



**EFEKTIVITAS INJEKSI ASAM HIALURONAT SEBAGAI
SKIN BOOSTER DALAM PEREMAJAAN KULIT
Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis: Kajian Hidrasi dan
Elastisitas Kulit**

Ratih Anindita Rahajeng Ripyono

NIM: 22040718310002

**PROGRAM PENDIDIKAN DOKTER SPESIALIS I
BAGIAN/KSM DERMATOLOGI DAN VENEREOLOGI
FAKULTAS KEDOKTERAN UNIVERSITAS DIPONEGORO
RSUP Dr. KARIADI SEMARANG**

2023

**EFEKTIVITAS INJEKSI ASAM HIALURONAT SEBAGAI
SKIN BOOSTER DALAM PEREMAJAAN KULIT
Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis: Kajian Hidrasi dan
Elastisitas Kulit**

Tesis

**Untuk Memperoleh Gelar Dokter Spesialis
Dalam Program Pendidikan Dokter Spesialis I
Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi
Semarang**

Oleh:

Ratih Anindita Rahajeng Ripyono

NIM: 22040718310002

**EFEKTIVITAS INJEKSI ASAM HIALURONAT SEBAGAI
SKIN BOOSTER DALAM PEREMAJAAN KULIT**
**Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis: Kajian Hidrasi dan Elastisitas
kulit**

Disusun oleh:

Ratih Anindita Rahajeng Ripyono
NIM: 22040718310002

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji Karya Ilmiah Bagian/KSM Dermatologi dan
Venereologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/ RSUP Dr. Kariadi Semarang
pada tanggal 14 Maret 2023 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Asih Budiastuti, Sp.KK(K)
FINS DV, FAADV
NIP. 19600407 198703 2 001

DR. Dr. Puguh Riyanto, Sp.KK(K),
FINS DV, FAADV
NIP. 19701216 200812 1 001

Mengetahui,

Kepala Program Studi Dermatologi dan Venereologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

Dr. Widyawati, Sp.KK, FINS DV
NIP. 19841117 201012 2 006

UCAPAN TERIMA KASIH

Segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT, atas berkat dan rahmat-Nya sehingga penulis dapat memperoleh kesempatan dan kemampuan untuk menyelesaikan karya ilmiah akhir ini dengan judul:

EFEKTIVITAS INJEKSI ASAM HIALURONAT SEBAGAI *SKIN BOOSTER* DALAM PEREMAJAAN KULIT

Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis: Kajian Hidrasi dan Elastisitas kulit

sebagai salah satu syarat kelulusan bagi peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I dalam bidang studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang.

Pada kesempatan ini, penulis juga mengucapkan terima kasih yang tak terhingga kepada Yang Terhormat:

1. **Dekan Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro**, atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan spesialis di Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang
2. **Direktur Rumah Sakit Umum Pusat Dr. Kariadi Semarang**, atas izin dan kesempatan yang diberikan kepada penulis untuk menyelesaikan pendidikan spesialis di Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

3. **Ketua Bagian Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro Semarang, Dr. Buwono Puruhito, Sp.KK, FINS DV**, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasehat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
4. **Ketua KSM Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi Semarang, Dr. Holy Ametati, Sp.KK, FINS DV, FAADV**, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasehat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
5. **Ketua Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro, Dr. Widyawati, Sp.KK, FINS DV**, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasehat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
6. **Dr. Asih Budiastuti, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai pembimbing pertama yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasehat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
7. **DR. Dr. Puguh Riyanto, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai pembimbing kedua yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasehat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

8. **Dr. Diah Adriani Malik, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai penguji pertama yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasehat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
9. **Dr. Retno Indar Widayati, M.Si, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai penguji kedua yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasehat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
10. **Dr. Muslimin, Sp.KK(K), FINS DV, FAADV**, sebagai penguji ketiga yang telah memberikan petunjuk, arahan, masukan dan koreksi yang berharga untuk kesempurnaan karya ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasehat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
11. **DR. Dr. Suhartono, M.Kes**, sebagai konsultan statistik dan metodologi penelitian yang telah membantu dan memberikan bimbingan serta petunjuk dalam penyusunan usulan penelitian dan pengolahan data karya ilmiah akhir ini.
12. **Staf pengajar Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr Kariadi Semarang, Dr. S. Buditjahjono, SpKK(K) (alm), Prof. Dr. Kabulrachman, SpKK(K), Dr. Sugastiasri Sumaryo, SpKK(K), Dr. Paulus Yogyartono, SpKK(K) (alm), Dr. E. S. Indrayanti, SpKK(K), Dr. Soejoto, SpKK(K), PAK, Dr. Subakir, SpMK(K), SpKK(K), Prof. DR. Dr. Prasetyowati Subchan, SpKK(K), Dr. Irma Binarso, SpKK(K), MARS, Dr. T. M. Sri Redjeki S, SpKK(K), MSi.Med, Dr. R. Sri Djoko Susanto, SpKK(K), Dr. Lewie**

Suryaatmadja, SpKK(K), Dr. Khunadi Hubaya, SpKK(K), Dr. Meilien Himbawani, SpKK(K), MSi.Med, Dr. Dhiana Ernawati, SpKK(K), Dr. Widyastuti, SpKK, Dr. Y. F. Rahmat Sugianto, SpKK, Dr. Novi Kusumaningrum, SpKK, PhD, DR. Dr. Renni Yuniati, SpKK, Dr. Radityastuti, SpKK, Dr. Galih Sari Damayanti, SpKK, DR. Dr. Liza Afriliana, SpKK, Dr. Dhega Anindita, Sp.KK, dan Dr. Aria Hendra Kusuma, SpKK, yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

- 13. Orang tua tercinta, Papa Drs. Ripyono, M.Si, Mama Winarni, SH, Ayah Drs. Badarudin, MM, CGCAE, dan Ibu Yanti Mala,** yang senantiasa mendoakan, mengarahkan, memberikan semangat, dorongan dan nasehat yang berharga hingga penulis dapat mencapai kehidupan seperti saat sekarang.
- 14. Suami tercinta, Dr. Ayyubi Sarabayan Pazka,** yang senantiasa mendoakan dan memberikan dukungan yang menjadi sumber semangat penulis dalam menyelesaikan pendidikan dokter spesialis.
- 15. Saudara-saudara tercinta, M. Iqbal Sarabayan, S.STP, Arselly Yuniswari, SIP, Dr. Khoirunnisa Sarabayan Pazka, dan Septi Fadhilah Sarabayan Pazka, S.Ked,** yang telah memberikan kasih sayang, doa, semangat dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan spesialis
- 16. Sahabat-sahabat penulis, Marissa Gondo Suwito, Stephanie Nathania, Elva Kadarhadi, M. Zuldani Karami, Diah Shinta Kartikasari, Rika Harditawati, Lintang Desi Ariyanti Putri, Fitria Sartika, Cynthia Oktarisza, Ahmad Suheyri Nasution, M. Aidil Jasmi, Novy Oktaviana, Nur Camelia, Hayra Diah Avianggi,**

Eunice Gunawan, Elin Herlina dan Lydia Kurniasari, yang telah menjadi keluarga, teman diskusi, dan teman dalam suka-duka menyelesaikan setiap tugas, ujian, karya ilmiah akhir, sehingga perjalanan pendidikan dokter spesialis ini penuh hal yang menyenangkan dan indah untuk dikenang.

17. **Seluruh teman sejawat peserta Program Pendidikan Dokter Spesialis I Program Studi Dermatologi dan Venereologi Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang**, yang telah memberikan dukungan, motivasi, dan kerja sama selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
18. **Mbak Yanti, Mbak Umi, Mbak Ida, dan Mbak Nana**, atas semua bantuan, kerja sama, dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
19. **Bu Endang Poncowati, Bu Siti Jumronah, dan Wuryanto, perawat dan petugas administrasi poli Kulit dan Kelamin RSUP Dr. Kariadi, Semarang**, yang telah membantu dan bekerja sama selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
20. **Penulis artikel yang diikutsertakan dalam penelitian ini**, yang telah memberikan kontribusi dalam memberikan data dan bahan penelitian.
21. Semua pihak yang tidak dapat penulis sebutkan satu per satu, atas segala bantuan, dukungan dan kerja sama selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

Semoga Allah SWT senantiasa melimpahkan berkat dan rahmat-Nya atas keikhlasan dan budi baik semua pihak yang telah membantu dan mendukung penulis dalam menyelesaikan Pendidikan Dokter Spesialis Dermatologi dan Venereologi.

Semoga karya ilmiah ini dapat bermanfaat bagi perkembangan ilmu pengetahuan serta bagi pelayanan kesehatan dalam bidang dermatologi dan venereologi. Segala kritik dan saran yang membangun akan senantiasa penulis terima dengan hati dan tangan terbuka.

Semarang, Maret 2023

Ratih Anindita Rahajeng Ripyono

ABSTRAK

EFEKTIVITAS INJEKSI ASAM HIALURONAT SEBAGAI *SKIN BOOSTER* DALAM PEREMAJAAN KULIT Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis: Kajian Hidrasi dan Elastisitas kulit

Ratih Anindita Rahajeng Ripyono, Asih Budiastuti, Puguh Riyanto
Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas
Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang

Latar Belakang: Peremajaan kulit merupakan tindakan untuk memulihkan atau memelihara kondisi kulit yang mengalami tanda-tanda penuaan untuk kembali seperti kulit pada usia remaja dan dalam kondisi sehat. Penampilan muda dapat memberikan pengaruh positif dalam perilaku sosial dan status reproduktif manusia. Modalitas terapi yang bermanfaat untuk memperbaiki hidrasi dan elastisitas kulit dalam peremajaan kulit sampai saat ini belum memuaskan, sehingga sekarang hadir injeksi *skin booster* dengan asam hialuronat yang merupakan metode baru dalam peremajaan kulit. Asam hialuronat merupakan salah satu bahan yang sangat penting dalam peningkatan penampilan kulit dimana meningkatkan hidrasi dan elastisitas kulit. *Skin booster* asam hialuronat merupakan prosedur yang efektif untuk meremajakan kulit melalui injeksi intradermal karena sifat hidrofilik.

Tujuan: Membuktikan efektivitas injeksi asam hialuronat sebagai *skin booster* dalam peremajaan kulit

Metode: Hasil pencarian *database* secara *online* di *Pubmed-MEDLINE*, *Scopus*, *ProQuest*, *EBSCOhost*, *Clinical Key*, *Springer Link*, *Cochrane Library*, *ClinicalTrials.gov*, and *hand searching* dari perpustakaan di Indonesia didapatkan 4 artikel yang diikutsertakan dalam analisis kualitatif dan analisis kuantitatif (n=188).

Hasil: Meta-analisis efektivitas injeksi asam hialuronat *skin booster* dalam parameter kadar hidrasi kulit menunjukkan nilai *standardized mean difference* gabungan sebesar -0,592 (95% CI antara -0,944 sampai -0,241 dengan nilai $p=0.001$). Hasil ini menunjukkan bahwa secara keseluruhan pemberian injeksi asam hialuronat dianggap lebih baik secara bermakna dibandingkan kontrol untuk meningkatkan kadar hidrasi kulit dalam peremajaan kulit. Meta-analisis efektivitas injeksi asam hialuronat *skin booster* dalam parameter derajat elastisitas kulit menunjukkan nilai *standardized mean difference* gabungan sebesar -0,693 (95% CI antara -0,996 sampai -0,391 dengan nilai $p=0.000$). Hasil ini menunjukkan bahwa secara keseluruhan pemberian injeksi asam hialuronat dianggap lebih baik secara bermakna dibandingkan kontrol untuk meningkatkan derajat elastisitas kulit dalam peremajaan kulit.

Kesimpulan: Sistematis review dan meta-analisis menunjukkan bahwa injeksi asam hialuronat efektif untuk meningkatkan kadar hidrasi kulit dan derajat elastisitas dalam peremajaan kulit

Kata kunci: Injeksi asam hialuronat, *skin booster*, peremajaan kulit

ABSTRACT

THE EFFECTIVENESS OF HYALURONIC ACID INJECTION AS SKIN BOOSTER IN SKIN REJUVENATION A Systematic Review and Meta-analysis: Assesment of skin hydration and skin elasticity

Ratih Anindita Rahajeng Ripyono, Asih Budiastuti, Puguh Riyanto

Department of Dermatovenereology, Faculty of Medicine, Diponegoro University,
Semarang

Background: Skin rejuvenation is an effort to rejuvenate or maintain aging skin conditions to return its condition to adolescence and a healthy appearance. Young-looking skin may positively influence an individual's social behavior and reproductive status. Therapeutic modalities for improving skin hydration and skin elasticity in skin rejuvenation has been unsatisfactory results, leading to the development of other options, including skin booster injection with hyaluronic acid, which is a new method in skin rejuvenation. Hyaluronic acid (HA) is widely known to improve skin appearance, leading to an increase in skin hydration and skin elasticity. Hyaluronic acid skin booster is an effective procedure for skin rejuvenation through intradermal injection because of its hydrophilic nature. The aim of this study was to assess the efficacy of hyaluronic acid injection as skin booster in skin rejuvenation.

Methods: Literature search was conducted through online databases including Pubmed-MEDLINE, Scopus, ProQuest, EBSCOhost, Clinical Key, Springer Link, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, and hand searching from libraries in Indonesia, resulting in 4 relevant articles included in this systematic review (n= 188 subjects). All of them were included for meta-analysis.

Results: Meta-analysis of effectiveness of hyaluronic acid injection as skin booster in level of skin hydration revealed standarized mean difference value of -0.592 (95% CI -0.944 to -0.241) with $p=0.001$. This demonstrated that overall administration of hyaluronic acid injection is considered significantly better in increasing skin hydration levels. Meta-analysis of effectiveness of hyaluronic acid injection as skin booster in degree of elasticity showed standarized mean difference value of -0.693 (95% CI -0.996 to -0.391) with $p=0.000$. This demonstrated that overall administration of hyaluronic acid injection is considered significantly better than control in increasing skin elasticity levels.

Conclusion: Systematic review and meta-analysis results suggested that hyaluronic acid injection is considered effective in increasing skin hydration level and skin elasticity in skin rejuvenation.

Keywords: hyaluronic acid injection, skin booster, skin rejuvenation

RINGKASAN

Peremajaan kulit merupakan tindakan untuk memulihkan atau memelihara kondisi kulit yang mengalami tanda-tanda penuaan untuk kembali seperti kulit pada usia remaja dan dalam kondisi sehat. Penuaan kulit meliputi perubahan struktur maupun fungsi yang terjadi melalui mekanisme intrinsik dan mekanisme ekstrinsik. Tujuh puluh delapan koma delapan persen penduduk yang berusia 60 tahun ke atas di daratan Cina menderita penyakit kulit.

Faktor-faktor internal yang mempengaruhi penuaan kulit, seperti genetik, ras, hormon dan metabolisme, usia, dan tipe kulit. Faktor-faktor eksternal yang mempengaruhi penuaan kulit meliputi, radiasi (radiasi *ultraviolet*, *visible light*, radiasi infra merah), diet dan nutrisi, faktor lingkungan, gaya hidup dan iklim.

Penatalaksanaan peremajaan kulit yang ada saat ini, meliputi terapi topikal (asam retinoat, asam askorbat, antioksidan (vitamin E), asam kojik, asam azaleat, asam hialuronat), peeling kimiawi, mikrodermabrasi, laser skin resurfacing, nonablative laser skin resurfacing, *intense pulse light*, *low-level laser (light) therapy*, *platelet rich plasma*, *microneedling*, *radiofrequency*, *filler*, *mesotherapy*, *botulinum toxin*, *growth factor* dan *stem cell*. Modalitas terapi yang bermanfaat untuk memperbaiki hidrasi dan elastisitas kulit dalam peremajaan kulit sampai saat ini belum memuaskan, sehingga sekarang hadir injeksi *skin booster* dengan asam hialuronat yang merupakan metode baru dalam peremajaan kulit.

Skin Booster adalah bahan biologis atau bioaktif yang membantu maupun mendorong kulit untuk meningkatkan atau memperbaiki fungsinya. Asam hialuronat termasuk bahan *skin booster* terbaik dengan partikel gel berukuran kecil yang paling sering digunakan dan merupakan utama dari matriks ekstraseluler kulit. *Skin Booster* asam hialuronat adalah asam hialuronat yang diinjeksikan secara intradermal dimana mendorong kulit untuk memperbaiki fungsinya, biasanya berhubungan dengan peremajaan kulit seperti memperbaiki hidrasi kulit dan meningkatkan elastisitas kulit.

Skin booster asam hialuronat dapat dilakukan pada bagian tubuh, khususnya wajah, termasuk daerah perioral, periorbita, bibir, leher dan *décolatage*, tangan dan kaki, serta siku

dan lutut. Indikasi-indikasi dari *skin booster* asam hialuronat, seperti kulit kusam, *crepey skin*, garis-garis halus, kerutan-kerutan halus, hilangnya kekencangan kulit, dan turgor kulit, kulit kering, kulit kasar, dan atrofi superfisial kulit. Gaya hidup pasien dan riwayat terapi merupakan perihwal penting untuk dipertimbangkan dalam *skin booster* untuk memberikan hasil yang optimal. *Skin booster* asam hialuronat mempunyai beberapa kontraindikasi, antara lain kehamilan, menyusui, infeksi aktif di lokasi injeksi, kecenderungan terjadi keloid, penyakit autoimun, keganasan, dan alergi terhadap asam hialuronat.

Injeksi asam hialuronat dapat dilakukan dengan teknik manual, menggunakan perangkat injektor *multineedle*, dan mesopen. Injeksi *skin booster* asam hialuronat menggunakan injektor *multineedle* mempunyai kelebihan dibandingkan teknik manual atau menggunakan mesopen, antara lain injektor *multineedle* dapat mengontrol kedalaman injeksi secara tepat, dosis asam hialuronat yang diberikan tepat, nyeri minimal, dan meminimalkan komplikasi seperti oedem, hematoma karena ada perangkat vakum.

Asam hialuronat yang diberikan secara injeksi intradermal menyerap air ke dalam matriks ekstraseluler, menyebabkan terjadi oedem, menciptakan volume, meningkatkan turgor kulit dan jaringan lubrikan sehingga menghasilkan hidrasi kulit, memperbaiki permukaan kulit dan kerutan halus. Dampak paska injeksi asam hialuronat yang terjadi berupa pengambilan air dari jaringan kulit disekitarnya, air yang ditahan oleh asam hialuronat akan dilepaskan kembali ketika mencapai keseimbangan hidrasi.

Hidrasi stratum korneum bergantung pada kecepatan air di lapisan bawah mencapai stratum korneum dan kecepatan air bergantung pada proses evaporasi dan kemampuan stratum korneum menyimpan air. Korneometer merupakan alat untuk menilai hidrasi kulit. Elastisitas kulit adalah kemampuan kulit untuk meregang, berkerut, bergerak dan kembali ke bentuk semula. Kutometer atau Reviscometer merupakan alat untuk menilai elastisitas kulit.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional meta-analitik, tinjauan sistematis dan meta-analisis. Penelitian diawali dengan mencari artikel yang sesuai pada *database* elektronik, yaitu *Pubmed-MEDLINE*, *Scopus*, *ProQuest*, *EBSCOhost*, *Clinical Key*, *Springer Link*, *Cochrane Library*, dan *ClinicalTrials.gov*. Sumber lainnya adalah jurnal dari hasil *hand searching*. Pencarian sumber informasi dilakukan sampai dengan analisis data. Istilah

Medical Subject Headings (MeSH) berikut digunakan di *PubMed-MEDLINE* dan *Cochrane library* untuk membuat tiga subkelompok kutipan (1) injeksi asam hialuronat; (2) *skin booster*; (3) peremajaan kulit. Tiga subkelompok digabungkan menggunakan istilah Boolean 'AND' untuk subkelompok (1), (2), dan (3) sehingga mendapatkan subkelompok kutipan yang relevan dengan pertanyaan penelitian. Istilah serupa digunakan untuk mencari di *database* lainnya. Pencarian literatur dilakukan berdasarkan diagram alur PRISMA 2009. Tiga peneliti melakukan pencarian literatur secara independen. Setiap ketidaksepakatan dalam memilih *paper* dan ekstraksi data diselesaikan dengan konsensus.

Penggunaan formulir ekstraksi data yang telah disiapkan, data diekstraksi secara independen oleh tiga peneliti. Formulir ini dibuat berdasarkan formulir pengumpulan data dari *Cochrane Library* yang dimodifikasi. Data yang dicatat adalah perlakuan pemberian injeksi asam hialuronat, tanpa pemberian injeksi asam hialuronat pada salah satu sisi wajah, pemberian plasebo, pemberian dosis tunggal HCC, serta kadar hidrasi dan derajat elastisitas kulit. Penilaian *quality of evidence* dilakukan dengan menggunakan *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE)*. Penilaian tinjauan sistematis dan meta-analisis perbedaan *weighted mean* antara kelompok perlakuan dan kontrol akan dianalisis dengan menggunakan *Comprehensive Meta Analysis Version 3.0*.

Pencarian dari *database* dan sumber lainnya ditemukan 4 artikel yang sesuai, yaitu:

1. Roh dkk, 2016 melakukan penelitian pada pasien yang berusia 25 tahun dengan total 24 pasien (6 laki-laki dan 18 perempuan; usia 37 ± 8 tahun, rentang 27-59 tahun). Kelompok injeksi asam hialuronat (n=24) mendapatkan terapi injeksi asam hialuronat menggunakan injektor khusus dengan *disposable, steril, 12,9x12,9-mm, five-pin multineedle injector, 31-gauge needles*. Kelompok kontrol (n=24) merupakan sisi pipi kiri yang tidak diberikan injeksi asam hialuronat. Area injeksi asam hialuronat yaitu sisi pipi kanan dengan dengan dosis 0,02 ml di setiap titik area injeksi Frekuensi injeksi asam hialuronat diberikan satu kali injeksi dan dilakukan pengamatan selama 12 minggu. Hasil penelitian menyatakan bahwa peningkatan signifikan nilai hidrasi dan nilai elastisitas kulit setelah

- pemberian injeksi asam hialuronat dibandingkan kelompok kontrol selama 12 minggu pengamatan.
2. Choi dkk, 2020 melakukan penelitian pada 60 wanita Korea yang berusia 19-60 tahun. Kelompok injeksi asam hialuronat (n=28) mendapatkan terapi injeksi asam hialuronat pada pipi menggunakan injektor intradermal otomatis yang dapat digunakan kombinasi dengan aplikator *multi-needle* yang terdiri dari 32 *gauge-microneedle*. Dosis injeksi asam hialuronat yaitu 0,02 ml dari sampel tes pada setiap titik injeksi. Frekuensi injeksi asam hialuronat dilakukan selama tiga sesi terapi dengan interval dua minggu sekali di setiap sesi. Kelompok kontrol (n=28) mendapatkan plasebo(1,5 ml normal salin) yang diinjeksikan pada wajah (area pipi). Lama pengamatan Choi dkk selama 16 minggu. Hasil penelitian menyatakan bahwa peningkatan signifikan nilai hidrasi dan nilai elastisitas kulit setelah pemberian injeksi asam hialuronat dibandingkan kelompok kontrol (plasebo) selama 16 minggu pengamatan.
 3. Kerscher dkk, 2021 melakukan penelitian pada 56 pasien yang terdiri dari laki-laki dan perempuan yang berusia 25-45 tahun. Kelompok injeksi asam hialuronat (n=19) mendapatkan terapi injeksi asam hialuronat (CPM-HA20G) yang diberikan di area pipi bawah dengan kedalaman mid dermis-dermis dalam dengan serial *micropuncture technique*. Dosis setiap titik area injeksi yaitu 0,05 ml. Frekuensi injeksi asam hialuronat dilakukan selama tiga sesi terapi dengan interval empat minggu sekali di setiap sesi. Kelompok kontrol (n=19) mendapatkan dosis tunggal HCC sebanyak 3 ml (1,5ml per sisi) setiap subjek. Lama pengamatan Kerscher dkk adalah 36 minggu. Hasil penelitian menyatakan bahwa ada peningkatan signifikan nilai hidrasi selama 36 minggu pengamatan dan nilai elastisitas kulit selama 8 minggu pengamatan setelah pemberian injeksi asam hialuronat dibandingkan kelompok kontrol (dosis tunggal HCC) pengamatan.
 4. De Witt dkk, 2022 melakukan penelitian pada 48 wanita yang berusia 18-65 tahun. Kelompok injeksi asam hialuronat (n=24) mendapatkan terapi injeksi asam hialuronat (CPM-HA20G) di sisi pipi kiri. Injeksi mikrobolus asam hialuronat diberikan ke seluruh area terapi dengan kedalaman mid dermis-dermis dalam dengan dosis 0,02ml di setiap

titik injeksi. Frekuensi pemberian injeksi asam hialuronat diberikan tiga sesi terapi dengan interval empat minggu sekali dan lama pengamatan 14 minggu. Kelompok kontrol (n=24) mendapatkan terapi injeksi HCC (dosis tunggal HCC) di sisi pipi kanan dengan kedalaman mid dermis-dermis dalam dengan dosis 0,02 ml di setiap titik injeksi. Hasil penelitian menyatakan bahwa penggunaan injeksi asam hialuronat (CPM-HA20G) memberikan efek yang signifikan pada hidrasi kulit dan elastisitas kulit dibandingkan kontrol (dosis tunggal HCC).

Artikel penelitian yang diikutsertakan dalam meta-analisis adalah 4 penelitian yaitu Roh dkk, 2016; Choi dkk, 2020; Kerscher dkk, 2021; dan De Witt dkk, 2022 dengan data lengkap berupa *mean ± SD pre dan post* perlakuan. *Outcome* kadar hidrasi kulit terdapat pada 4 artikel yang diikutsertakan ke dalam tinjauan sistematik, tetapi hanya 3 artikel yang diikutsertakan dalam meta-analisis kadar hidrasi kulit yaitu penelitian Roh dkk, 2016; Kerscher dkk, 2021; dan De Wit dkk, 2022. *Outcome* derajat elastisitas kulit terdapat pada 4 artikel yang diikutsertakan ke dalam tinjauan sistematik dan meta-analisis yaitu penelitian Roh dkk, 2016; Choi dkk, 2020; Kerscher dkk, 2021; dan De Witt dkk, 2022.

Hasil meta-analisis parameter kadar hidrasi kulit dengan *random effect model* menunjukkan uji heterogenitas dengan nilai $I^2 > 50\%$. Nilai *standardized mean difference* gabungan sebesar -0,592 dengan 95% CI antara -0,944 sampai -0,241 ($p=0.001$). Hasil ini menunjukkan bahwa secara keseluruhan pemberian injeksi asam hialuronat dianggap lebih baik secara bermakna dibandingkan kontrol (kelompok yang tidak terapi pada salah satu sisi wajah atau pemberian plasebo atau dosis tunggal HCC) untuk meningkatkan kadar hidrasi kulit dalam peremajaan kulit. Hasil meta-analisis parameter derajat elastisitas kulit dengan *fixed effect model* menunjukkan data penelitian bersifat homogen dengan nilai $I^2 < 50\%$. Nilai *standardized mean difference* gabungan sebesar -0,693 dengan 95% CI antara -0,996 sampai -0,391 ($p=0.000$). Hasil ini menunjukkan bahwa secara keseluruhan pemberian injeksi asam hialuronat dianggap lebih baik secara bermakna dibandingkan kontrol (kelompok yang tidak terapi pada salah satu sisi wajah atau pemberian plasebo atau dosis tunggal HCC) untuk meningkatkan derajat elastisitas kulit dalam peremajaan kulit.

Kesimpulan yang didapatkan dari penelitian ini yaitu bahwa pemberian injeksi asam hialuronat sebagai *skin booster* efektif untuk meningkatkan kadar hidrasi kulit dan derajat elastisitas kulit dalam peremajaan kulit.

SUMMARY

Skin rejuvenation is an effort to rejuvenate or maintain skin condition that come through signs of aging to return the skin in adolescence and healthy skin condition. Skin aging includes changes of structure and function that occur through intrinsic and extrinsic mechanism. Seventy eight point eight percent of the population were over 60 years old suffer from skin diseases in China.

Internal factors that affect skin aging, such as genetic, race, hormone and metabolism, age, and skin type. External factors that affect skin aging include radiation (ultraviolet radiation, visible light, infrared radiation), diet and nutrition, environmental factors, life style, and climate.

Current skin rejuvenation treatments, includes topical therapy (retinoic acid, ascorbic acid, antioxidants (vitamin E), kojic acid, azaleic acid, hyaluronic acid), chemical peels, microdermabrasion, laser skin resurfacing, non ablative laser skin resurfacing, intense pulse light, low level laser (light) therapy, platelet rich plasma, microneedling, radiofrequency, filler, mesotherapy, botulinum toxin, growth factor, and stem cell. Therapeutic modalities that are useful for improving skin hydration and skin elasticity in skin rejuvenation have so far not been satisfactory, so now there is a skin booster injection with hyaluronic acid which is a new method in skin rejuvenation.

Skin booster is a biological or bioactive ingredient that helps or encourages the skin to increase or improve its function. Hyaluronic acid is one of the best skin booster ingredients with the most commonly used small gel particles and is the main component of the skin matrix extracellular. Skin booster hyaluronic acid is hyaluronic acid that is injected intradermally which encourages the skin to improve its function, usually associated with skin rejuvenation, such as improving skin hydration and increasing skin elasticity.

Hyaluronic acid skin booster can be done on any part of the body, especially the face, including the perioral area, periorbita, lips, neck and décolatage, hands and feet, as elbows and knee. Indications of hyaluronic acid skin booster, such as dull skin, crepey skin, fine lines, fine wrinkles, loss of skin firmness and skin turgor, dry skin, rough skin, and superficial

skin atrophy. The patients's life style and history of therapy are important matters to consider in a skin booster to provide optimal results. Hyaluronic acid skin booster has several contraindications, including pregnancy, breastfeeding, active infection at the injection site, tendency to develop keloids, autoimmune disease, malignancy, and allergy to hyaluronic acid.

Hyaluronic acid injections can be done manually, using a multineedle injector device and mesopen. Hyaluronic acid skin booster injections using multineedle injectors have advantages over manual techniques or using mesopens, including multineedle injectors that can control the injection depth precisely, the correct dose of hyaluronic acid is given, minimal pain, minimizes complications such as edema, hematoma because vacuum device.

Hyaluronic acid given by intradermal injection absorbs water into the extracellular matrix, causing edema, creating volume, increasing skin turgor and lubricating tissue thereby producing skin hydration, improving skin surface and fine wrinkles. The post injection effect of hyaluronic acid occurs in the form of taking water from the surrounding skin tissue, the water retained by hyaluronic acid will be released again when it reaches hydration balance.

The hydration of the stratum corneum depends on the speed at which the water in the lower layers reaches the stratum corneum and the speed of the water depends on the process of evaporation and the ability of the stratum corneum to store water. Corneometer is a tool to assess skin hydration. Skin elasticity is the ability of skin to stretch, wrinkle, move and return to its original shape. Cutometer or viscometer is a tool to assess skin elasticity.

These *Medical Subject Headings* (MeSH) terms are used in PubMed-MEDLINE and Cochrane Library to create three subgroups: (1) *Hyaluronic acid injection*; (2) *Skin boosters*; (3) *Skin rejuvenation*. The three subgroups are combined using Boolean notation 'AND' for subgroups (1), (2) and (3), therefore obtaining the quotation subgroups relevant to the study question. The same terminologies are used in other databases. The literature search are done using PRISMA 2009 flow diagram. Three researches conduct the literature search independently. Every dispute in paper selection and data extraction are settled with consensus.

By using the data extraction form, data is extracted independently by three researchers. This form is made based on the modified data extraction form from the Cochrane Library. The data recorded consists of characteristic and intervention data, which include treatment of giving hyaluronic acid injections without giving hyaluronic acid injections on one side of the face, giving placebo, giving a single dose of HCC, as well as hydration level and degree of skin elasticity.

Quality of evidence grading is conducted with *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* dan *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Systematic review and meta-analysis of weighted mean difference between intervention and control groups are analyzed using Comprehensive Meta Analysis Version 3.0.

The search from database and other sources discovered four fitting articles, which are:

1. Roh et al, 2016, did a research on 25 years old patients with total of 24 patients (6 males and 18 females; 37 ± 8 years of age, 27-59 ranges of age). The hyaluronic acid injection group (n=24) received hyaluronic acid injection therapy using a special injector with disposable, sterile, 12.9x12.9 mm, five-pin multineedle injectors, 31-gauge needles. The control group (n=24) was the side of the left cheek which was not given hyaluronic acid injection. The hyaluronic acid injection area is the side of the right cheek with a dose of 0,02 ml at each point of the injection area. The frequency of hyaluronic acid injections is given one and observed for 12 weeks. The results of the study stated that skin hydration level and skin elasticity degree increased significantly after injection of hyaluronic acid compared to the control group during 12 weeks of observation.
2. Choi et al, 2020, conducted a study on 60 korean woman, 19-60 ranges of ages. The hyaluronic acid injection group (n=28) received hyaluronic acid injection therapy on the cheeks using an automatic intradermal injector which could be used in combination with a multi-needle applicator consisting of 32 gauge-microneedles. The injection dose of hyaluronic acid is 0,02 ml of the test sample at each injection point. The frequency of

hyaluronic acid injections was carried out during three session therapy with an interval of once every two weeks in each session. The control group (n=28) received a placebo (1,5 ml of normal saline) which was injected into the face (cheek area). The length of observation by Choi et al wa 16 weeks. The results of the study stated that there was a significant increase in skin hydration level and skin elasticity degree after hyaluronic acid injection compared to the control group (placebo) during 16 weeks of observation.

3. Kerscher et al, 2021 conducted a study on 56 patients consisting of men and women, 25-45 ranges of ages. The hyaluronic acid injection group (n=19) received hyaluronic acid injection therapy (CPM-HA20G) which was administrated in the lower cheek area with a mid dermis to deep dermis depth using a serial micropuncture technique. The dose for each point of the injection area is 0.05 ml. The frequency of hyaluronic acid injections was carried out for three therapy sessions with an interval of once every four weeks in each session. The control group (n=19) received a single dose of 3 ml (1,5 ml per side) of HCC per subject. Kerscher et al's observation period was 36 weeks. The results of the study stated that there was a significant increase in skin hydration level during the 36 weeks of observation and skin elasticity degree during the 8 weeks of observation after administration of hyaluronic acid injections compared to the control group (single dose of HCC) observation
4. De Witt et al, 2022 conducted a study on 48 women, 18-65 range of ages. The hyaluronic acid injection group (n=24) received hyaluronic acid injection therapy (CPM-HA20G) on the left cheek. Hyaluronic acid microbolus injections were given to all therapeutic areas with a depth of mid dermis-deep dermis with a dose of 0,02 ml at each injection point. The results of the study stated that the use of hyaluronic acid injection (CPM-HA20G) had a significant effect on skin hydration and skin elasticity compared to controls (single dose of HCC).

The research articles included in the meta-analysis are 4 studies are Roh et al, 2016; Choi et al, 2020; Kerscher et al, 2021; and De Witt et al, 2022 with complete data in the form of mean±SD pre and post treatment. Outcomes of skin hydration level were found in 4 articles included in the systematic review, but only 3 articles were included in the meta-analysis of

skin hydration levels, namely research by Roh et al, 2016; Kerscher et al, 2021; and De Wit et al, 2022. Outcomes of skin elasticity degree were found in 4 articles included in the systematic review and meta-analysis, namely research by Roh et al, 2016; Choi et al, 2020; Kerscher et al, 2021; and De Witt et al, 2022.

The results of the meta-analysis of the parameters of skin hydration levels using the random effect model showed heterogeneity with a value of $I^2 > 50\%$ ($p=0.001$). The combined standardized mean difference value was -0.592 with 95% CI between -0.944 to -0.241 ($p=0.001$). These results indicate that overall administration of hyaluronic acid injections is considered significantly better than controls (groups that are not treated on one side of the face or given a placebo or a single dose of HCC) for increasing skin hydration levels in skin rejuvenation. The results of the meta-analysis of the parameters of skin elasticity degree with the fixed effect model show that the research data is homogenous with a value of $I^2 < 50\%$. The combined standardized mean difference value was -0.693 with 95% between -0.996 to -0.391 ($p=0.000$). These results indicate that overall administration of hyaluronic acid injections is considered significantly better than controls (groups that are not treated on one side of the face or given a placebo or a single dose of HCC) to increase the degree of skin elasticity in skin rejuvenation.

The conclusion obtained from this study is that giving injections of hyaluronic acid as a skin booster is effective for increasing skin hydration level and skin elasticity degree in skin rejuvenation.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENJELASAN JUDUL	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
UCAPAN TERIMA KASIH	iv
ABSTRAK	x
ABSTRACT	xi
RINGKASAN	xii
SUMMARY	xviii
DAFTAR ISI	xxiii
DAFTAR TABEL	xxx
DAFTAR GAMBAR	xxxii
DAFTAR SINGKATAN	xxxv
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	4
1.2.1 Rumusan Masalah Umum	4
1.2.2 Rumusan Masalah Khusus	4

1.3.	Tujuan Penelitian	5
	1.3.1. Tujuan Umum	5
	1.3.2. Tujuan Khusus	5
1.4.	Manfaat Penelitian.....	6
	1.4.1. Pendidikan, Ilmu Pengetahuan dan Teknologi	6
	1.4.2. Pelayanan Kesehatan	6
	1.4.3. Masyarakat.....	6
1.5.	Keaslian Penelitian	6
BAB II TINJAUAN PUSTAKA		9
2.1.	Peremajaan Kulit	9
	2.1.1. Definisi Peremajaan Kulit	9
	2.1.2. Definisi Penuaan Kulit	9
	2.1.3. Etiopatogenesis Penuaan Kulit	9
	2.1.4. Mekanisme Molekuler Penuaan Kulit.....	28
	2.1.5. Klasifikasi Penuaan Kulit	35
	2.1.6. Perubahan Struktur Akibat Penuaan Kulit.....	43
	2.1.7. Penilaian Peremajaan Kulit	48
	2.1.8. Penatalaksanaan Peremajaan Kulit	53

2.2.	<i>Skin Booster</i>	53
	2.2.1. Definisi	53
	2.2.2. Fungsi	54
	2.2.3. Jenis-jenis	54
2.3.	<i>Skin Booster Asam Hialuronat</i>	55
	2.3.1. Definisi	55
	2.3.2. Indikasi dan Kontraindikasi	55
	2.3.3. Macam-macam teknik	56
	2.3.4. Kelebihan dan kekurangan dari masing-masing teknik	57
	2.3.5. Cara melakukan.....	59
	2.3.6. Post tindakan.....	61
	2.3.7. Efek Samping.....	61
2.4.	Asam hialuronat	62
	2.4.1. Definisi	62
	2.4.2. Sejarah	62
	2.4.3. Struktur	63
	2.4.4. Sintesis dan Degradasi.....	65
	2.4.5. Sifat Fisiologis	67

2.4.6. Farmakologi.....	69
2.4.7. Mekanisme Aksi	74
2.4.8. Metode Produksi	75
2.4.9. Indikasi dan Kontraindikasi Pemberian Asam Hialuronat	79
2.4.9.1 Indikasi Pemberian Asam Hialuronat	79
2.4.9.2 Kontraindikasi Pemberian Asam Hialuronat.....	81
2.4.10. Efek Samping Pemberian Asam Hialuronat	82
2.5. Peran Asam Hialuronat dalam Peremajaan Kulit	82
2.5.1. Hidrasi dan Elastisitas Kulit	82
2.5.2. Pengukuran Hidrasi dan Elastisitas Kulit	83
2.5.3. Peran Asam Hialuronat dalam Hidrasi Kulit	85
2.5.4. Peran Asam Hialuronat dalam Elastisitas Kulit	86
2.5.5. Mekanisme Kerja Asam Hialuronat dalam Peremajaan Kulit	87
2.5.6. Sediaan dan Aplikasi	89
2.6 Peran Injeksi Asam Hialuronat sebagai <i>Skin Booster</i> dalam Peremajaan Kulit	98
2.7 Penelitian Injeksi Asam Hialuronat sebagai <i>Skin Booster</i> dalam Peremajaan Kulit.....	101

BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP, HIPOTESIS ..	103
3.1 Kerangka Teori	106
3.2 Kerangka Konsep	106
3.3 Hipotesis	106
3.3.1 Hipotesis mayor	106
3.3.2 Hipotesis minor	107
BAB IV METODE PENELITIAN	108
4.1 Ruang lingkup	108
4.2 Tempat dan Waktu Penelitian	108
4.3 Jenis dan Rancangan Penelitian	108
4.4 Populasi dan Sampel Penelitian	108
4.4.1 Populasi	108
4.4.2 Sampel Penelitian	108
4.4.2.1 Kriteria Inklusi	109
4.4.2.2 Kriteria Eksklusi	109
4.4.3 Besar Sampel Penelitian	109
4.5 Variabel Penelitian	109
4.5.1 Variabel Bebas	109

4.5.2	Variabel Terikat	109
4.6	Definisi Operasional.....	110
4.7	Cara Kerja.....	111
4.8	Alur Penelitian	112
4.9	Analisis Data	112
4.10	Jadwal Penelitian	113
4.11	Anggaran Penelitian	113
BAB V HASIL DAN PEMBAHASAN		114
5.1	Hasil Penelitian	114
5.1.1	Pencarian Literatur.....	114
5.1.2	Karakteristik Penelitian	116
5.1.3	Hasil Analisis Data Kualitatif	119
5.1.4	Hasil Analisis Data Kuantitatif	128
5.1.5	Resiko bias dari penelitian-penelitian yang diikutsertakan	132
5.1.6	<i>Penilaian Quality of Evidence</i>	135
5.2	Pembahasan	138
5.3	Keterbatasan Penelitian	147

BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN	148
6.1 Kesimpulan	148
6.2 Saran	148
DAFTAR PUSTAKA	149
<i>Lampiran</i>	154

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian.....	7
Tabel 2. Penelitian uji klinis	8
Tabel 3. Perbedaan penuaan intrinsik dan ekstrinsik	43
Tabel 4. Metode penilaian subjektif peremajaan kulit	48
Tabel 5. Metode penilaian objektif peremajaan kulit secara histologi.....	49
Tabel 6. Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan kutometer	49
Tabel 7. Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan <i>3D imaging</i> ...	50
Tabel 8. Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan <i>3D fringe projection</i>	50
Tabel 9. Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan dermoskopi....	50
Tabel 10. Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan RCM	50
Tabel 11. Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan korneometer...	50
Tabel 12. Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan <i>chromatometer</i>	51
Tabel 13 Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan <i>visometer</i>	51
Tabel 14. Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan <i>mexameter</i>	51

Tabel 15. Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan <i>sebumeter</i>	52
Tabel 16. Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan <i>tewameter</i>	52
Tabel 17. Metode penilaian objektif peremajaan kulit dengan <i>visioscan</i>	52
Tabel 18. Terapi peremajaan kulit	53
Tabel 19. Peristiwa penting penelitian asam hialuronat	62
Tabel 20. Efek perbaikan kulit dari konsumsi asam hialuronat oral	90
Tabel 21. Definisi operasional variabel penelitian	110
Tabel 22. Jadwal penelitian	113
Tabel 23. Anggaran penelitian	113
Tabel 24. Karakteristik penelitian	117
Tabel 25. Nilai kadar hidrasi kulit	128
Tabel 26. Nilai kadar elastisitas kulit	130
Tabel 27. Resiko bias	134
Tabel 28. Penilaian <i>quality of evidence</i> hasil meta-analisis	137

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1.	Faktor-faktor yang mempengaruhi penuaan kulit	10
Gambar 2.	Mekanisme aging pada kulit	21
Gambar 3.	Spektrum solar	23
Gambar 4.	Kekuatan luar bekerja pada jaringan wajah pada posisi tidur	25
Gambar 5.	Skema patogenesis penuaan kulit ekstrinsik	27
Gambar 6.	Proses pembentukan serta sel target kerusakan ROS dan RNS di mitokondria	30
Gambar 7.	Skema umum dampak ROS terhadap penuaan intrinsik	31
Gambar 8.	Skema respon seluler oleh <i>the telomere repeat sequence</i>	33
Gambar 9.	Perbedaan diantara kulit muda dan kulit menua	36
Gambar 10.	Penuaan kulit intrinsik	37
Gambar 11.	<i>Photoaging</i> pada wajah	41
Gambar 12.	Perbandingan penuaan kronologis dan <i>photoaging</i>	42
Gambar 13.	Struktur kimia asam hialuronat	64
Gambar 14.	Aktivitas asam hialuronat berdasarkan berat molekul	69
Gambar 15.	Jalur metabolisme asam hialuronat oral	71
Gambar 16.	Reseptor asam hialuronat	73

Gambar 17. Metode produksi asam hialuronat	78
Gambar 18. Korneometer	84
Gambar 19. Kutometer dan Reviskometer	85
Gambar 20. Sebelum dan sesudah konsumsi larutan asam hialuronat oral ...	90
Gambar 21. Demonstrasi wanita kaukasia sebelum dan sesudah terapi asam hialuronat topikal	91
Gambar 22. Deskripsi hialuronan	93
Gambar 23. Implan gel asam hialuronat	93
Gambar 24. Area injeksi dan indikasi filler asam hialuronat	93
Gambar 25. Pengisian injeksi filler asam hialuronat	94
Gambar 26. Teknik injeksi filler	96
Gambar 27. Sebelum dan sesudah injeksi filler VYC	96
Gambar 28. Senyum terbuka sebelum terapi dan perbaikan setelah terapi ...	97
Gambar 29. Kerangka teori	105
Gambar 30. Kerangka konsep	106
Gambar 31. Alur penelitian	112
Gambar 32. Diagram alur identifikasi dan seleksi literatur penelitian	115

Gambar 33. Hasil meta-analisis efektivitas injeksi asam hialuronat dibandingkan dengan kontrol terhadap kadar hidrasi kulit dalam peremajaan kulit	129
Gambar 34. Hasil meta-analisis efektivitas injeksi asam hialuronat dibandingkan dengan kontrol terhadap kadar elastisitas kulit dalam peremajaan kulit.....	131

DAFTAR SINGKATAN

AGE	: <i>Advanced glycation and products</i>
AGE _s	: <i>Advanced glycation end products</i>
AH	: <i>Asam hialuronat</i>
AhR	: <i>Arylhydrocarbon receptor</i>
AHRQ	: <i>Agency for Healthcare Research and Quality</i>
AP-1	: <i>Activator protein 1</i>
Au	: <i>Arbitrary unit</i>
BHA	: <i>N-butylated</i>
BSE	: <i>Bovine spongiform encephalopathy</i>
CCN 1	: <i>Cellular communication network factor 1</i>
CD1a	: <i>Cluster of differentiation 1a</i>
CD40	: <i>Cluster of differentiation 40</i>
CD44	: <i>Cluster of differentiation 44</i>
CI	: <i>Confidence Interval</i>
CO	: <i>Carbon monoxide</i>
CO ₂	: <i>Carbon dioxide</i>
COL 1A1	: <i>Collagen type 1 alpha 1</i>
COL7A1	: <i>Collagen type VII alpha 1 chain</i>
Cu	: <i>Cuprum</i>
CuZnSOD	: <i>Copper zinc superoxide dismutase</i>
Da	: <i>Dalton</i>
DHEA	: <i>Dehydroepiandrosterone</i>
DM	: <i>Diabetes Melitus</i>
DNA	: <i>Deoxyribonucleic acid</i>
ECM	: <i>Extracellular matrix</i>
ECSOD	: <i>Extracellular superoxide dismutase</i>
ETC	: <i>Electron transport chain</i>

Fe	: <i>Ferro</i>
FOX01	: <i>Forkhead Box 01</i>
FGF	: <i>Fibroblast growth factor</i>
FGWES	: <i>Fitzpatrick-Goldman Wrinkle and Elastosis Scale</i>
GAIS	: <i>Global aesthetic improvement scale</i>
GDT	: <i>The GRADEpro Guideline Development Tool</i>
Glc-1-P	: <i>Glucose 1 Phosphate</i>
GlcUA	: <i>Glucuronic acid</i>
GlcNAc	: <i>N-Acetylglucosamine</i>
GlcNAc-1-P	: <i>N-Acetylglucosamine phosphate-1</i>
GMCSF	: <i>Granulocyte-macrophage colony stimulating factor</i>
GRADE	: <i>Grading of Recommendations, Assesment, Development and Evaluations</i>
GSP _x	: <i>Glutathione peroxidase</i>
HA	: <i>Hyaluronic acid</i>
HAS 1	: <i>HA synthetase 1</i>
HAS 2	: <i>HA synthetase 2</i>
HAS 3	: <i>HA synthetase 3</i>
HCC	: <i>Hyaluronan hybrid cooperative complexes</i>
HDF _s	: <i>Human dermal fibroblast</i>
hESC-EPC	: <i>Human embryonic stem cell-derived endothelial precursor cells</i>
HMW-HA	: <i>High molecular weight hyaluronic acid</i>
H ₂ O ₂	: <i>Hydrogen peroxide</i>
HPA	: <i>Hipotalamus-pituitari adrenal</i>
HRT	: <i>Hormone replacement therapy</i>
Hyal- 1	: <i>Hyaluronidase-1</i>
Hyal-2	: <i>Hyaluronidase-2</i>
Hyal-3	: <i>Hyaluronidase-3</i>
Hyal-4	: <i>Hyaluronidase-4</i>
Hyal-5	: <i>Hyaluronidase-5</i>

Hyal-6	: <i>Hyaluronidase-6</i>
ICAM-1	: <i>Intracellular adhesion molecule-1</i>
ICAM-3	: <i>Intracellular adhesion molecule-3</i>
IL-1	: <i>Interleukin-1</i>
IL-1 β	: <i>Interleukin-1 β</i>
IL-3	: <i>Interleukin-3</i>
IL-4	: <i>Interleukin-4</i>
IL-10	: <i>Interleukin-10</i>
IL-6	: <i>Interleukin-6</i>
IPL	: <i>Intense pulse light</i>
IR	: <i>Infrared radiation</i>
IRA	: <i>Infrared radiation A</i>
IRB	: <i>Infrared radiation B</i>
IRC	: <i>Infrared radiation C</i>
kDa	: <i>Kilo Dalton</i>
LAFM	: <i>Look and feel on the midface</i>
LFA-3	: <i>Lymphocyte function-associated antigen 3</i>
LMWA-HA	: <i>Low molecular weight hyaluronic acid</i>
MAP	: <i>Mitogen-activated pathway</i>
MAPK	: <i>Mitogen active protein kinase</i>
MAS	: <i>Merz aesthetic scale</i>
MD	: <i>Mean Difference</i>
MeSH	: <i>Medical Subject Headings</i>
MFVDS	: <i>Midface volume deficit scale</i>
miRNA	: <i>Mikro RNA</i>
MMP _s	: <i>Matrix metalloproteinase</i>
MMP-1	: <i>Matrix metalloproteinase 1</i>
MMVS	: <i>Medicine midface volume scale</i>
MnSOD	: <i>Manganese superoxide dismutase</i>
mtDNA	: <i>Mitochondrial DNA</i>

mRNA	: <i>Messenger RNA</i>
Mw/Mn	: <i>Molecular weight/number average molecular weight</i>
NADH	: <i>Nicotinamide adenine dinucleotide</i>
NF- $\kappa\beta$: <i>Nuclear factor kappa β</i>
NMF	: <i>Natural moisturizing factor</i>
N/m	: <i>Newton/meter</i>
NO	: <i>Nitrit Oxide</i>
NO ₂	: <i>Nitrogen dioxide</i>
NOS	: <i>Nitrit oxide synthase</i>
PAF	: <i>Platelet activation factor</i>
PGE2	: <i>Prostaglandin E₂</i>
pH	: <i>Potential hydrogen</i>
PM 2.5	: <i>Particulate matter 2.5</i>
PMHAS	: <i>Particulate matter HA synthetase</i>
PS	: <i>Patient satisfaction</i>
RCM	: <i>Reflectance confocal microscopy</i>
RCT	: <i>Randomized controlled trial</i>
Revman	: <i>Review Manager</i>
RF	: <i>Radiofrequency</i>
RHAMM	: <i>Receptor for hyaluronic acid-mediated motility</i>
RNS	: <i>Reactive nitrogen species</i>
ROS	: <i>Reactive oxygen species</i>
RTK _s	: <i>Receptor tyrosine kinase</i>
SC	: <i>Skin capacitance</i>
SD	: <i>Standar deviation</i>
SIRT 6	: <i>Sirtuin 6</i>
SMD	: <i>Standarized mean difference</i>
SO ₂	: <i>Sulfur dioxide</i>
SPA	: <i>Self-perception of age</i>
STAT 3	: <i>Signal transducer and activator of transcription 3</i>

TEWL	: <i>Trans epidermal water loss</i>
TGF- β	: <i>Transforming growth factor β</i>
TIMP	: <i>Tissue inhibitor of matix metalloproteinase</i>
TLR	: <i>Toll like receptor</i>
TNF- α	: <i>Tumor necrosis factor α</i>
UDP-GlcNAc	: <i>UDP-N-Acetylglucosamine</i>
UDP-GlcUA	: <i>UDP-glucoronic acid</i>
USA	: <i>United State of America</i>
UV	: <i>Ultraviolet</i>
UVA	: <i>Ultraviolet A</i>
UVB	: <i>Ultraviolet B</i>
UVC	: <i>Ultraviolet C</i>
UVR	: <i>Ultraviolet radiation</i>
VAS	: <i>Visual analog scale</i>
VL	: <i>Visible light</i>
WSRS	: <i>Wrinkle severity rating scale</i>