng Pan, Yan Han. 2020	<i>Use Smartphone for Imaging, Modelling, and Evaluation of Keloids</i> Doi: 10.1016/j.burns.2020.05.026	<i>Journal of The International Society for Burn Injuries</i>	Inggris
Fathia M. Khattab, MD., Mai A. Samir, MD. 2019	<i>Correlation Between Serum IL-37 Levels with Keloid Severity</i> Doi: 10.1111/jocd.13290	<i>Journal of Cosmetic Dermatology</i>	Inggris
Song Ke-Xin, Liu Shu, Zhang Ming-zi, Liang Wei-zhong, Liu Hao, Dong Xin-hang, Wang You-bin, Wang Xiao-jun. 2018	<i>Hyperbaric Oxygen Therapy Improves the Effect of Keloid Surgery and Radiotherapy by Reducing the Reccurence Rate</i> Doi: 10.1631/jzus.B1800132	<i>Journal of Zhejiang University Science B (Biomedicine &amp; Biotechnology)</i>	Inggris
Lee Young In, MD., Kim Jihee, MD., Yang Chae Eun, MD., Hong Jong Won, MD, PhD., Lee Won Jai, MD, PhD., Lee Ju Hee, MD., PhD. 2019	<i>Combined Therapeutic Strategies for Keloid Treatment</i> Doi: 10.1097/DSS.0000000000001695	<i>American Society for Dermatologic Surgery</i>	Inggris
Grace C. Limandjaja, Leonarda J. van den Broek, Taco Waajiman, Melanie Breetveld, Stan Monstrey, Rik J. Scheper, Frank B. Niessen, Susan Gibbs. 2018	<i>Reconstructed Human Keloid Models Show Heterogeneity within Keloids Scars</i> Doi: 10.1007/s0040 3-018-1873-1	<i>Archives of Dermatological Research</i>	Inggris
Archit Aggarwal, MBBS., Banavase C. Ravikumar, MBBS, MD., K. Nirvanappa Vinay, MBBS, MD., Sonia Raghukumar, MBBS., D. P. Yashovardhana, MBBS. 2018	<i>A Comparative Study of Various Modalities in the Treatment of Keloids</i> Doi: 10.1111/ijd.14069	<i>International Journal of Dermatology</i>	Inggris
X.J. Zhu, W.Z. Li, H. Li, C.Q. Fu, J. Liu. 2017	<i>Association of Interleukin-6 Gene Polymorphisms and Circulating Levels with Keloids Scar in a Chinese Han Population</i> Doi: 10.4238/gmr16029110	<i>Genetics and Molecular Research</i>	Inggris
Misbah Ahmad, Habib Ahmad, Muhammad Rauf Khattak, Kamran Ali Shah, Nabila Javed, Syed Jawad Ali Shah, Wajeaha Shaheen, Kehkashan Mansoor. 2017	<i>Postoperative Single Versus Multiple Fractions High-Dose Rate Iridium-192 Surface Mould Brachytherapy for Keloid Treatment: A Comparative Study</i> Doi:10.1017/S1460396917000395	<i>Journal of Radiotherapy in Practice</i>	Inggris

## PEMBAHASAN

Pada 10 artikel yang didapatkan, metode penelitian yang dianalisis merupakan metode penelitian komparatif dengan metode *case control* dan *cross-sectional*. Tempat penelitian dilakukan di berbagai negara di dunia, misalnya Brazil, Mesir, China, Pakistan, Korea, Belanda, dan India.

### Patomekanisme Pada Pasien Keloid

Berdasarkan hasil analisis dari 4 literatur yang ditemukan, terdapat peningkatan kadar sitokin inflamasi pada bekas luka keloid dibandingkan dengan bekas luka normal. Luciana, dkk, menyatakan bahwa ekspresi TGF- $\beta$ , IL-22, dan ARG-1 secara signifikan lebih besar kadarnya pada pasien dengan keloid dibandingkan dengan pasien dengan bekas luka normal. Sesuai dengan literatur, TNF- $\alpha$  mengatur proliferasi dan diferensiasi sel fibroblast, hal ini memainkan peran penting dalam patogenesis bekas luka hiperproliferatif. Begitu pula dengan pensinyalan IL-22 yang aktif dalam fibroblast, proses fisiologis ini dapat menjadi patogen jika produksi matriks fibroblast yang berlebihan sehingga dapat menghancurkan jaringan normal dan mengganggu fungsi organ dengan menyebabkan terbentuknya bekas luka patologis. Serta ARG-1 yang mengatur sintesis prolin asam amino, yang diperlukan untuk produksi kolagen. Apabila produksi kolagen meningkat, maka ARG-1 juga ikut meningkat.<sup>9</sup>

Hasil penelitian dari Fathia menunjukkan bahwa korelasi negatif ditemukan antara serum IL-33 dan tingkat keparahan keloid. Korelasi negatif ini menunjukkan bahwa semakin rendah kadar serum IL-37, maka semakin tinggi tingkat keparahan pada keloid. Hal ini disebabkan karena IL-37 merupakan salah satu jenis sitokin IL-1, yang dikenal sebagai mediator anti-inflamasi. IL-37 terlibat dalam loop umpan balik negatif untuk mengontrol peradangan berlebih, di mana IL-37 diinduksi oleh TNF- $\alpha$  atau TLR yang menghasilkan penekanan pada TNF- $\alpha$  dan inhibisi pelepasan sitokin proinflamasi. Hal ini terbukti mengurangi ekspresi IL-6, IL-1  $\beta$ , TNF- $\alpha$ , dan IL-17, sitokin inflamasi pada keloid.<sup>10</sup>

Hasil penelitian Grace menyatakan bahwa hanya ada sedikit jumlah alpha-SMA pada kulit normal, sNskin, dan P-Kscar. Tetapi kadar alpha-SMA positif jelas ada di Cs-Kscar dan khususnya Cd-Kscar. Sekresi HGF menurun secara signifikan pada Cd-Kscar dibandingkan dengan Nskin. Tidak ada perbedaan yang signifikan antara model keloid yang berbeda, sNskin dan Nskin diamati untuk sitokin inflamasi lainnya: CCL20, CCL27, CXCL8, IL-6, IL-18, CXCL1, CCL2 dan CCL5.<sup>11</sup>

Zhu menyatakan bahwa polimorfisme gen IL-6 berkaitan dengan pembentukan bekas luka keloid. Pada penelitian ini ditemukan bahwa genotipe IL-6 -572 GG dikaitkan dengan peningkatan risiko keloid

secara signifikan. Dan terjadi peningkatan yang nyata pada kadar serum IL-6 pada pasien keloid dengan genotipe GG jika dibandingkan dengan pasien keloid yang memiliki genotipe CC. Hal ini menunjukkan bahwa faktor genetik memainkan peran penting dalam terjadinya keloid.<sup>12</sup>

### **Penatalaksanaan Pada Pasien Keloid**

Berdasarkan hasil analisis dari 6 literatur, terdapat berbagai pendekatan untuk pengobatan pada keloid. Pada penelitian Reham, pendekatan dengan radioterapi setelah eksisi bedah membuktikan bahwa pendekatan ini merupakan pendekatan yang efektif untuk pengobatan keloid telinga yang berulang. Pendekatan ini sudah dilakukan selama 15 tahun terakhir oleh peneliti, dengan 49 kasus bebas dari kekambuhan lokal dengan tingkat rekurensi bebas 2 tahun. Jenis terapi orthovoltage menunjukkan sedikit lebih baik dibandingkan terapi dengan berkas elektron.<sup>13</sup>

Pada penelitian Weiqian, pencitraan smartphone memungkinkan evaluasi keloid dengan nyaman dan dapat memfasilitasi tindakan lanjut jarak jauh dan berjangka panjang dengan pembuatan model keloid 3D untuk memperoleh data volume, diameter terpanjang, ketebalan yang akurat melalui gambar 2D multi-arah. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kedua data yang dihasilkan sangat mirip dan konsisten.<sup>14</sup>

Pada penelitian Ke-xin, HBOT secara efektif mengurangi tingkat kekambuhan

pada keloid setelah eksisi bedah dan radioterapi dengan mengurangi reaksi inflamasi dan menghilangkan hipoksia jaringan selama penyembuhan luka. Berdasarkan hasil penelitian imunohistokimia, ekspresi faktor inflamasi yang terdeteksi (IL-6, HIF-1 alpha, TNF-alpha, NF-kB, dan VEGF) lebih rendah pada kelompok pasien keloid daripada kelompok pasien kontrol. Hasil ini menunjukkan bahwa HBOT menekan reaksi peradangan terkait dengan pemulihan sayatan keloid setelah operasi. Perfusi jaringan pada kelompok keloid lebih rendah dibandingkan dengan kelompok kontrol, hal ini menunjukkan bahwa HBOT meningkatkan kandungan oksigen, tetapi menurunkan perfusi darah pada jaringan keloid. Efek ini dapat mempengaruhi ekspresi HIF-1 alphas, sehingga mengurangi rekurensi pada keloid. Tingkat rekurensi keseluruhan adalah 5,97%, yang lebih rendah dari eksisi bedah dan radioterapi, dimana tingkat rekurensinya adalah 14,15%. HBOT juga lebih ekonomis, yang membuatnya lebih mungkin diterima oleh pasien.<sup>15</sup>

Pendekatan tatalaksana yang dilakukan pada penelitian Young adalah terapi kombinasi menggunakan laser fraksional, krioterapi, dan kortikosteroid intralesional. Hasil penelitian menunjukkan bahwa terapi kombinasi menggunakan laser fraksional, cryotherapy, dan injeksi TA intralesional berpotensi lebih aman dan efektif dengan onset respon yang lebih

cepat bila dibandingkan dengan monoterapi. Dua puluh pasien dari 35 pasien melanjutkan tindak lanjut selama 12 bulan setelah penghentian terapi kombinasi. Hasilnya hanya satu pasien dari 20 pasien (5%) yang melaporkan kekambuhan lesi keloid dalam 12 bulan. Dan tidak ada efek samping yang signifikan selama periode tindak lanjut.<sup>16</sup>

Archit menyatakan bahwa kombinasi triamcinolone acetonide intralesional dengan hyaluronidase lebih baik daripada kombinasi terapi lainnya pada penelitian ini dari segi keamanan dan efek samping yang paling sedikit. 11 dari 16 pasien (68,75%) mengalami kesembuhan sempurna. Kombinasi ini memiliki efektivitas untuk menurunkan skor VSS dan ketebalan keloid tetapi dengan efek samping yang lebih sedikit dengan 18,75% pasien mengalami atrofi.<sup>17</sup>

Pada penelitian Misbah, terapi yang digunakan adalah brachytherapy HDR iridium-192 pasca operasi keloid. Hasil penelitian menunjukkan bahwa regimen dosis 10 Gy (BED10=20 Gy) dalam satu fraksi memiliki hasil yang sebanding dengan regimen dosis 15 Gy dalam tiga fraksi atau 18 Gy dalam tiga fraksi. Oleh karena itu, regimen dosis 10 Gy dalam satu fraksi dianggap sebagai regimen dosis yang paling nyaman dan hemat biaya untuk perawatan bekas luka keloid dengan tingkat keberhasilan 89,5% dan tingkat rekurensi 10,5%. Apabila menggunakan regimen dosis dengan nilai

BED10 yang tinggi, tingkat keberhasilannya memang meningkat, tetapi kemungkinan meningkatnya terjadinya keganasan akibat radiasi juga ikut naik, meskipun hanya 5 kasus keganasan yang dilaporkan akibat radiasi.<sup>18</sup>

### **Prognosis Pada Pasien Keloid**

Berdasarkan hasil analisis dari 3 litelatur, Faktor yang mempengaruhi prognosis pada keloid dapat dilihat dari faktor yang mempengaruhi patomekanisme keloid seperti pada penelitian Fathia yang sudah dijelaskan sebelumnya bahwa semakin rendah kadar serum IL-37, maka semakin tinggi tingkat keparahan pada keloid. Selain itu, faktor prognosis seperti ukuran keloid dan dosis pengobatan pada tingkat rekurensi seperti yang dinyatakan pada litelatur 2 bahwa keloid dengan ukuran >2 cm memerlukan dosis radiasi yang lebih tinggi untuk menurunkan tingkat rekurensi. Operasi eksisi yang diikuti oleh PORT membuktikan bahwa pendekatan ini merupakan pendekatan yang efektif untuk pengobatan keloid telinga yang berulang. Pengobatan radiasi menargetkan fibroblast yang belum matang, yang relatif radiosensitif dibandingkan dengan fibroblast normal dengan menekan proliferasi fibroblast sehingga dapat menghambat terjadinya sintesis kolagen.<sup>14</sup>

Pada penelitian Ke-xin, hipoksia menjadi faktor yang mempengaruhi tingkat rekurensi pada keloid. Dikarenakan,

hipoksia dapat menginduksi peradangan melalui HIF-1 alpha. Kadar HIF-1 alpha secara konsisten lebih tinggi pada jaringan keloid yang baru dibiopsi daripada jaringan di batas kulit normal, hal ini memberikan bukti langsung keadaan hipoksia lokal pada keloid.<sup>15</sup>

## KESIMPULAN

Terdapat peningkatan kadar sitokin inflamasi pada bekas luka keloid dibandingkan dengan bekas luka normal,

seperti TGF-B, IL-6, IL-22, IL-37, ARG-1, dan alpha-SMA. Terapi kombinasi lebih baik dibandingkan dengan monoterapi saja. Terapi kombinasi yang paling banyak digunakan dan efektif adalah eksisi bedah, injeksi kortikosteroid intralesional menggunakan triamcinolone acetonide, dan radioterapi. Prognosis pada keloid pada umumnya baik, namun banyak faktor yang mempengaruhi tergantung dengan modalitas tatalaksana yang diberikan dan faktor risiko pada pasien itu sendiri.

## REFERENSI

1. Nangole FW, Agak GW. Keloid pathophysiology: fibroblast or inflammatory disorders?: *Pathophysiology of Keloids*. Vol. 22, *JPRAS Open*. Elsevier Ltd; 2019. p. 44–54.
2. David Jansen JAM. Keloids. *Medscape*. 2021;1–11.
3. Huang C, Ogawa R. Keloidal pathophysiology: Current notions. *Scars, Burn Heal*. 2021;7:205951312098032.
4. Elazhary E, Abd Al-Salam F, Abd El-Hafiz H, Maghraby H. Updates on keloid scar pathogenesis, assessment and treatment modalities. *J Recent Adv Med*. 2022;3(1):75–86.
5. Jannah AR, Listyawan MY, Perdanakusuma DS. Epidemiologi Keloid di RSUD. Dr. Soetomo Surabaya Periode 2017-2018. *J Kesehat Soetomo*. 2021;8(2):79–84.
6. Sinto L. Scar Hipertrofik dan Keloid: Patofisiologi dan Penatalaksanaan. *Cermin Dunia Kedokt*. 2018;45(1):29–32.
7. Kiritsi D, Nyström A. The role of TGFβ in wound healing pathologies. Vol. 172, *Mechanisms of Ageing and Development*. Elsevier Ireland Ltd; 2018. p. 51–8.
8. Widyatama RA, Irwanto I, Susanti D. Infant Development under 6 Months Old in a Family with Smoking Habit. *JUXTA J Ilm Mhs Kedokt Univ Airlangga*. 2021;12(2):77.
9. da Cunha Colombo Tiveron LR, da Silva IR, da Silva MV, Peixoto AB, Rodrigues DBR, Rodrigues V. High in situ mRNA levels of IL-22, TFG-β, and ARG-1 in keloid scars. *Immunobiology*. 2018;223(12):812–7.
10. Khattab FM, Samir MA. Correlation between serum IL 37 levels with keloid severity. *J Cosmet Dermatol*. 2020;19(9):2428–31.
11. Limandjaja GC, van den Broek LJ, Waaijman T, Breetveld M, Monstrey S, Scheper RJ, et al. Reconstructed human keloid models show heterogeneity within keloid scars. *Arch Dermatol Res*. 2018;310(10):815–26.
12. Zhu XJ, Li WZ, Li H, Fu CQ, Liu J. Association of interleukin-6 gene polymorphisms and circulating levels with keloid scars in a Chinese han population. *Genet Mol Res*. 2017;16(2):1–8.
13. Mohamed R, Elawadi AA, Al-Gendi R, Al-Mohsen S, Wani S, Wafa A. The outcome of postoperative radiation therapy following plastic surgical resection of recurrent ear keloid: a single institution experience. *J Egypt Natl Canc Inst*. 2022;34(1):0–8.
14. Jiang WQ, Guo LL, Wu H, Ying J, Yang Z, Wei BH, et al. Use of a smartphone for imaging, modelling, and evaluation of keloids. *Burns*. 2020;46(8):1896–902.
15. Song K xin, Liu S, Zhang M zi, Liang W zhong, Liu H, Dong X hang, et al. Hyperbaric oxygen therapy improves the effect of keloid surgery and radiotherapy by reducing the recurrence rate. *J Zhejiang Univ Sci B*. 2018;19(11):853–62.
16. Lee YI, Kim J, Yang CE, Hong JW, Lee WJ, Lee JH. Combined Therapeutic Strategies for Keloid Treatment. *Dermatologic Surg*. 2019;45(6):802–10.
17. Aggarwal A, Ravikumar BC, Vinay KN, Raghukumar S, Yashovardhana DP. A comparative study of various modalities in the treatment of keloids. *Int J Dermatol*. 2018;57(10):1192–200.
18. Ahmad M, Ahmad H, Khattak MR, Shah KA, Javed N, Shah SJA, et al. Postoperative single versus multiple fractions high-dose rate iridium-192 surface mould brachytherapy for keloid treatment: A comparative study. *J Radiother Pract*. 2018;17(1):60–5.