



TINJAUAN SISTEMATIS KOMPREHENSIF EFIKASI PENGUNAAN INJEKSI ASAM HIALURONAT PADA PEREMAJAAN KULIT WAJAH

¹ Maria Goreti Rizky Ayu Puspita, ² Barnabas Ricko Wijaya, ³
Bonifasius Rommy Vito Kusuma, ⁴ Desi Oktarina, ⁵ Dulifea Kristin, ⁶
Juliana Widyastuti Wahyuningsih, ⁷ Fatmawati

¹ Klinik Budi Mulia Medika Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia

^{2,5} RSUD Martapura OKU Timur, Sumatera Selatan, Indonesia

³ Praktek Dokter Bersama dr. bonifasius Rommy Vito Banyuasin,
Sumatera Selatan, Indonesia

⁴ Puskesmas PuntiKayu Palembang, Sumatera Selatan, Indonesia

⁶ STIKES Budi Mulia Sriwijaya Palembang, Sumatera Selatan,
Indonesia

⁷ Falisha Beauty Care Clinic Martapura OKU Timur, Sumatera
Selatan, Indonesia

Email Korespondensi : rizkyayu1313@gmail.com

Article History :

Received date : 2026/14/21

Revised date : 2026/08/14

Accepted date : 2026/23/05

Published date : 2026/09/19



Copyright: © 2024 by the
authors. Submitted for possible
open access publication under
the terms and conditions of the
Creative Commons Attribution
(BY NC) license
(<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>).



ABSTRAK

Pendahuluan: *Skin booster* berbasis *hyaluronic acid* (HA) intradermal kini menjadi salah satu prosedur *minimally invasive* yang paling banyak dilakukan untuk peremajaan kulit wajah, namun bukti efikasinya tersebar pada formulasi, desain, dan *outcome* yang sangat heterogen. Tinjauan ini bertujuan menilai secara komprehensif efikasi dan keamanan injeksi HA pada peremajaan kulit wajah, dengan prioritas pada uji klinis terbaru (2023–2026).
Metode: Tinjauan sistematis mengikuti PRISMA 2020. Kriteria inklusi: *randomized controlled trial* (RCT), *cohort*, *case-control*, *cross-sectional*, serta studi observasional prospektif/retrospektif pada dewasa yang menerima injeksi HA

intradermal/subdermal superfisial pada wajah untuk indikasi kualitas kulit.

Hasil: Sebanyak 23 studi primer (12 RCT; 11 non-randomisasi; 2.285 partisipan pada 21 studi yang melaporkan besar sampel) memenuhi kriteria; 15 di antaranya (65,2%) terbit pada 2025–2026. Injeksi HA meningkatkan proporsi *responder* perbaikan estetik/kualitas kulit global secara bermakna dibandingkan kontrol (RR 22,66; IK 95% 13,66–37,59; $Z = 12,09$; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$; HKSJ 13,42–38,27; $p = 0,0003$), dengan RD 0,80 (IK 95% 0,66–0,94; *number needed to treat* ≈ 2). Proporsi *responder* gabungan pada lengan HA 89,7% (IK 95% 68,8–97,2%) versus respons spontan kontrol 3,8% (2,3–6,2%). Analisis eksploratif menunjukkan perbaikan kerutan (SMD 1,44; IK 95% 1,11–1,77; $p < 0,00001$). Secara *vote counting*, perbaikan bermakna dilaporkan untuk hidrasi (17/18 studi), *global aesthetic improvement* (14/15), elastisitas (11/14), *firmness* (7/7), kerutan (10/12), tekstur (8/9), *radiance* (5/5), pori (4/4), *transepidermal water loss* (6/6), dan warna kulit (6/7). Tidak dilaporkan *serious adverse event* pada 22 studi yang melaporkan keamanan; efek samping tersering berupa memar titik, eritema, dan edema transien. Satu RCT *sham-controlled* dengan satu sesi tidak menunjukkan superioritas. Sensitivitas analisis konsisten; uji Egger tidak bermakna ($p = 0,78$) namun *underpowered*.

Kesimpulan: Injeksi HA intradermal efektif dan aman untuk peremajaan kulit wajah, terutama untuk memperbaiki kualitas kulit global dan hidrasi, dengan protokol optimal tiga sesi berjarak 3–4

minggu. Diperlukan RCT independen, *head-to-head* antarformulasi, dengan *outcome* terstandar, populasi Asia Tenggara/Fitzpatrick IV–V, dan *follow-up* ≥ 12 bulan.

Kata kunci: *hyaluronic acid*; *skin booster*; peremajaan kulit; kualitas kulit; *biorevitalization*; injeksi intradermal

PENDAHULUAN

Latar Belakang

Penuaan kulit wajah merupakan proses multifaktorial yang melibatkan *intrinsic ageing* (kronologis, genetik, hormonal) dan *extrinsic ageing* yang dipicu oleh *exposome*—radiasi ultraviolet, polusi, asap rokok, dan stres oksidatif. Salah satu penanda biokimia terpenting dari kedua proses tersebut adalah menurunnya kandungan *hyaluronic acid* (HA) dermal, glikosaminoglikan non-sulfat dengan kapasitas mengikat air hingga ribuan kali beratnya sendiri, yang penurunannya telah dimulai sejak dekade ketiga kehidupan dan dipercepat oleh paparan *exposome*.¹ Secara klinis, defisit HA dan matriks ekstraseluler (*extracellular matrix*, ECM) bermanifestasi sebagai dehidrasi, kulit kusam (*dullness*), kehilangan *firmness* dan elastisitas, kerutan halus (*fine lines*), tekstur kasar, serta pori yang tampak membesar.¹

Pada dermis yang mengalami *photoageing*, fragmentasi serabut kolagen tipe I menyebabkan fibroblas kehilangan tempat perlekatan mekanis sehingga mengalami kolaps morfologis dan menurunkan sintesis prokolagen. Studi biopsi manusia yang kini menjadi landasan konseptual bidang ini menunjukkan bahwa injeksi *cross-linked* HA meningkatkan ekspresi prokolagen tipe I dan III, prolil-4-hidroksilase, serta berbagai faktor pertumbuhan profibrotik pada minggu ke-4 dan ke-13, dengan fibroblas yang tampak teregang secara mekanis.² Temuan ini dikonfirmasi pada 53 subjek berusia ≥ 70 tahun, di mana kantong-kantong HA di dermis memberikan gaya mekanis pada ECM sekitarnya, meregangkan fibroblas, dan menginduksi deposisi bundel kolagen matur yang menyerupai kulit muda.³ Data terbaru bahkan menunjukkan bahwa aktivasi fibroblas dimulai sejak minggu pertama dan bertahan 6–9 bulan, dengan akumulasi bundel kolagen tebal yang masih tampak pada bulan ke-12.⁴

Berangkat dari konsep tersebut, praktik estetika bergeser dari sekadar *volumisation* menuju perbaikan kualitas kulit (*skin quality*) melalui injeksi intradermal HA berdosis kecil dan tersebar—yang dikenal sebagai *skin booster*, *biorevitalisation*, atau *mesotherapy* HA. Injeksi mikro berulang *small-particle cross-linked* HA terbukti menebalkan epidermis, meningkatkan kolagen dan vaskularisasi dermal, serta meregulasi ekspresi gen ECM hingga minggu ke-24.⁵ Konsep *biostimulation* oleh HA—kemampuan menginduksi *neocollagenesis* yang lambat dan berkelanjutan—kini diterima sebagai mekanisme tambahan di luar efek higroskopik langsung.⁶ Inovasi formulasi berkembang pesat, antara lain *non-cross-linked* HA (NCHA), HA berkadar *cross-linking* rendah, kombinasi HA dengan asam amino/vitamin/antioksidan, serta *hybrid cooperative complexes* (HCC) HA berberat molekul

tinggi dan rendah yang distabilkan secara termal tanpa agen *cross-linker* kimiawi.⁷ Data farmakovigilans lebih dari 40.000 pasien menunjukkan profil keamanan HCC yang sangat baik, dengan hanya 12 laporan efek samping nonserius dalam tiga tahun.⁸

Popularitas prosedur ini di Indonesia, termasuk pada praktik dokter umum dengan kompetensi estetik, klinik kecantikan, dan layanan kosmetik medik, menuntut dasar bukti yang kuat, mutakhir, dan dapat diterjemahkan ke dalam pengambilan keputusan klinis. Namun, bukti yang tersedia tersebar pada puluhan produk komersial, desain studi yang beragam (paralel, *split-face*, *single-arm*), dan instrumen *outcome* yang tidak seragam—mulai dari skala klinis (*Global Aesthetic Improvement Scale*, GAIS; *Wrinkle Severity Rating Scale*, WSRS) hingga pengukuran biofisik (*corneometry*, *cutometry*, *transepidermal water loss*/TEWL, ultrasonografi frekuensi tinggi).

Tinjauan Bukti Sebelumnya dan Research Gap

Beberapa tinjauan sistematis telah diterbitkan. Ghatge dkk. (2023) menyertakan 13 studi hingga Desember 2022 dan menyimpulkan bahwa seluruh formulasi HA memperbaiki hidrasi, *firmness*, *brightness*, tekstur, *radiance*, dan elastisitas, namun hanya menyajikan sintesis naratif tanpa meta-analisis.⁹ Zhou dkk. (2025) menyertakan 12 studi (6 dapat dimeta-analisis) dan menemukan perbaikan hidrasi (SMD 1,34) dan *radiance* (SMD 0,51), tetapi tidak menemukan perbedaan bermakna pada elastisitas (SMD 0,25; $p = 0,27$) maupun indeks melanin.¹⁰ Tinjauan lain berfokus pada satu formulasi spesifik—HA yang diperkaya asam amino,¹¹ HCC,^{7,12} atau kombinasi HA dengan *calcium hydroxylapatite* (CaHA).¹³

Sejak penelusuran tinjauan-tinjauan tersebut (Desember 2022 hingga Mei 2024), setidaknya tiga RCT multisenter berskala besar ($n = 420\text{--}456$) telah terbit pada 2026,^{14–16} sehingga jumlah partisipan RCT yang tersedia meningkat lebih dari dua kali lipat. Dengan demikian, terdapat **research gap** berikut: (1) belum ada meta-analisis yang mengintegrasikan RCT multisenter terbaru 2025–2026; (2) belum ada sintesis yang menilai secara simultan ≥ 10 *outcome* klinis, biofisik, *patient-reported*, durabilitas, dan keamanan dalam satu kerangka; (3) belum ada penilaian risiko bias yang memisahkan RCT (RoB 2) dan studi non-randomisasi (ROBINS-I) disertai kepastian bukti GRADE per *outcome*; (4) temuan elastisitas yang tidak konsisten antartinjauan belum dijelaskan; dan (5) belum ada tinjauan berbahasa Indonesia yang menerjemahkan bukti ini menjadi rekomendasi praktis bagi layanan kosmetik medik di Indonesia.

Tujuan Penelitian

Tujuan umum: menilai secara sistematis dan komprehensif efikasi dan keamanan injeksi HA pada peremajaan kulit wajah dewasa.

Tujuan khusus:

- Mengestimasi efek gabungan injeksi HA terhadap proporsi *responder* perbaikan estetik/kualitas kulit global dibandingkan kontrol (tanpa terapi, *salin/sham*, atau pembanding aktif non-HA).
- Mensintesis efek injeksi HA terhadap sedikitnya sepuluh *outcome*: GAIS, hidrasi, elastisitas, *firmness*, kerutan/*fine lines*, kekasaran/tekstur, *radiance*, pori, TEWL, ketebalan/densitas dermis, warna/pigmentasi, *patient-reported outcomes* (PROs), durabilitas, dan keamanan.
- Menilai risiko bias, heterogenitas, bias publikasi, serta kepastian bukti (GRADE) untuk setiap *outcome*.
- Mengeksplorasi pengaruh formulasi HA, jumlah sesi, dosis, dan kombinasi terapi terhadap efikasi.
- Menyusun rekomendasi praktik klinis dan agenda penelitian yang relevan untuk konteks Indonesia.

Manfaat Penelitian

- **Manfaat klinis:** memberikan estimasi besaran efek yang terukur (RR, RD, *number needed to treat*) sebagai dasar *informed consent* dan penetapan ekspektasi realistis pasien.
- **Manfaat akademik:** menyediakan sintesis bukti mutakhir untuk kurikulum pendidikan dokter spesialis dermatologi, venereologi, dan estetika, serta pelatihan kosmetik medik.
- **Manfaat keselamatan pasien:** merangkum profil efek samping dan kerangka mitigasi komplikasi vaskular yang dapat diadopsi klinik.
- **Manfaat kebijakan dan penelitian:** mengidentifikasi celah bukti sebagai dasar prioritas riset nasional, khususnya pada populasi Fitzpatrick III–V di Asia Tenggara.

Hipotesis

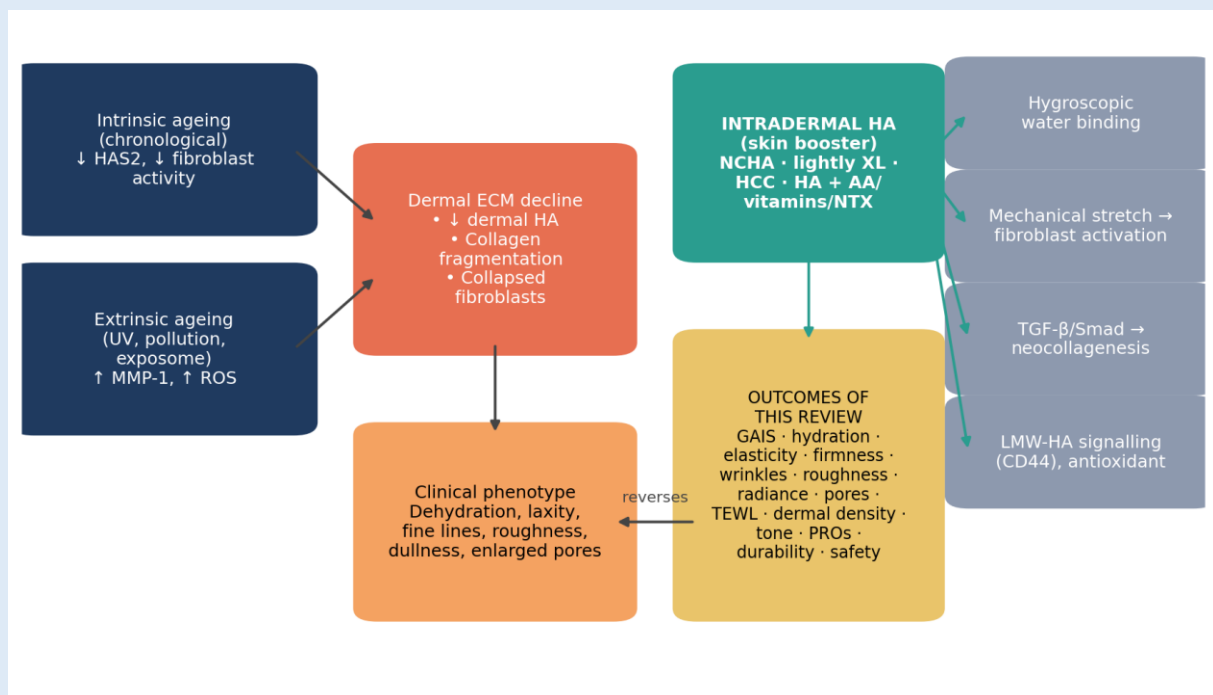
H0: injeksi HA intradermal tidak berbeda dari kontrol dalam proporsi *responder* perbaikan estetik/kualitas kulit global (RR = 1).

H1: injeksi HA intradermal meningkatkan proporsi *responder* perbaikan estetik/kualitas kulit global dibandingkan kontrol (RR > 1), serta memperbaiki parameter biofisik kulit (hidrasi, elastisitas, *firmness*) dan tanda klinis penuaan (kerutan, tekstur, *radiance*) dengan profil keamanan yang dapat diterima.

Kebaruan (Novelty)

- Meta-analisis pertama yang mengintegrasikan tiga RCT multisenter 2026 (n = 1.324 terdaftar) dengan RCT sebelumnya.

- Kerangka 14 *outcome* dalam satu tinjauan, dilengkapi matriks *outcome* per studi (*heat map*) dan uji tanda (*sign test*) per *outcome*.
- Penilaian ganda RoB 2 dan ROBINS-I, analisis HKSJ, *prediction interval*, *leave-one-out*, meta-analisis kumulatif, L'Abbé *plot*, dan GRADE per *outcome*.
- Klasifikasi bukti berdasarkan spektrum formulasi HA (NCHA → HCC → *lightly cross-linked* → *cross-linked*) serta usulan alur klinis berbasis bukti.
- Tinjauan berbahasa Indonesia dengan implikasi praktis bagi layanan kosmetik medik nasional.



Gambar 1. Kerangka konseptual penuaan kulit wajah dan mekanisme yang diusulkan untuk injeksi *hyaluronic acid* intradermal. HAS2 = *hyaluronan synthase 2*; MMP-1 = *matrix metalloproteinase-1*; ROS = *reactive oxygen species*; XL = *cross-linked*; HCC = *hybrid cooperative complexes*; AA = *asam amino*; NTX = *niacinamide–tranexamic acid*; LMW = *low molecular weight*.

METODE PENELITIAN

Desain dan Pelaporan

Tinjauan ini merupakan *systematic review* dengan *meta-analysis* yang dilaporkan sesuai *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses* (PRISMA) 2020 beserta dokumen *explanation and elaboration*-nya.^{17,18} Protokol disusun a priori oleh tim penulis (tujuan, kriteria kelayakan, *outcome*, dan rencana analisis) sebelum ekstraksi data, dan hal ini dinyatakan sebagai keterbatasan.

Kriteria Kelayakan (PICOS)

Tabel 1. Kerangka PICOS dan kriteria kelayakan

Elemen	Kriteria inklusi	Kriteria eksklusi
Population (P)	Dewasa ≥ 18 tahun dengan tanda penuaan/penurunan kualitas kulit wajah (dehidrasi, <i>dullness</i> , <i>fine lines</i> , kekasaran, laksitas ringan–sedang, pori membesar)	Anak; indikasi non-kosmetik (bekas jerawat sebagai indikasi utama, lipoatrofi HIV, rekonstruksi); area selain wajah (leher, dekolote, tangan, lengan) tanpa data wajah terpisah
Intervention (I)	Injeksi HA intradermal/subdermal superfisial (NCHA, <i>lightly cross-linked</i> , HCC, <i>cross-linked</i> mikro-alikuot, HA + asam amino/vitamin/niasinamida), manual atau dengan perangkat (<i>mesogun</i> , <i>multi-needle</i>)	HA topikal atau serum; HA untuk volumisasi kompartemen dalam/ <i>fat pad</i> ; HA yang dicampur CaHA/PLLA sehingga efek HA tidak dapat diisolasi
Comparator (C)	Tanpa terapi, salin/ <i>sham</i> , krim/perawatan rutin, BoNT-A saja, formulasi HA lain, dosis berbeda, atau <i>baseline</i> (studi <i>single-arm</i>)	—
Outcomes (O)	Minimal satu: GAIS/perbaikan global, hidrasi, elastisitas, <i>firmness</i> , kerutan, tekstur, <i>radiance</i> , pori, TEWL, ketebalan/densitas dermis, warna/pigmen, PROs, durabilitas, efek <i>sampling</i>	Hanya <i>outcome</i> farmakokinetik/rheologi <i>in vitro</i>
Study design (S)	RCT (paralel, <i>split-face</i> , multi-lengan), <i>cohort</i> , <i>case-control</i> , <i>cross-sectional</i> , observasional prospektif/retrospektif	<i>Case report</i> , <i>case series</i> , <i>narrative review</i> , <i>systematic review/meta-analysis</i> (dibahas di diskusi saja), studi hewan/ <i>in vitro</i> , editorial
Lainnya	Artikel <i>peer-reviewed</i> lengkap; bahasa Inggris; prioritas terbitan 2023–2026	Abstrak konferensi tanpa data; <i>preprint</i>

Strategi Penelusuran

The keywords used for this research based PICO :

PICO Element	Keyword 1	Keyword 2	Keyword 3
P (Population)	Adults with facial skin ageing	Patients with decreased facial skin quality	Fitzpatrick III–V Asian populations
I (Intervention)	Intradermal hyaluronic acid injection	HA-based skin booster	Non-cross-linked or hybrid cooperative complex HA
C (Comparator)	No treatment or saline/ <i>sham</i>	Active non-HA comparator	Alternative HA formulation or dose
O (Outcome)	Global aesthetic improvement (GAIS)	Skin hydration and elasticity	Adverse events and durability

The Boolean MeSH keywords inputted on databases for this research are: (*"Adults with facial skin ageing" OR "Patients with decreased facial skin quality" OR "Fitzpatrick III–V Asian populations"*) AND (*"Intradermal hyaluronic acid injection" OR "HA-based skin booster" OR "Non-cross-linked or hybrid cooperative complex HA"*) AND (*"No treatment or saline/sham" OR "Active non-HA comparator" OR "Alternative HA formulation or dose"*) AND (*"Global aesthetic improvement (GAIS)" OR "Skin hydration and elasticity" OR "Adverse events and durability"*)

Seleksi Studi

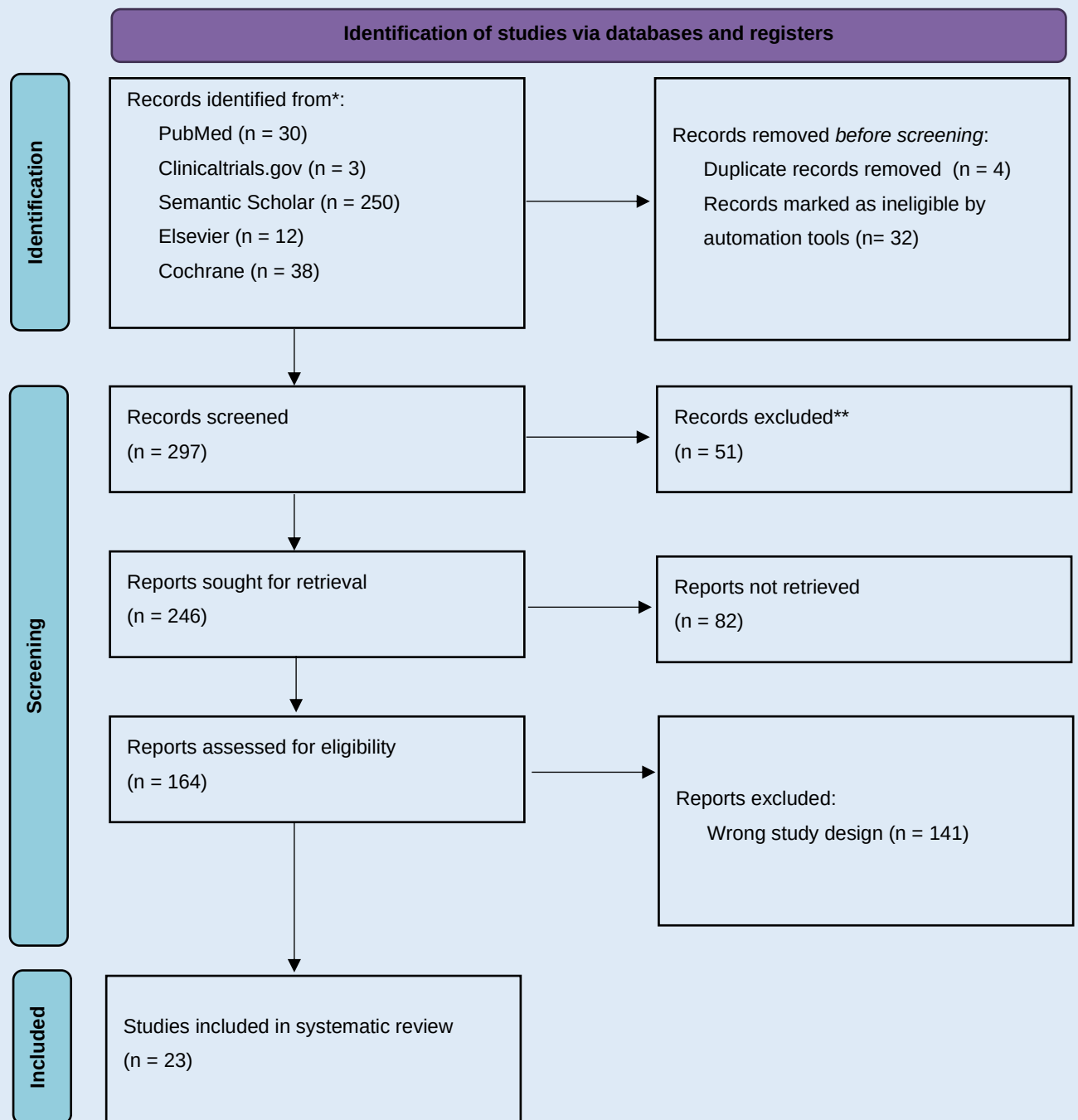
Rekaman dari ketiga *query* digabungkan dan duplikasi dihapus berdasarkan judul dan DOI. Dua penelaah menyaring judul dan abstrak secara independen menggunakan kriteria pada Tabel 1, kemudian menilai laporan yang berpotensi eligibel secara penuh. Ketidaksepakatan diselesaikan melalui diskusi dengan penelaah ketiga.

Ekstraksi Data

Data diekstraksi menggunakan formulir terstandar yang diuji coba sebelumnya, meliputi: identitas studi (penulis pertama, tahun, jurnal, negara, registrasi uji klinis, sumber pendanaan), desain dan *setting*, karakteristik partisipan (n, usia, jenis kelamin, fototipe), karakteristik intervensi (nama/kelas produk, konsentrasi, volume per sesi, teknik, jumlah dan interval sesi), pembandingan, waktu penilaian dan *follow-up*, definisi dan instrumen *outcome*, hasil numerik (proporsi *responder*, rerata $\pm$ SD, *effect size*, nilai p), serta efek samping. Bila jumlah kejadian tidak dilaporkan secara eksplisit tetapi persentase dan denominator (atau rasio alokasi) tersedia, jumlah kejadian direkonstruksi dan ditandai; analisis sensitivitas dilakukan untuk menilai dampaknya.

Article Search Strategy

Database	Keywords	Hits
Pubmed	<i>("Adults with facial skin ageing" OR "Patients with decreased facial skin quality" OR "Fitzpatrick III–V Asian populations") AND ("Intradermal hyaluronic acid injection" OR "HA-based skin booster" OR "Non-cross-linked or hybrid cooperative complex HA") AND ("No treatment or saline/sham" OR "Active non-HA comparator" OR "Alternative HA formulation or dose") AND ("Global aesthetic improvement (GAIS)" OR "Skin hydration and elasticity" OR "Adverse events and durability")</i>	30
Clinicaltrials.gov	<i>("Adults with facial skin ageing" OR "Patients with decreased facial skin quality" OR "Fitzpatrick III–V Asian populations" AND "Intradermal hyaluronic acid injection" OR "HA-based skin booster" OR "Non-cross-linked or hybrid cooperative complex HA" AND "Global aesthetic improvement (GAIS)" OR "Skin hydration and elasticity" OR "Adverse events and durability")</i>	3
Semantic Scholar	<i>("Adults with facial skin ageing" OR "Patients with decreased facial skin quality" OR "Fitzpatrick III–V Asian populations") AND ("Intradermal hyaluronic acid injection" OR "HA-based skin booster" OR "Non-cross-linked or hybrid cooperative complex HA") AND ("No treatment or saline/sham" OR "Active non-HA comparator" OR "Alternative HA formulation or dose") AND ("Global aesthetic improvement (GAIS)" OR "Skin hydration and elasticity" OR "Adverse events and durability")</i>	250
Elsevier	<i>("Adults with facial skin ageing" AND "Intradermal hyaluronic acid injection" AND "Global aesthetic improvement (GAIS)" OR "Skin hydration and elasticity" OR "Adverse events and durability")</i>	12
Cochrane	<i>("Adults with facial skin ageing" AND "Intradermal hyaluronic acid injection" AND "Global aesthetic improvement (GAIS)" OR "Skin hydration and elasticity" OR "Adverse events and durability")</i>	38



Article search flowchart

Definisi Outcome

Tabel 2. Definisi operasional 14 *outcome* yang dianalisis

No	Outcome	Definisi / instrumen utama	Arah perbaikan
1	GAIS / perbaikan global (primer)	Proporsi <i>responder</i> (≥ 1 tingkat perbaikan) pada GAIS, <i>Physician Global Assessment</i> , atau skala <i>responder</i> kualitas kulit tervalidasi (ACSS, komposit kering/kusam)	↑

2	Hidrasi	<i>Corneometer</i> (a.u.), <i>tissue dielectric constant</i> , <i>Moisturemap</i> , VAS hidrasi	↑
3	Elastisitas	<i>Cutometer</i> R2, R5, R7, F1; <i>elastometer</i> (N/m)	↑
4	Firmness	<i>Cutometer</i> R0, R3 (<i>tiring effect</i>), VAS <i>firmness</i>	R0/R3 ↓; VAS ↑
5	Kerutan / fine lines	WSRS, AFLS, Lemperle, <i>Fitzpatrick–Goldman</i> , profilometri (Rz, kedalaman)	↓
6	Kekasaran / tekstur	ACSS, ASRS, Ra (<i>Visioscan/Antera 3D</i>)	↓ skor/Ra
7	Radiance / glow	Skor klinis <i>radiance</i> , <i>gloss value</i> , VAS	↑
8	Pori	Volume, luas, jumlah, dan kedalaman pori (<i>Antera 3D</i> , <i>VISIA</i>)	↓
9	TEWL / fungsi sawar	<i>Tewameter</i> (g/m ² /jam)	↓
10	Ketebalan / densitas dermis	Ultrasonografi frekuensi tinggi (ketebalan, ekodensitas), <i>Dermascan</i>	↑
11	Warna / pigmentasi	Indeks melanin, <i>Chromameter</i> (L*), homogenitas warna	Melanin ↓; L* ↑
12	PROs / kepuasan	FACE-Q, skala <i>self-esteem</i> , Likert, kuesioner kepuasan	↑
13	Durabilitas	Efek bermakna yang bertahan ≥ 3 bulan setelah sesi terakhir	Bertahan
14	Keamanan	<i>Adverse events</i> (AE), <i>serious AE</i> (SAE), nodul, reaksi lokasi injeksi	SAE = 0

ACSS = *Allergan Cheek Smoothness Scale*; AFLS = *Allergan Fine Lines Scale*; ASRS = *Allergan Skin Roughness Scale*; a.u. = *arbitrary units*; VAS = *visual analogue scale*.

Ukuran Efek dan Sintesis Data

Untuk *outcome* dikotomis (*proporsi responder*), ukuran efek dihitung sebagai *risk ratio* (RR) dan *risk difference* (RD) dengan interval kepercayaan (IK) 95%; koreksi kontinuitas 0,5 diterapkan pada sel nol. *Number needed to treat* (NNT) dihitung sebagai 1/RD. Untuk *outcome* kontinu digunakan *standardised mean difference* (SMD, Cohen's d); bila hanya rerata ± SD pre–post tersedia, SMD dihitung terhadap SD *baseline*; galat baku d diaproksimasi dengan $\sqrt{(1/n + d^2/2n)}$. *Proporsi responder* lengan HA digabungkan pada skala logit.

Meta-analisis dilakukan dengan model *random-effects* DerSimonian–Laird dengan pembobotan *inverse variance*. Heterogenitas dinilai dengan statistik Q Cochran (signifikan bila $p < 0,10$), τ^2 , dan I^2 ($\approx 25\%$, 50% , 75% sebagai rendah, sedang, tinggi),^{19,20} dengan catatan bahwa I^2 bukan ukuran absolut heterogenitas sehingga *prediction interval* 95% juga dilaporkan.²¹ Karena estimator DerSimonian–Laird cenderung bias ke bawah pada meta-analisis dengan sedikit studi, IK dan nilai p juga dihitung dengan metode Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman (HKSJ) sebagai analisis utama pendamping.²²

Analisis sensitivitas mencakup: (a) model *fixed effect*; (b) HKSJ; (c) *leave-one-out*; (d) eksklusi RCT berisiko bias tinggi; (e) eksklusi desain *split-face*; (f) pembatasan pada RCT multisenter besar ($n > 400$); dan (g) hanya RCT berisiko rendah. Meta-analisis kumulatif menurut tahun publikasi dilakukan untuk menilai stabilitas bukti dari waktu ke waktu. Bias

publikasi dieksplorasi secara visual dengan *contour-enhanced funnel plot* dan secara statistik dengan uji regresi Egger;²³ karena jumlah studi < 10, hasil uji Egger diperlakukan sebagai eksploratif. Untuk *outcome* yang tidak dapat dimeta-analisis, dilakukan sintesis naratif terstruktur, matriks *outcome* (*heat map*), dan *vote counting* berbasis arah efek dengan uji tanda (*sign test*) satu sisi.

Kepastian bukti per *outcome* dinilai dengan pendekatan GRADE (*risk of bias*, *inconsistency*, *indirectness*, *imprecision*, *publication bias*), dengan bukti RCT dimulai dari tinggi dan studi non-randomisasi yang dinilai dengan ROBINS-I diintegrasikan sesuai panduan GRADE 18.²⁴ Seluruh analisis dilakukan dengan skrip Python (NumPy/SciPy/Matplotlib) yang ditulis khusus dan diverifikasi silang terhadap rumus standar; tingkat kemaknaan ditetapkan pada $\alpha = 0,05$ dua sisi.

Tabel 3. Ringkasan rencana analisis statistik

Komponen	Metode	Kriteria / interpretasi
Model utama	<i>Random-effects</i> DerSimonian–Laird, <i>inverse variance</i>	Efek gabungan $\pm$ IK 95%; uji Z
Model pendamping	Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman	IK berbasis distribusi t, $df = k - 1$
Heterogenitas	Q Cochran, τ^2 , I^2 , <i>prediction interval</i> 95%	Q: $p < 0,10$; I^2 25/50/75%
Robustness	<i>Fixed effect</i> , <i>leave-one-out</i> , subset RoB/desain/ukuran	Konsistensi arah dan kemaknaan
Stabilitas temporal	Meta-analisis kumulatif	Konvergensi estimasi
Bias publikasi	<i>Contour-enhanced funnel plot</i> , uji Egger	Egger $p < 0,10$ (eksploratif; $k < 10$)
Outcome non-poolable	<i>Heat map</i> , <i>vote counting</i> , <i>sign test</i> satu sisi	$p < 0,05$
Kepastian bukti	GRADE (+ ROBINS-I, GRADE 18)	Tinggi / sedang / rendah / sangat rendah

Penilaian Risiko Bias

Risiko bias RCT dinilai menggunakan *Cochrane Risk of Bias tool version 2* (RoB 2) pada lima domain: proses randomisasi (D1), deviasi dari intervensi yang direncanakan (D2), data *outcome* yang hilang (D3), pengukuran *outcome* (D4), dan pemilihan hasil yang dilaporkan (D5), dengan penilaian keseluruhan *low risk*, *some concerns*, atau *high risk*.²⁵ Studi non-randomisasi dinilai dengan ROBINS-I pada tujuh domain (perancu, seleksi partisipan, klasifikasi intervensi, deviasi intervensi, data hilang, pengukuran *outcome*, dan pelaporan selektif), dengan kategori *low*, *moderate*, *serious*, atau *critical*.²⁶ Penilaian dilakukan terhadap *outcome* primer setiap studi oleh dua penelaah secara independen.

Tabel 4. Penilaian risiko bias RoB 2 untuk 12 RCT, beserta justifikasi utama

Studi	D1	D2	D3	D4	D5	Overall	Justifikasi utama
Liao 2026 ¹⁴	Low	Some	Low	Low	Some	Some concerns	Multisenter, rasio 2:1, penilaian GAIS tersamar; kontrol tanpa intervensi (peserta tidak tersamar); registrasi tidak tercantum di abstrak
Cheng H 2026 ¹⁵	Low	Some	Low	Low	Low	Some concerns	<i>Assessor-blinded</i> , teregistrasi (ChiCTR2300078169), <i>completion</i> 93–95%; kontrol <i>no-treatment</i>
Yang 2026 ¹⁶	Low	Some	Low	High	Some	High	Kontrol tanpa intervensi, tidak dilaporkan penilai tersamar untuk GAIS (<i>outcome</i> subjektif)
Fanian 2023 ²⁷	Low	Some	Low	Some	Some	Some concerns	Pembanding krim aktif (3:1), profilometri objektif, penyamaran terbatas; pendanaan produsen
Alexiades 2023 ²⁸	Low	Some	Low	Low	Low	Some concerns	<i>Evaluator-blind</i> , <i>responder</i> terdefinisi a priori; kontrol <i>no-treatment</i>
Duteil 2023 ²⁹	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Tersamar ganda, <i>placebo</i> salin <i>split-face</i> , <i>outcome</i> instrumental
Ko 2020 ³⁰	Low	Low	Low	Low	Some	Low	Tersamar ganda, <i>placebo</i> , paralel; pelaporan elastisitas terbatas
Jones 2018 ³¹	Low	Low	High	Low	Low	High	Hanya 14/20 menyelesaikan studi (30% <i>attrition</i>) tanpa analisis ITT
Hersant 2021 ³²	Some	Some	Low	Some	Some	Some concerns	Metode randomisasi/penyamaran tidak jelas; FACE-Q dilaporkan pasien
Alzayadne 2025 ³³	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Tersamar ganda, <i>split-face</i> , penilai tersamar, <i>effect size</i> lengkap
Wang S 2025 ³⁴	Some	Low	Low	Some	Some	Some concerns	Hanya partisipan tersamar; detail randomisasi dan n tidak dilaporkan di abstrak
Rutnumnoi 2025 ³⁵	Low	Low	Low	Low	Low	Low	Tersamar ganda, <i>split-face</i> , 29/30 selesai, pengukuran <i>Antera 3D</i> objektif

D1 = randomisasi; D2 = deviasi intervensi; D3 = data hilang; D4 = pengukuran *outcome*; D5 = pelaporan selektif. Some = *some concerns*.

Tabel 5. Penilaian risiko bias ROBINS-I untuk 11 studi non-randomisasi

Studi	D1	D2	D3	D4	D5	D6	D7	Overall
Wit 2022 ³⁶	Mod	Low	Low	Low	Low	Mod	Mod	Moderate
Lee J 2023 ³⁷	Ser	Mod	Low	Low	Low	Mod	Mod	Serious

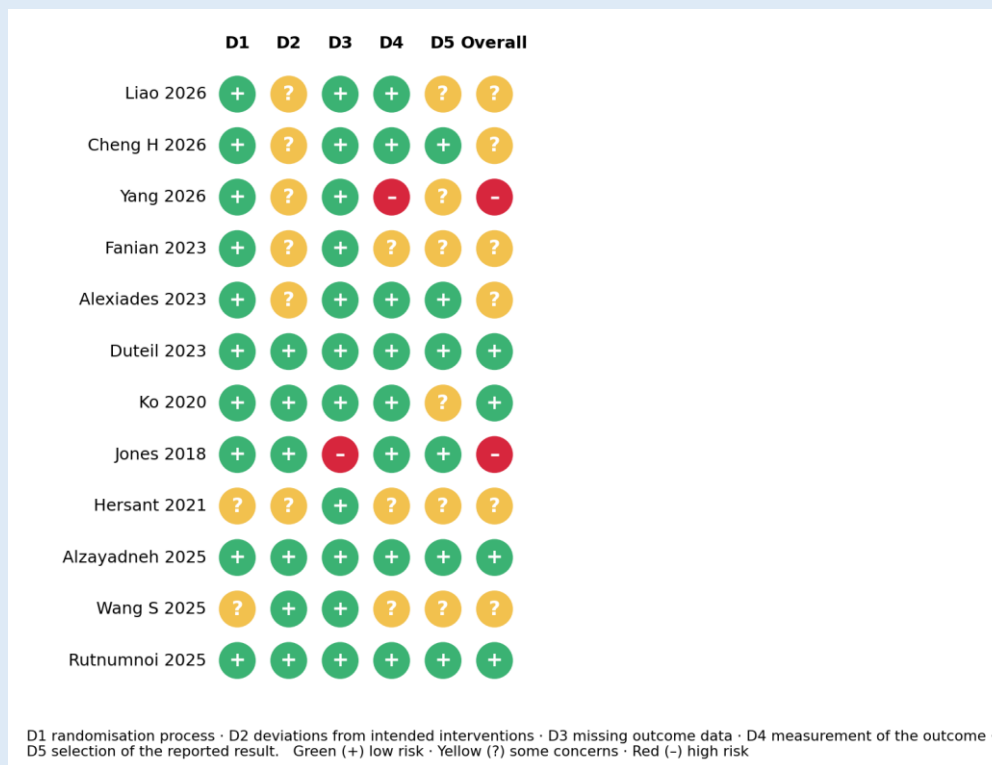
Ayatollahi 2020 ³⁸	Ser	Mod	Low	Low	Low	Mod	Mod	Serious
Chahine 2025 ³⁹	Ser	Mod	Low	Low	Low	Mod	Mod	Serious
Park JY 2025 ⁴⁰	Ser	Mod	Low	Low	Low	Mod	Mod	Serious
Yazdanparast 2025 ⁴¹	Ser	Mod	Low	Low	Low	Mod	Mod	Serious
Cheng S 2025 ⁴²	Ser	Mod	Low	Low	Ser	Mod	Mod	Serious
Rosso 2025 ⁴³	Mod	Mod	Low	Low	Low	Mod	Mod	Moderate
Pino 2025 ⁴⁴	Mod	Mod	Low	Low	Low	Mod	Mod	Moderate
Siquier-Dameto 2024 ⁴⁵	Ser	Mod	Low	Low	Low	Mod	Mod	Serious
Hsin 2025 ⁴⁶	Ser	Mod	Low	Low	Low	Mod	Mod	Serious

D1 perancu (*single-arm* tanpa pembandingan: variasi musiman hidrasi, *regression to the mean*, efek perawatan kulit bersamaan dinilai *serious*); D2 seleksi partisipan; D3 klasifikasi intervensi; D4 deviasi intervensi; D5 data hilang (Cheng S 2025: data hidrasi hanya 8→6 partisipan); D6 pengukuran *outcome* (penilai tidak tersamar untuk skala subjektif); D7 pelaporan selektif. Mod = *moderate*; Ser = *serious*.

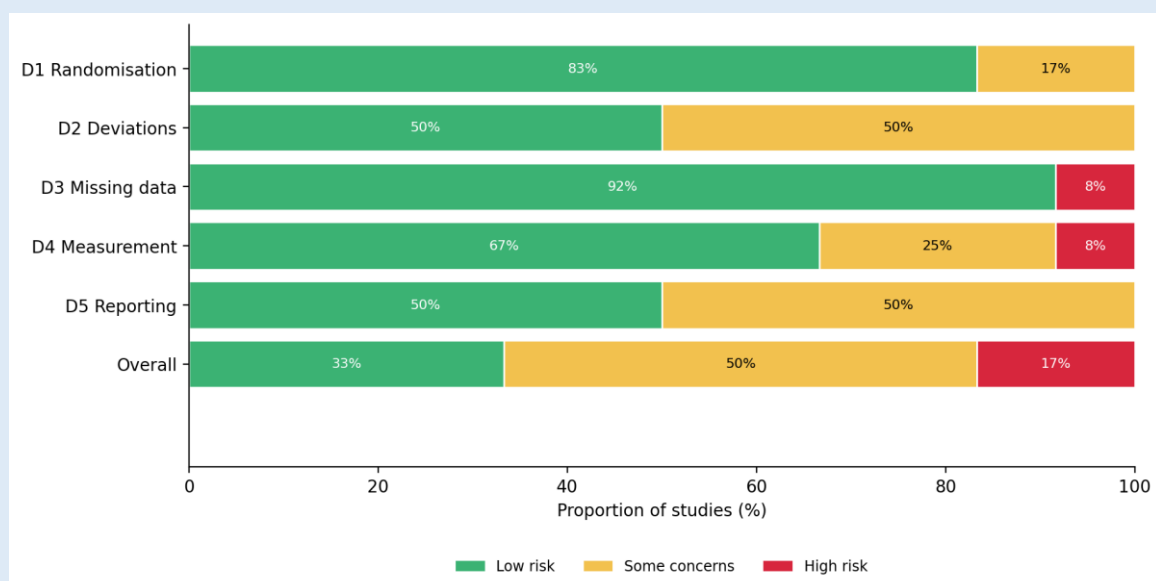
Risiko Bias Studi yang Diinklusi

Di antara 12 RCT, empat (33,3%) dinilai berisiko bias rendah secara keseluruhan (Duteil 2023, Ko 2020, Alzayadneh 2025, Rutnumnoi 2025), enam (50,0%) *some concerns*, dan dua (16,7%) berisiko tinggi (Yang 2026 karena penilaian GAIS tanpa penyamaran pada kontrol tanpa intervensi; Jones 2018 karena *attrition* 30%). Sumber *some concerns* tersering adalah domain deviasi intervensi (D2), karena tujuh RCT memakai kontrol tanpa terapi sehingga penyamaran peserta mustahil. Proses randomisasi (D1) dan data hilang (D3) umumnya berisiko rendah.

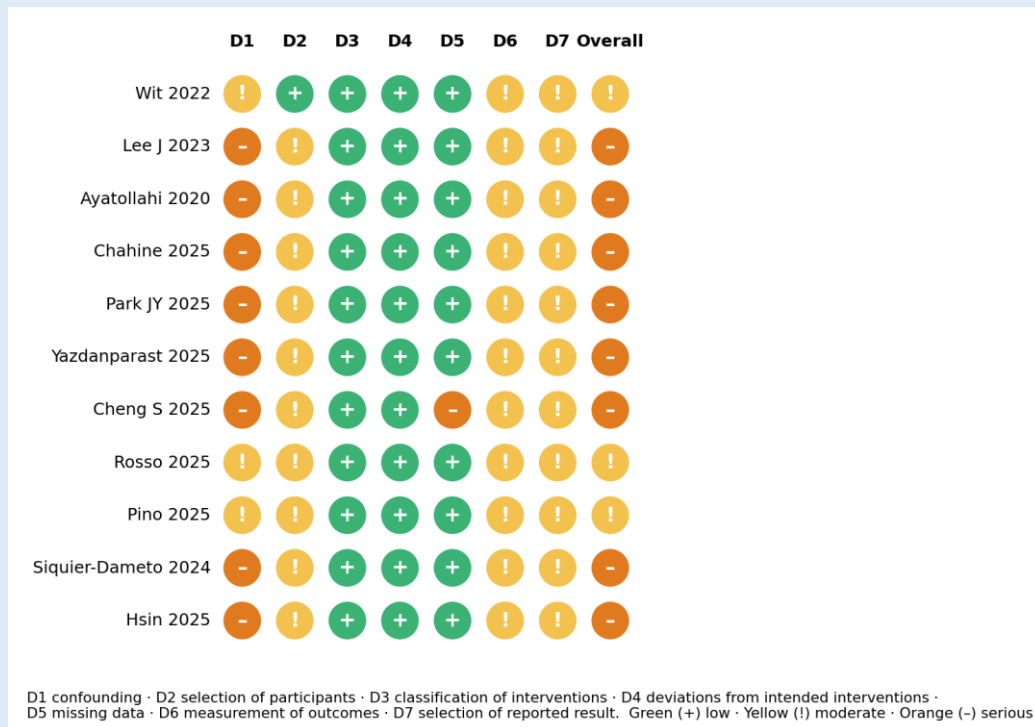
Di antara 11 studi non-randomisasi, tiga (27,3%) dinilai berisiko sedang dan delapan (72,7%) serius; tidak ada yang kritis. Domain perancu (D1) menjadi penyebab utama karena desain *single-arm* pre-post tidak dapat memisahkan efek HA dari variasi musiman hidrasi kulit, perawatan kulit bersamaan, efek Hawthorne, dan *regression to the mean*. Karena itu, studi non-randomisasi hanya digunakan untuk sintesis naratif dan *vote counting*, bukan untuk estimasi efek komparatif primer.



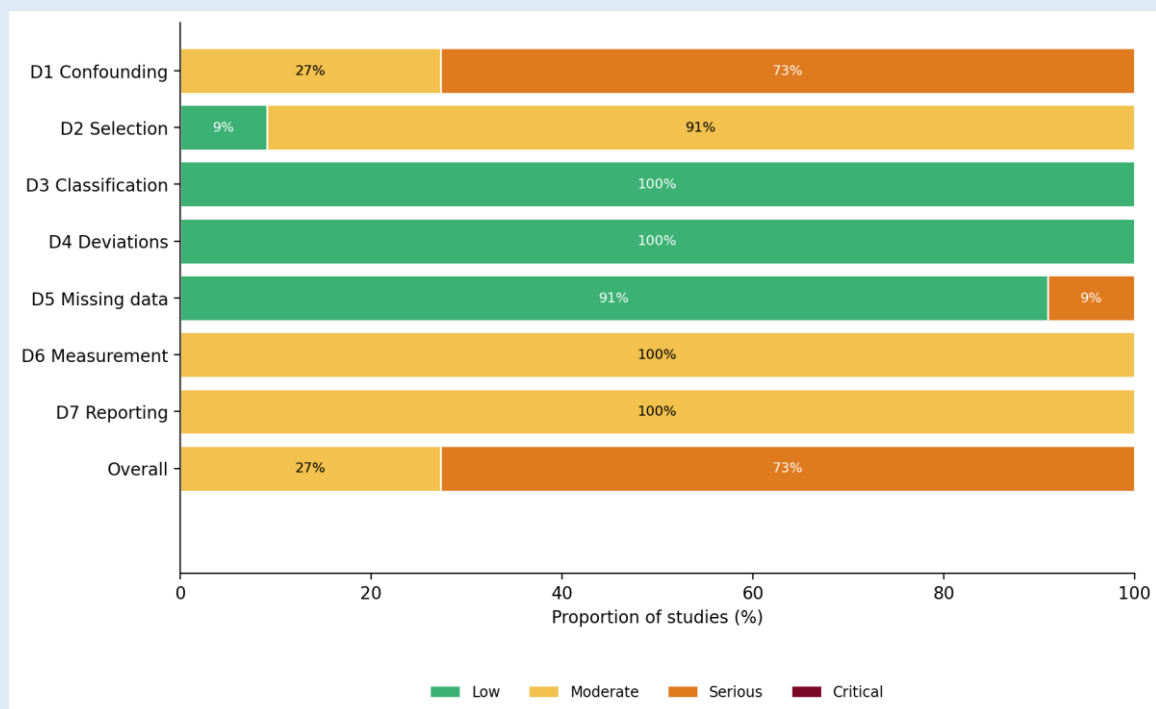
Gambar 2. *Traffic-light plot* RoB 2 untuk 12 RCT. Hijau (+) = risiko rendah; kuning (?) = *some concerns*; merah (-) = risiko tinggi.



Gambar 3. *Summary plot* RoB 2: proporsi RCT menurut kategori risiko bias pada setiap domain.



Gambar 4. *Traffic-light plot* ROBINS-I untuk 11 studi non-randomisasi. Hijau (+) = rendah; kuning (!) = sedang; oranye (-) = serius.



Gambar 5. *Summary plot* ROBINS-I; domain perancu (D1) merupakan sumber utama risiko bias serius.

HASIL PENELITIAN

Karakteristik Studi yang Diinklusi

Karakteristik 23 studi primer disajikan pada Tabel 8 (desain dan populasi) dan Tabel 9 (protokol intervensi dan *outcome*). Dua belas studi (52,2%) merupakan RCT—tujuh paralel/multi-lengan dan lima *split-face*—dan sebelas studi (47,8%) non-randomisasi (sembilan *single-arm* prospektif, satu *split-face* non-acak, satu kohort prospektif). Sebanyak 15 studi (65,2%) terbit pada 2025–2026, sesuai prioritas bukti terbaru. Ukuran sampel berkisar 20–456 (median 40); tiga RCT multisenter terbesar (Liao 2026, Cheng H 2026, Yang 2026) menyumbang 57,9% dari seluruh partisipan. Mayoritas partisipan adalah perempuan usia pertengahan (rerata/median usia yang dilaporkan 40–58 tahun).

Table 6. Characteristics of the 23 included primary studies — design and population

No	Study [ref]	Country	Design	N (enrolled / analysed)	Age; sex	Funding / registration
1	Liao 2026 ¹⁴	China	Multicentre parallel RCT (2:1), blinded GAIS evaluation	420 / NR	Adults; NR	NR
2	Cheng H 2026 ¹⁵	China	Multicentre parallel superiority RCT (1:1), assessor-blinded	448 / 421 (212 vs 209)	Adults; NR	ChiCTR2300078169
3	Yang 2026 ¹⁶	NR (multicentre)	Multicentre parallel RCT (2:1), no-treatment control	456 / 439 (287 vs 152)	18–65 y; 92.9% F	NR
4	Fanian 2023 ²⁷	France	Randomised active-controlled RCT (3:1)	146 / 145 (107 vs 38)	Adults; NR	Manufacturer-funded; NCT05609617
5	Alexiades 2023 ²⁸	NR (multicentre)	Randomised evaluator-blind RCT (2:1)	202 / 202 (131 vs 71)	≥ 22 y (median 58); 86.1% F	NR
6	Duteil 2023 ²⁹	NR	Double-blind placebo-controlled split-face RCT	30 / 30	Adults with ageing signs; NR	NR
7	Ko 2020 ³⁰	NR	Single-centre double-blind placebo-controlled parallel RCT	60 / NR	Adults; NR	NR
8	Jones 2018 ³¹	NR	Single-centre sham-controlled double-blind split-face RCT	20 / 14	Adults; NR	NR
9	Hersant 2021 ³²	NR	Prospective 3-arm RCT (HA vs a-PRP vs HA + a-PRP)	93 / 93	Adults; NR	NR
10	Alzayadneh 2025 ³³	NR	Prospective double-blind split-face RCT	52 / 52	44.5 ± 4.7 y; 73.1% F	NR
11	Wang S 2025 ³⁴	NR	Randomised split-face, participant-blinded, dose-comparison	NR	Women, mild–moderate photoageing	NR

12	Rutnumnoi 2025 ³⁵	NR	Double-blind split-face RCT (head-to-head)	30 / 29	Adults with enlarged pores; NR	NR
13	Wit 2022 ³⁶	NR	Non-randomised single-blind split-face (head-to-head)	24 / 24	Healthy women	NR
14	Lee J 2023 ³⁷	NR	Prospective single-arm open-label pilot	20 / 20	30–60 y (mean 54.1)	NR
15	Ayatollahi 2020 ³⁸	NR	Prospective single-arm	20 / 20	40.15 ± 6.63 y; M + F	NR
16	Chahine 2025 ³⁹	NR	Single-centre open-label single-arm post-marketing	24 / 24	44 ± 7.1 y; 21 F/3 M; FST III–IV	NCT07010549
17	Park JY 2025 ⁴⁰	Korea	Prospective single-arm open-label (24 wk)	20 / 20	Korean women	NR
18	Yazdanparast 2025 ⁴¹	Iran	Single-arm before–after clinical study	20 / 20	Adults; NR	IRCT20150101020514N17
19	Cheng S 2025 ⁴²	China	Single-centre open-label single-arm	30 / 28–26	38–60 y; Chinese women	NR
20	Rosso 2025 ⁴³	NR (multicentre)	Prospective multicentre low-interventional open-label (SKINQARE)	NR	Adults; NR	NR
21	Pino 2025 ⁴⁴	NR	Prospective single-centre single-arm	81 / NR	Adults with cutaneous ageing	NR
22	Siquier-Dameto 2024 ⁴⁵	NR	Prospective single-arm	40 / 40	Healthy adults	NR
23	Hsin 2025 ⁴⁶	NR	Prospective cohort (single-arm)	49 / 49	Women	NR

NR = not reported in the source record retrieved via Consensus; F = female; M = male; FST = Fitzpatrick skin type; a-PRP = autologous platelet-rich plasma. Systematic reviews and meta-analyses were deliberately excluded from this table.

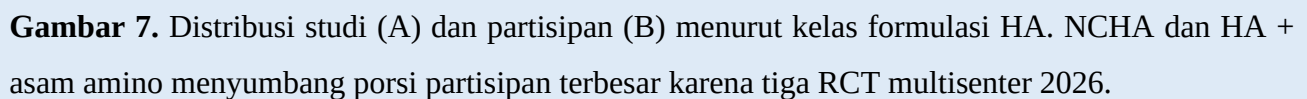
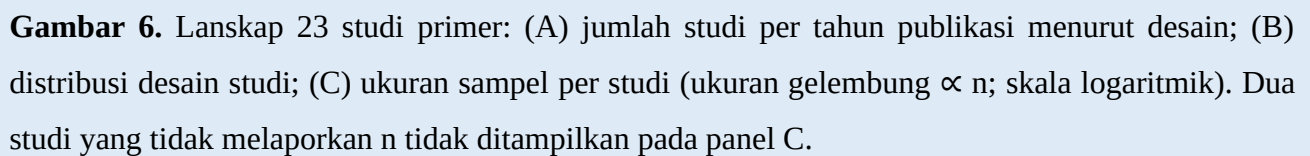
Table 7. Characteristics of the included studies — intervention protocol, comparator, follow-up and outcomes

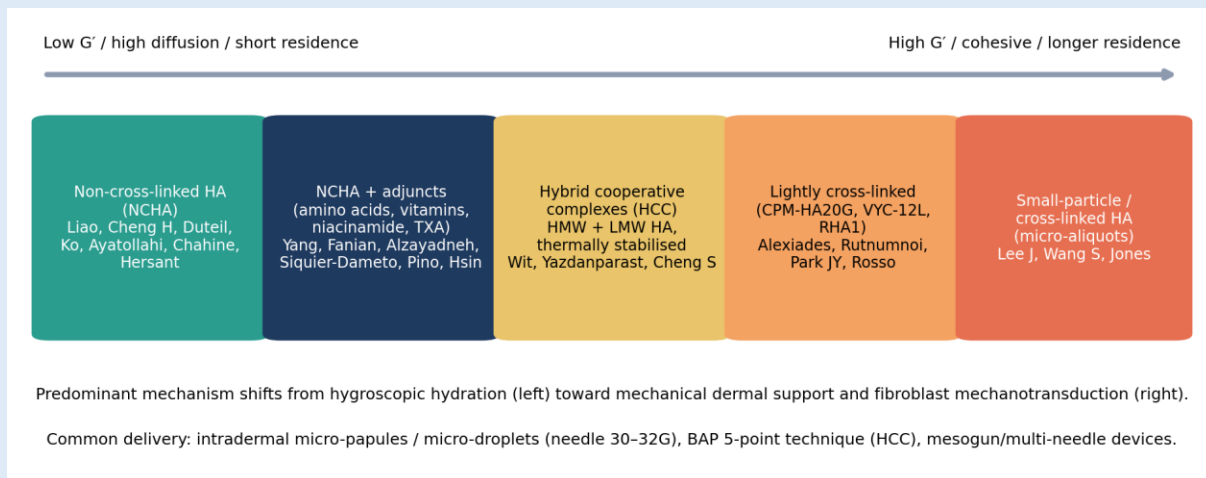
Study	HA product (class)	Protocol	Comparator	Follow-up	Principal outcomes	Key result (as reported)
Liao 2026	Non-cross-linked sodium hyaluronate gel (NCHA)	3 full-face intradermal sessions, q3 wk	No intervention	6 mo	Blinded GAIS; composite dryness/dullness; hydration; elasticity; fine lines; roughness	GAIS 90.63% vs 3.65%; composite 83.20% vs 3.65% (p < .0001)

Cheng H 2026	NCHA 4 mL/session	Full-face intradermal, D0, D28, D56	Routine skincare (delayed treatment)	D84	Hydration; elasticity; GAIS; ASRS; AFLS	Hydration > control at all time points ($p < .001$); elasticity $p < .05$; GAIS/ASRS/AFLS favoured HA
Yang 2026	Sodium hyaluronate + glycine, proline, leucine, lysine	3 monthly intradermal (mesotherapy)	No intervention	3 mo post	GAIS efficacy; hydration; elasticity; AE	GAIS 97.56% vs 3.95% ($p < .001$); AE 1.67%, mild–moderate
Fanian 2023	NCTF 135HA (HA + multi-ingredient)	3 sessions + moisturiser	Moisturiser alone	D120	Profilometric wrinkles; radiance; hydration; self-esteem	Wrinkles ↓ and radiance ↑ vs control at D75/D120; hydration ↑ 7 d after last injection
Alexiades 2023	VYC-12L (lightly cross-linked HA + lidocaine)	Intradermal cheeks, initial ± touch-up	No treatment (optional delayed)	6 mo	ACSS and AFLS responder; hydration (TDC)	ACSS 57.9% vs 4.5%; AFLS 58.3% vs 5.4% ($p < .001$)
Duteil 2023	M-HA10 (NCHA)	3 multi-injection sessions	Saline, contralateral	10 d after last	Fine-line depth; hydration; radiance; firmness; GAIS	Crow's feet depth −10% vs +7%; hydration +35%; firmness +27%; GAIS improved 82% vs 0%
Ko 2020	HA via stamp-type micro-needle mesogun	3 full-face sessions	Placebo	12 wk	Corneometry; elasticity	Hydration significantly > placebo; elasticity NS
Jones 2018	SP-HAL (small-particle cross-linked HA + lidocaine) 1 mL	Single microdroplet session	Saline sham, contralateral	180 d	Fitzpatrick–Goldman wrinkle/elastosis; satisfaction	No significant difference vs sham at any time point
Hersant 2021	HA (arm 1); a-PRP (arm 2); HA + a-PRP (arm 3)	3 sessions, cheeks	a-PRP alone; combination	6 mo	FACE-Q; biophysical elasticity	FACE-Q +12/11/6% (HA) vs +20/24/17% (combination) at 1/3/6 mo
Alzayadneh 2025	BoNT-A premixed with NCTF 135HA	Single intradermal session	BoNT-A alone, contralateral	D60	WSRS; VAS hydration/firmness/radiance/tone; GAIS; satisfaction	WSRS Δ 2.33 vs 1.34 ($d = 1.35$); hydration $d = 2.35$; all $p < .001$
Wang S 2025	Cross-linked HA, high vs low dose	Multisession intradermal	Low dose, contralateral	NR	Photoageing score; TEWL; elasticity; satisfaction	Cumulative, dose-dependent benefit; high dose superior and longer-lasting
Rutnumnoi 2025	CPM-HA20 vs CPM-HA20G (lightly cross-linked)	1 mL medial cheek, 3 sessions q4 wk	Head-to-head	W32	Pore volume (Antera 3D); hydration; satisfaction; AE	Both ↓ pore volume; CPM-HA20G 24.2% greater ↓ ($p = .038$)

Wit 2022	HCC (Profilo) vs CPM-HA20G	3 sessions	Head-to-head	W14	Hydration; elasticity; TEWL; melanin; pores; satisfaction	Both improved vs baseline; no between-product difference
Lee J 2023	BYRYZN Skinbooster (cross-linked HA + lidocaine)	3 micropuncture sessions q2 wk	Baseline	W12	Lemperle; Rz; Ra; R2; pores; hydration; TEWL; gloss	Lemperle $2.60 \pm 0.60 \rightarrow 1.55 \pm 0.51$ (W8, -40%); all biophysical $p < .05$
Ayatollahi 2020	NCHA 1–2 mL	3 sessions q3 wk	Baseline	4 mo	Hydration; R0; R2; R3; R5; PGA	R0, R3 ↓, R2, R5 ↑ ($p \leq .01$); hydration ↑ (NS)
Chahine 2025	Foliage Hydrofil (NCHA)	3 sessions q3 wk	Baseline	End of study	Corneometry; aesthetic scores; AE	Capacitance $23.1 \rightarrow 33.2$ a.u. ($p < .05$); no AE
Park JY 2025	CPM-HA20G, 1 mL/side, immediate subdermal	3 sessions q4 wk	Baseline	W24	Glow; firmness; surface/tone evenness; pores; TEWL; GAIS	Significant improvement at W12 and W24; GAIS 100% improved at W12
Yazdanparast 2025	HMW/LMW HA hybrid complex 2 mL, 5 points	2 sessions q4 wk	Baseline	2 visits	Firmness; TEWL; dermal echodensity/thickness; GAIS	Firmness ↑ both visits; dermal thickness ↑; median GAIS 51–75%
Cheng S 2025	Profilo (HCC)	W0 and W4	Baseline	W12	FVLS; WSRS; hydration; TEWL; elasticity	FVLS ($p = .015$), WSRS ($p = .006$) ↓; hydration and TEWL improved (W12 $p < .01$)
Rosso 2025	RHA1 ± subsequent R1	Intradermal, smile lines and face	Baseline	6 mo	GAIS; satisfaction; VISIA parameters	GAIS improvement 92.7% at 2 mo; R1 doubled "very satisfied" rate
Pino 2025	BtHLINE HA skinbooster	3 sessions q3 wk	Baseline	6 mo	MAS; GAIS; Cutometer; Visioscan; Moisturemap	Significant, sustained improvement in all biometric parameters
Siquier-Dameto 2024	HA + amino acids + antioxidant vitamins	3 sessions q2 wk	Baseline	D42	Hydration; viscoelasticity; density; microcirculation; colour; wrinkles; GAIS	Hydration and viscoelasticity +11–12%; density +23%; wrinkles unchanged
Hsin 2025	Hydragel A1 (HA + niacinamide + TXA)	NR	Baseline	D70	GAIS; Antera 3D; Chromameter; Cutometer; Dermascan; Corneometer	Significant ↑ hydration, texture, elasticity and pigmentation

ACSS = Allergan Cheek Smoothness Scale; AFLS = Allergan Fine Lines Scale; ASRS = Allergan Skin Roughness Scale; FVLS = Facial Volume Loss Scale; MAS = Multifactorial Aesthetic Scale; PGA = Physician Global Assessment; TDC = tissue dielectric constant; TXA = tranexamic acid; NS = not significant; D = day; W = week; mo = month.





Gambar 8. Spektrum formulasi HA pada studi yang diinklusi, dari *non-cross-linked* berdifusi tinggi hingga *cross-linked* kohesif. Mekanisme dominan bergeser dari hidrasi higroskopik menuju penopangan mekanis dermis dan mekanotransduksi fibroblas. G' = *elastic modulus*; BAP = *bio-aesthetic points*.

Outcome 1 (Primer): Responder Perbaikan Estetik / Kualitas Kulit Global

Empat RCT dengan pembanding non-HA menyediakan data *responder* dikotomis yang dapat digabungkan (Tabel 10), melibatkan 1.091 partisipan (728 observasi lengan HA dan 393 kontrol; Duteil 2023 berdesain *split-face* sehingga 30 partisipan menyumbang 30 hemifasial per lengan). Proporsi *responder* berkisar 58,0–97,6% pada lengan HA dibandingkan 0–4,2% pada kontrol.

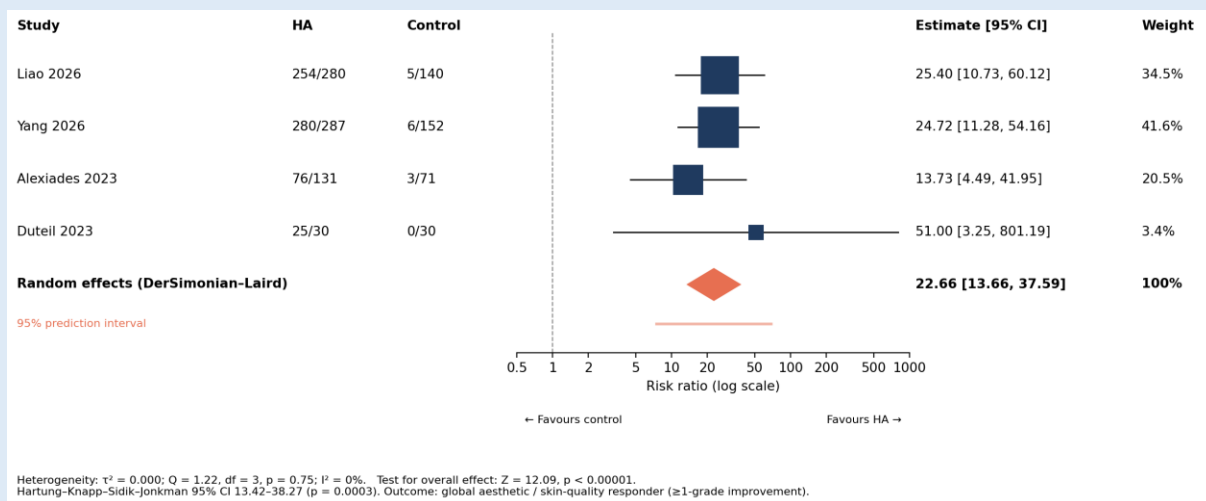
Tabel 8. Data yang dimasukkan ke meta-analisis primer (*responder* ≥ 1 tingkat perbaikan)

Studi	Instrumen	HA: responder/N (%)	Kontrol: responder/N (%)	RR [IK 95%]	RD [IK 95%]	Bobot RR
Liao 2026 ¹⁴	GAIS tersamar	254/280 (90,7) ^a	5/140 (3,6) ^a	25,40 [10,73–60,12]	0,87 [0,83–0,92]	34,5%
Yang 2026 ¹⁶	GAIS (<i>efficacy rate</i>)	280/287 (97,6) ^b	6/152 (3,9) ^b	24,72 [11,28–54,16]	0,94 [0,90–0,97]	41,6%
Alexiades 2023 ²⁸	ACSS <i>responder</i>	76/131 (58,0) ^a	3/71 (4,2) ^a	13,73 [4,49–41,95]	0,54 [0,44–0,64]	20,5%

Duteil 2023 ²⁹	GAIS investigator	25/30 (83,3) ^a	0/30 (0)	51,00 [3,25–801,19] ^c	0,83 [0,70–0,97]	3,4%
Gabungan (RE-DL)		635/728 (87,2)	14/393 (3,6)	22,66 [13,66–37,59]	0,80 [0,66–0,94]	100%

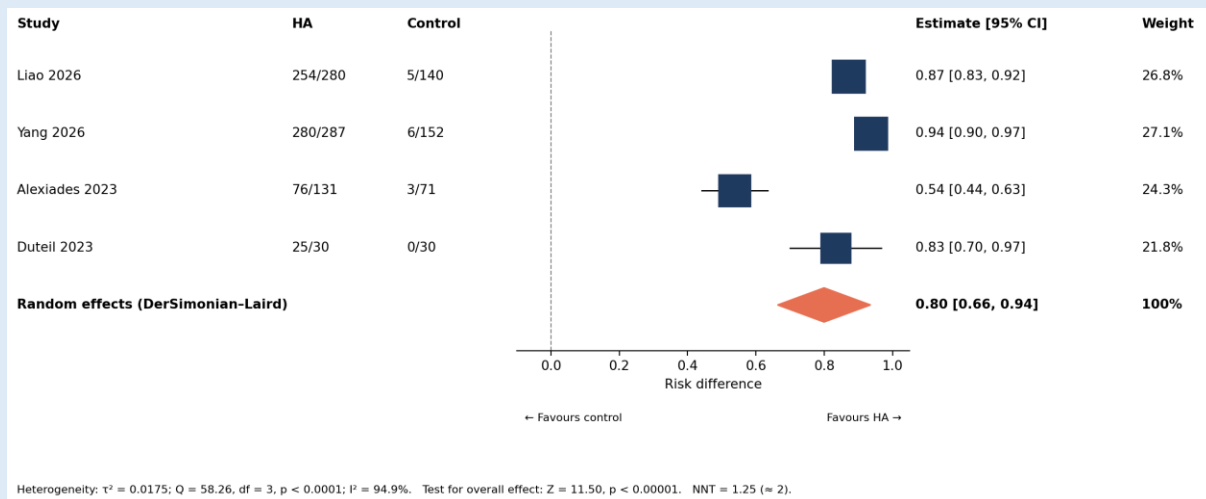
^a Jumlah kejadian direkonstruksi dari persentase yang dilaporkan dan besar lengan/rasio alokasi (Liao: 90,63% vs 3,65% dengan alokasi 2:1 dari 420; Alexiades: 57,9% vs 4,5%; Duteil: 82%). ^b Direkonstruksi tepat dari persentase dan jumlah *completer* yang dilaporkan (280/287 = 97,56%; 6/152 = 3,95%). ^c Koreksi kontinuitas 0,5. RE-DL = *random-effects* DerSimonian–Laird. Cheng H 2026 melaporkan GAIS lebih baik pada lengan HA tanpa angka proporsi sehingga tidak dapat digabungkan.

Meta-analisis *random-effects* menunjukkan bahwa injeksi HA meningkatkan peluang menjadi *responder* sebesar lebih dari dua puluh kali lipat dibanding kontrol: **RR 22,66 (IK 95% 13,66–37,59; Z = 12,09; p < 0,00001)**, tanpa heterogenitas statistik (Q = 1,22; df = 3; p = 0,75; I² = 0%; τ^2 = 0). Dengan metode HKSJ, efek tetap bermakna (IK 95% 13,42–38,27; p = 0,0003), dan *prediction interval* 95% (7,46–68,82) sepenuhnya berada di atas nilai nol-efek, menandakan bahwa pada *setting* baru pun efek diperkirakan tetap menguntungkan (Gambar 9).

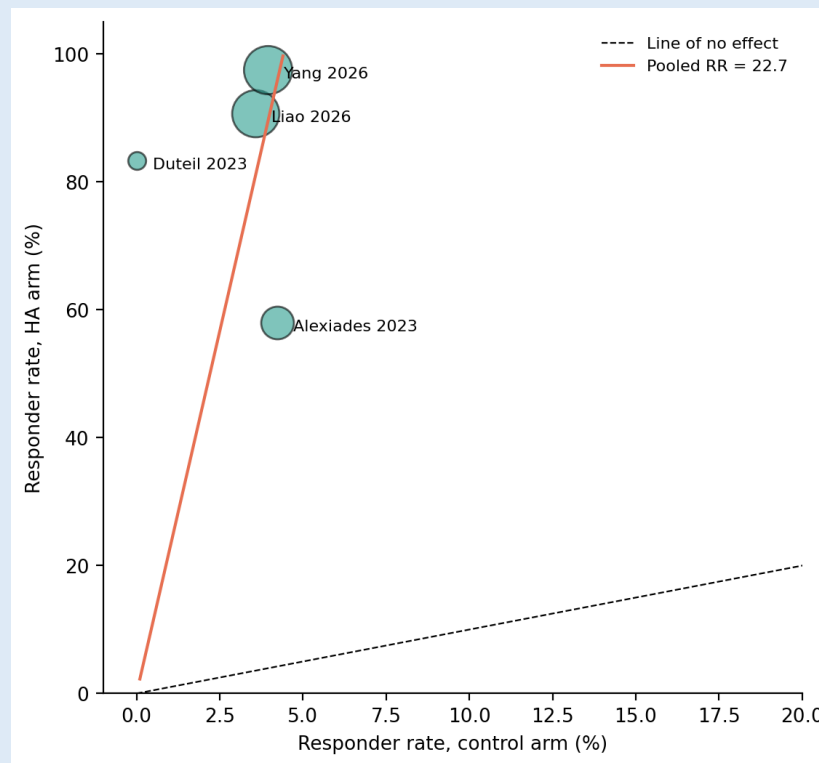


Gambar 9. Forest plot meta-analisis primer: risk ratio responder perbaikan estetik/kualitas kulit global, HA versus kontrol (model *random-effects* DerSimonian–Laird). Kotak = estimasi studi (ukuran $\propto$ bobot); belah ketupat = efek gabungan; garis merah muda = *prediction interval* 95%.

Dalam skala absolut, **RD gabungan 0,80 (IK 95% 0,66–0,94; $p < 0,00001$)**, artinya dari setiap 100 pasien yang diterapi, sekitar 80 pasien tambahan mencapai perbaikan yang bermakna secara klinis dibanding tanpa terapi; **NNT = 1,25 (dibulatkan ≈ 2)**. Heterogenitas pada skala absolut tinggi ($I^2 = 94,9\%$), terutama karena Alexiades 2023 (RD 0,54) menggunakan kriteria *responder* yang lebih ketat (≥ 1 tingkat ACSS pada kedua pipi) dibanding GAIS global (Gambar 10). L'Abbé plot memperlihatkan seluruh studi berada jauh di atas garis nol-efek, dengan laju respons kontrol yang rendah dan homogen (Gambar 13).

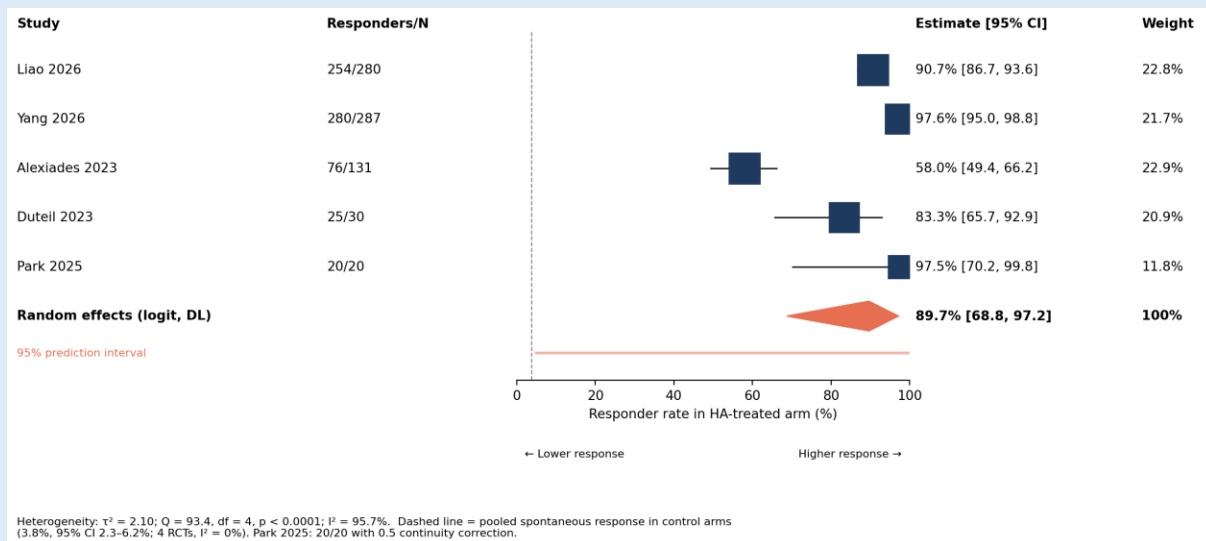


Gambar 10. Forest plot risk difference responder global, HA versus kontrol. NNT = number needed to treat.



Gambar 11. L'Abbé plot: laju *responder* lengan HA terhadap lengan kontrol. Ukuran lingkaran $\propto$ jumlah partisipan; garis merah = RR gabungan.

Penggabungan proporsi *responder* lengan HA dari lima studi (empat RCT dan Park 2025) menghasilkan **89,7% (IK 95% 68,8–97,2%)** dengan heterogenitas tinggi ($I^2 = 95,7\%$), sedangkan respons spontan gabungan lengan kontrol hanya **3,8% (IK 95% 2,3–6,2%; $I^2 = 0\%$)** (Gambar 14). *Outcome fine lines* dikotomis dari Alexiades 2023 (AFLS) juga bermakna: RR 10,30 (IK 95% 3,93–26,98).



Gambar 12. Forest plot proporsi responder pada lengan HA (transformasi logit). Garis putus-putus = respons spontan gabungan lengan kontrol (3,8%).

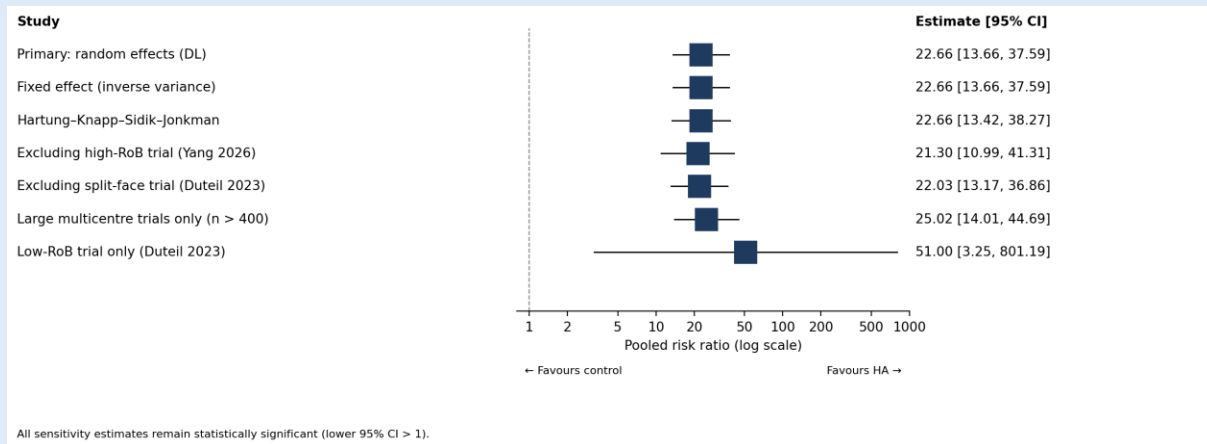
Analisis Sensitivitas dan Bias Publikasi

Seluruh analisis sensitivitas mempertahankan arah dan kemaknaan efek (Tabel 11; Gambar 21). Analisis *leave-one-out* menghasilkan RR 21,30–25,79 (seluruhnya $p < 0,00001$; I^2 tetap 0%), sehingga tidak ada satu studi pun yang mendominasi kesimpulan. Meta-analisis kumulatif menunjukkan efek sudah bermakna sejak 2023 (RR 13,73; IK 95% 4,49–41,95) dan menjadi semakin presisi seiring masuknya RCT multisenter 2026 (Gambar 12). Pembatasan pada tiga RCT tanpa risiko bias tinggi menghasilkan RR 21,30 (10,99–41,31), dan eksklusi desain *split-face* menghasilkan RR 22,03 (13,17–36,86).

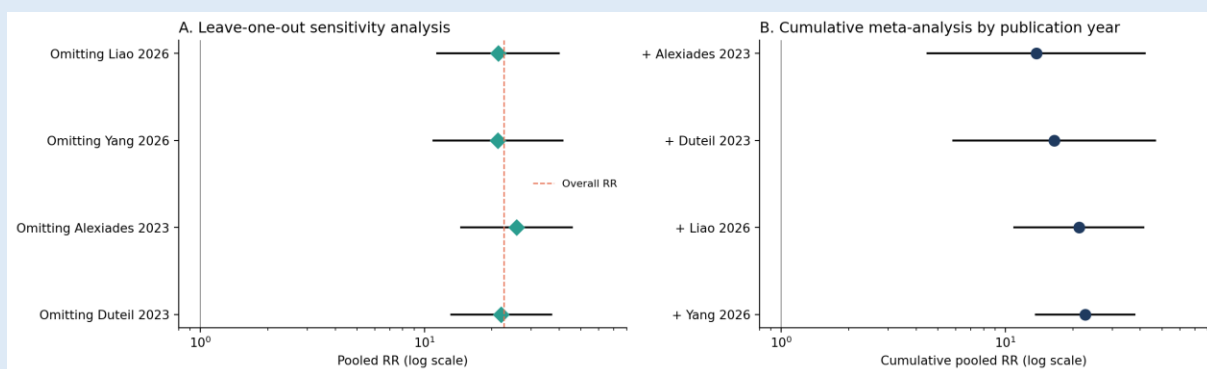
Tabel 9. Analisis sensitivitas meta-analisis primer

Skenario	k	RR [IK 95%]	I^2	p
Primer: random-effects DL	4	22,66 [13,66–37,59]	0%	< 0,00001
Fixed effect (inverse variance)	4	22,66 [13,66–37,59]	0%	< 0,00001
Hartung–Knapp–Sidik–Jonkman	4	22,66 [13,42–38,27]	—	0,0003
Tanpa Liao 2026 (<i>leave-one-out</i>)	3	21,34 [11,42–39,88]	0%	< 0,00001
Tanpa Yang 2026 (risiko bias tinggi)	3	21,30 [10,99–41,31]	0%	< 0,00001
Tanpa Alexiades 2023	3	25,79 [14,62–45,50]	0%	< 0,00001
Tanpa Duteil 2023 (<i>split-face</i>)	3	22,03 [13,17–36,86]	0%	< 0,00001
Hanya RCT multisenter $n > 400$	2	25,02 [14,01–44,69]	0%	< 0,00001

Hanya RCT risiko bias rendah (Duteil 2023)	1	51,00 [3,25–801,19]	—	0,005
--	---	---------------------	---	-------

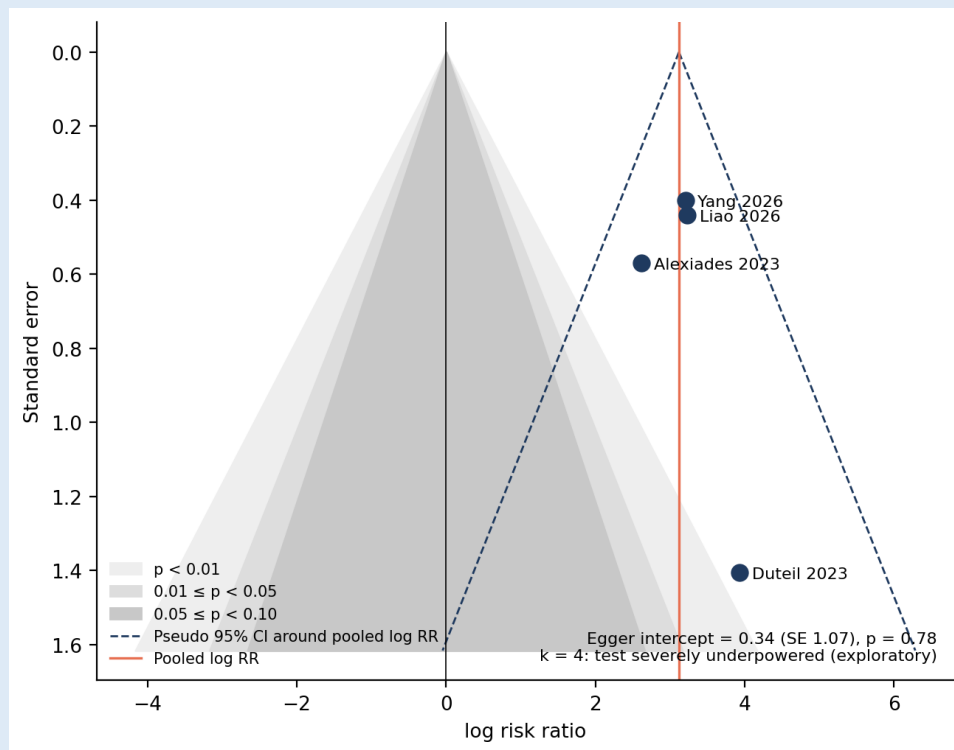


Gambar 13. Ringkasan analisis sensitivitas: seluruh estimasi mempertahankan batas bawah IK 95% > 1.



Gambar 14. (A) Analisis *leave-one-out*; (B) meta-analisis kumulatif menurut tahun publikasi.

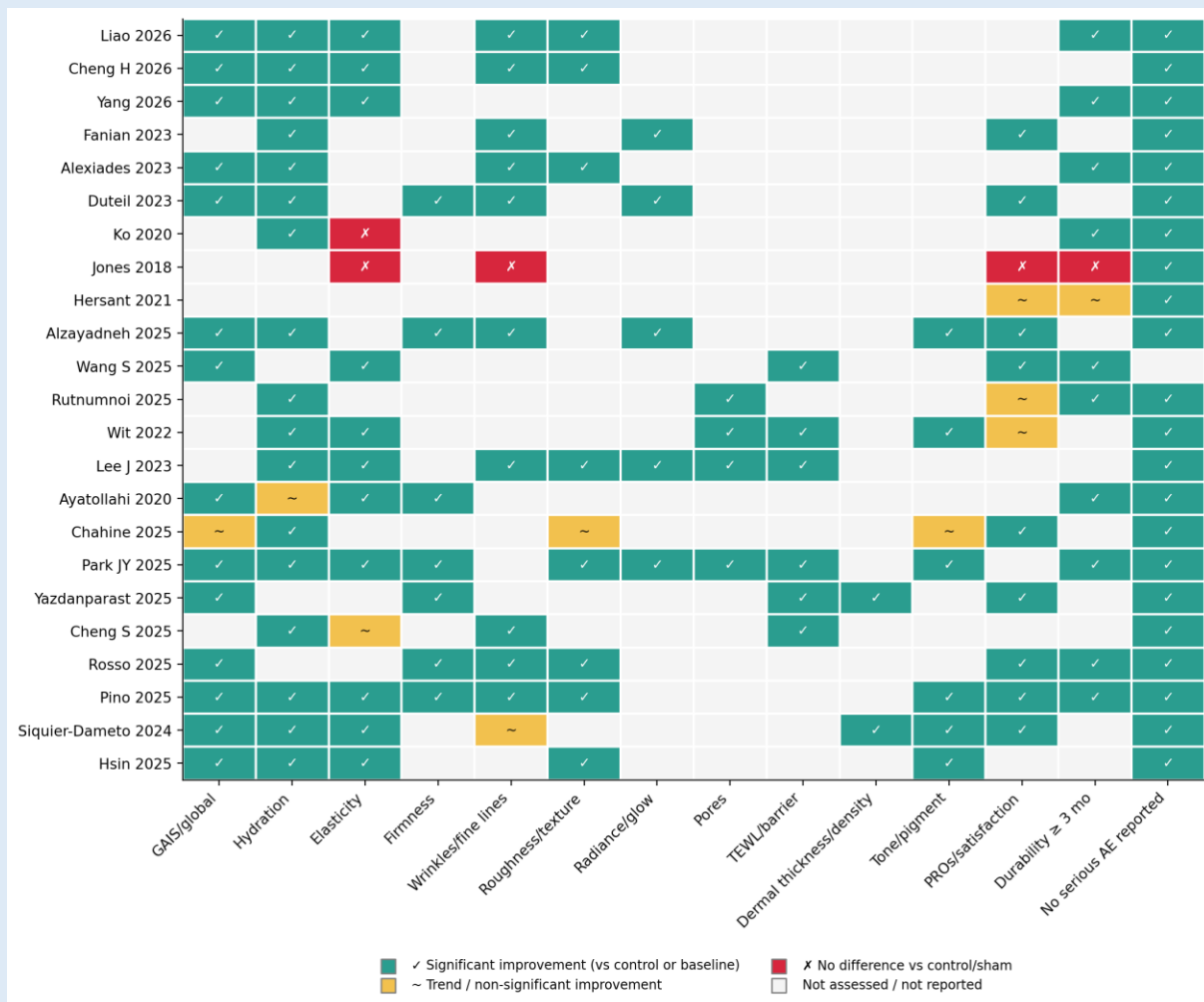
Contour-enhanced funnel plot tidak menunjukkan asimetri yang nyata, dan uji Egger tidak bermakna (*intercept* 0,34; SE 1,07; $p = 0,78$) (Gambar 11). Namun, dengan hanya empat studi, kedua pendekatan memiliki daya statistik sangat rendah, sehingga ketiadaan bukti bias publikasi tidak dapat diartikan sebagai bukti ketiadaan bias; dominasi studi yang didanai industri tetap menjadi pertimbangan dalam GRADE.



Gambar 15. *Contour-enhanced funnel plot* meta-analisis primer (log RR terhadap galat baku). Area abu-abu menunjukkan kontur kemaknaan statistik; garis putus-putus = pseudo-IK 95% di sekitar estimasi gabungan.

Outcome 2–13: Parameter Klinis, Biofisik, PROs, dan Durabilitas

Karena heterogenitas instrumen dan tidak lengkapnya data rerata $\pm$ SD pada rekaman sumber, *outcome* sekunder disintesis secara naratif terstruktur, dengan matriks *outcome*, *vote counting* dan *sign test*, serta meta-analisis eksploratif bila memungkinkan.



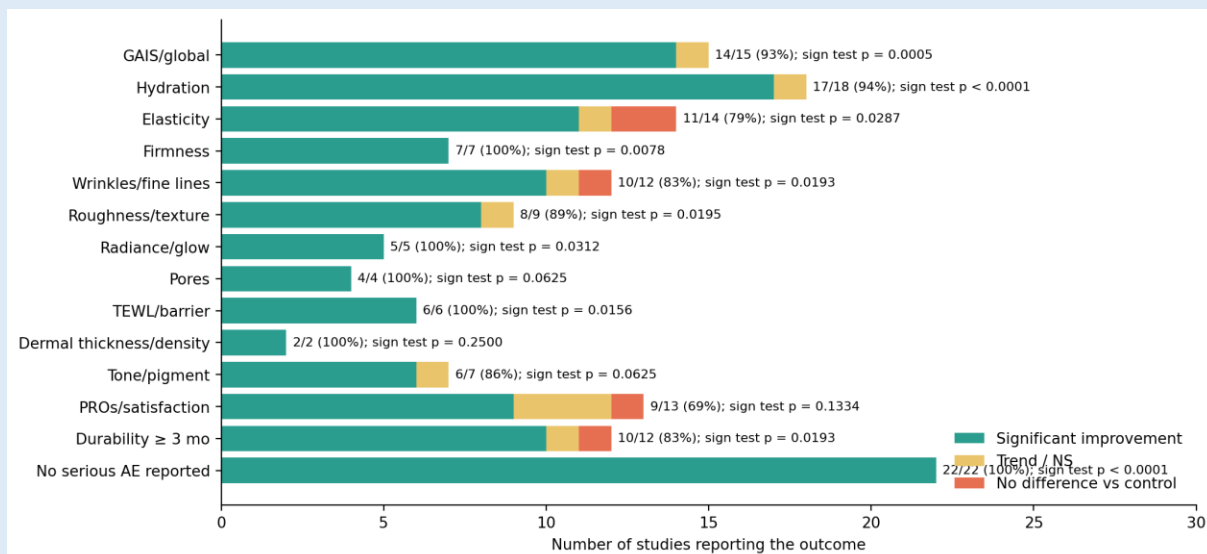
Gambar 16. Matriks *outcome* (heat map) 23 studi × 14 *outcome*. ✓ = perbaikan bermakna (terhadap kontrol atau *baseline*); ~ = tren/tidak bermakna; X = tidak berbeda dari kontrol/*sham*; sel kosong = tidak dinilai/dilaporkan.

Tabel 10. Vote counting arah efek per *outcome* dan uji tanda satu sisi

No	Outcome	Studi melapor	Perbaikan bermakna	Tren/NS	Tidak berbeda	% bermakna	Sign test p
1	GAIS / global	15	14	1	0	93,3	0,0005
2	Hidrasi	18	17	1	0	94,4	< 0,0001
3	Elastisitas	14	11	1	2	78,6	0,029
4	Firmness	7	7	0	0	100	0,008
5	Kerutan / <i>fine lines</i>	12	10	1	1	83,3	0,019
6	Kekasaran / tekstur	9	8	1	0	88,9	0,020

7	Radiance / glow	5	5	0	0	100	0,031
8	Pori	4	4	0	0	100	0,063
9	TEWL / sawar	6	6	0	0	100	0,016
10	Ketebalan / densitas dermis	2	2	0	0	100	0,250
11	Warna / pigmentasi	7	6	1	0	85,7	0,063
12	PROs / kepuasan	13	9	3	1	69,2	0,133
13	Durabilitas ≥ 3 bulan	12	10	1	1	83,3	0,019
14	Tanpa SAE	22	22	0	0	100	< 0,0001

Uji tanda (binomial, satu sisi, H_0 : proporsi = 0,5) terhadap perbaikan bermakna. Pada *outcome* dengan < 5 studi, uji tanda secara matematis tidak dapat mencapai $p < 0,05$ meskipun seluruh studi positif (daya rendah). NS = *not significant*; SAE = *serious adverse event*.



Gambar 17. Vote counting per outcome: jumlah studi dengan perbaikan bermakna (hijau), tren/tidak bermakna (kuning), dan tidak berbeda dari kontrol (merah), disertai proporsi dan nilai p uji tanda.

Outcome 2 — Hidrasi kulit

Hidrasi merupakan *outcome* biofisik yang paling konsisten (17/18 studi bermakna; *sign test* $p < 0,0001$). Pada RCT, hidrasi lebih tinggi daripada kontrol pada semua titik waktu pascaterapi (Cheng H 2026; $p < 0,001$),¹⁵ meningkat bermakna dari *baseline* (Liao 2026; Yang 2026),^{14,16} meningkat 35% dibanding sisi salin (Duteil 2023),²⁹ dan lebih tinggi daripada plasebo hingga minggu ke-12 dengan teknik *mesogun* (Ko 2020).³⁰ Pada kombinasi BoNT-A + HA, hidrasi hanya meningkat pada sisi

kombinasi ($\Delta 3,71 \pm 1,48$; $d = 2,35$).³³ Studi non-randomisasi melaporkan peningkatan kapasitansi $23,1 \rightarrow 33,2$ a.u. (+43,7%),³⁹ +11–12% pada HA yang diperkaya asam amino dan vitamin,⁴⁵ serta perbaikan hidrasi superfisial dengan HCC.⁴² Satu-satunya hasil tidak bermakna berasal dari Ayatollahi 2020 ($p > 0,05$), meskipun tren peningkatan tetap terlihat hingga bulan ke-4.³⁸

Outcome 3 — Elastisitas

Elastisitas meningkat bermakna pada 11/14 studi (78,6%; $p = 0,029$), termasuk dua RCT multisenter (Cheng H 2026: $p < 0,05$ pada hari 7/14/28 pascainjeksi terakhir; Yang 2026: $p < 0,05$ hingga 3 bulan)^{15,16} dan satu RCT dosis-respons *split-face* (Wang S 2025).³⁴ Parameter *Cutometer* R2 (*gross elasticity*) dan R5 (*net elasticity*) meningkat bermakna pada bulan ke-4 ($p = 0,00$).³⁸ Sebaliknya, Ko 2020 tidak menemukan perbedaan elastisitas terhadap plasebo meskipun hidrasi membaik,³⁰ dan Jones 2018 tidak menemukan perbaikan elastosis setelah satu sesi.³¹ Pola ini menunjukkan bahwa elastisitas lebih bergantung pada jumlah sesi, dosis, dan formulasi daripada hidrasi.

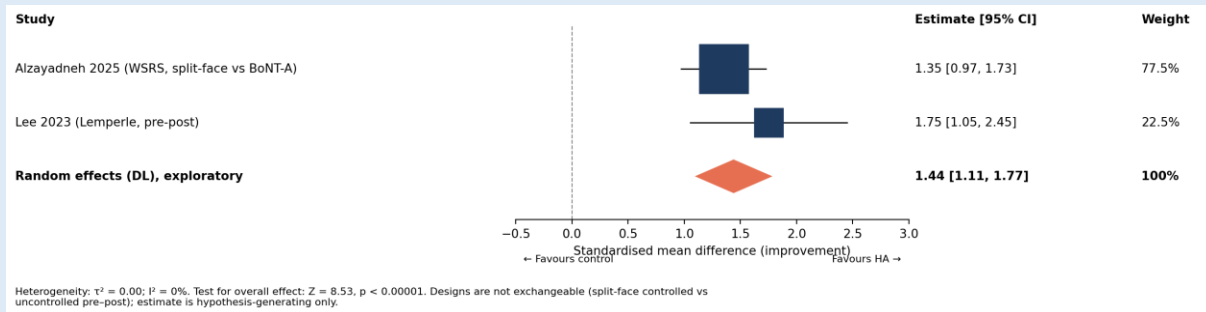
Outcome 4 — Firmness

Seluruh tujuh studi yang menilai *firmness* melaporkan perbaikan bermakna: *firmness* +27% dibanding salin (Duteil 2023),²⁹ $d = 2,11$ pada kombinasi BoNT-A + HA,³³ penurunan R0 dan R3 (*skin-tiring effect*) pada minggu ke-1 dan bulan ke-4,³⁸ serta perbaikan *firmness* pada kedua kunjungan *follow-up* dengan HCC.⁴¹

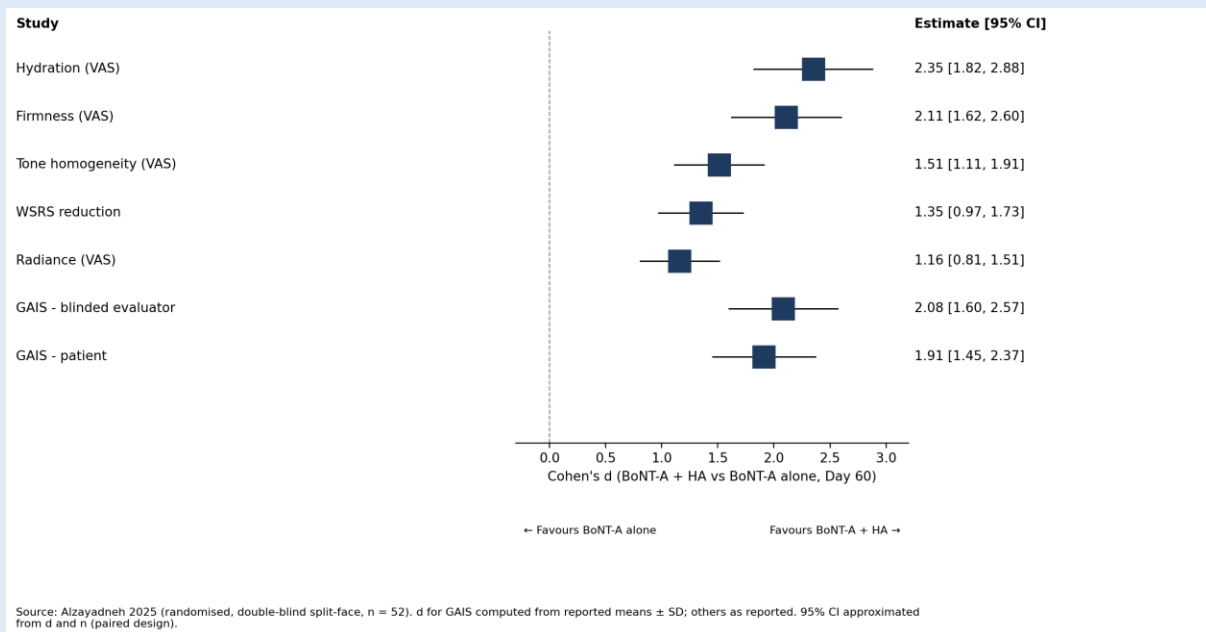
Outcome 5 — Kerutan dan fine lines

Sepuluh dari 12 studi (83,3%) melaporkan perbaikan bermakna. Fanian 2023 menunjukkan reduksi kerutan profilometrik pada *crow's feet* yang bermakna dibanding krim pelembap saja pada hari ke-75 dan ke-120.²⁷ Duteil 2023 melaporkan kedalaman *crow's feet* –10% versus +7% pada sisi salin.²⁹ Responder AFLS pada Alexiades 2023 adalah 58,3% versus 5,4%.²⁸ Meta-analisis eksploratif dua studi dengan data *effect size* (Alzayadneh 2025, WSRS; Lee J 2023, skala Lemperle) menghasilkan **SMD 1,44 (IK 95% 1,11–1,77; $p < 0,00001$; $I^2 = 0\%$)** (Gambar 15), namun karena menggabungkan desain terkontrol *split-face* dan pre–post tanpa kontrol, estimasi ini hanya bersifat pembangkit hipotesis. Temuan negatif penting berasal dari Jones 2018, di mana satu sesi mikrodroplet 1 mL SP-HAL tidak lebih baik dari salin pada skala Fitzpatrick–Goldman hingga hari ke-180.³¹

Siquier-Dameto 2024 juga tidak menemukan perubahan kerutan meskipun hidrasi dan densitas meningkat.⁴⁵



Gambar 18. Forest plot eksploratif SMD perbaikan kerutan (WSRS/Lemperle). Hasil bersifat pembangkit hipotesis karena desain yang berbeda.



Gambar 19. Profil multidomain kualitas kulit dalam satu RCT tersamar ganda *split-face* (Alzayadneh 2025, $n = 52$): *Cohen's d* BoNT-A + HA versus BoNT-A saja pada hari ke-60. Efek terbesar terlihat pada hidrasi ($d = 2,35$) dan *firmness* ($d = 2,11$).

Outcome 6 — Kekasaran dan tekstur

Delapan dari sembilan studi melaporkan perbaikan bermakna. Pada Alexiades 2023, 57,9% lengan VYC-12L mencapai perbaikan ≥ 1 tingkat ACSS dibanding 4,5% kontrol ($p < 0,001$), dan

respons bertahan hingga 6 bulan.²⁸ Cheng H 2026 melaporkan ASRS yang lebih baik pada lengan NCHA;¹⁵ Liao 2026 melaporkan laju efikasi puncak kekasaran 50,00%.¹⁴ Pada studi non-randomisasi, Ra dan Rz menurun bermakna (Lee J 2023) dan *surface evenness* membaik pada minggu ke-12 dan ke-24 (Park JY 2025).^{37,40}

Outcome 7 — Radiance dan glow

Kelima studi yang menilai *radiance* melaporkan perbaikan bermakna, termasuk dua RCT terkontrol: skor *radiance* wajah lebih tinggi dibanding kontrol krim (Fanian 2023) dan dibanding sisi salin (Duteil 2023).^{27,29} Kombinasi BoNT-A + HA menghasilkan $d = 1,16$ untuk *radiance*.³³ *Skin glossiness* dan *skin glow* (gloss, hidrasi epidermis) meningkat bermakna pada studi *single-arm*.^{37,40}

Outcome 8 — Pori

Keempat studi yang menilai pori melaporkan perbaikan. RCT *split-face* Rutnumnoi 2025 menunjukkan bahwa CPM-HA20G menghasilkan reduksi volume pori 24,2% lebih besar dibanding CPM-HA20 ($p = 0,038$) hingga minggu ke-32, menunjukkan peran potensial gliserol dalam formulasi.³⁵ Penurunan ukuran, jumlah, dan volume pori juga dilaporkan pada tiga studi lain.^{36,37,40}

Outcome 9 — TEWL dan fungsi sawar

Enam dari enam studi melaporkan penurunan TEWL yang bermakna, termasuk RCT dosis-respons (Wang S 2025) dan studi HCC pada perempuan Tionghoa (TEWL $p = 0,0029$ pada minggu ke-12).^{34,42} Temuan ini mendukung efek HA terhadap integritas sawar epidermis selain hidrasi dermal.^{36,37,40,41}

Outcome 10 — Ketebalan dan densitas dermis

Ultrasonografi frekuensi tinggi menunjukkan peningkatan ekodensitas dermis pada kunjungan pertama dan peningkatan ketebalan dermis pada kunjungan kedua setelah injeksi HA hibrida;⁴¹ densitas kulit meningkat 23% setelah tiga sesi HA yang diperkaya asam amino dan vitamin.⁴⁵ Bukti ini masih terbatas (2 studi, keduanya non-randomisasi).

Outcome 11 — Warna dan pigmentasi

Enam dari tujuh studi melaporkan perbaikan homogenitas warna atau penurunan indeks melanin: $d = 1,51$ untuk homogenitas warna pada RCT kombinasi,³³ perbaikan melanin pada kedua produk (HCC dan CPM-HA20G),³⁶ dan perbaikan pigmentasi yang lebih nyata pada formulasi yang

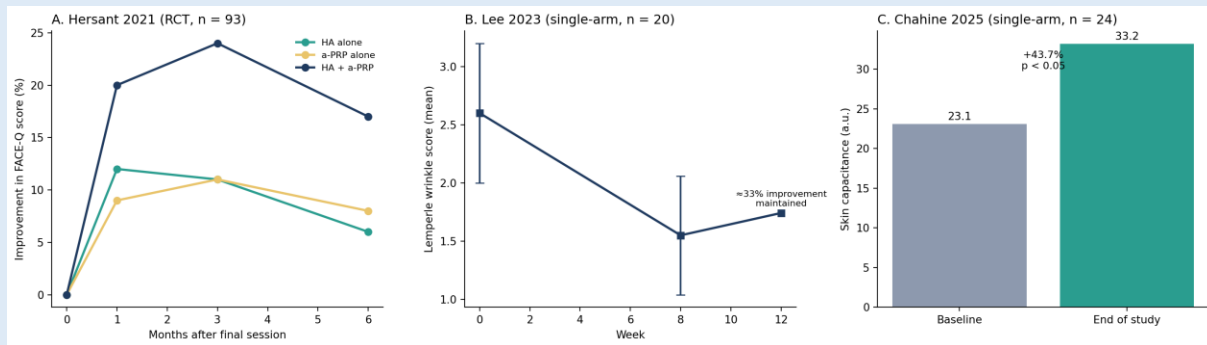
mengandung niasinamida dan asam traneksamat.⁴⁶ Sebaliknya, meta-analisis Zhou 2025 tidak menemukan perbedaan bermakna pada indeks melanin terhadap kontrol, sehingga efek depigmentasi HA murni masih belum pasti.¹⁰

Outcome 12 — Patient-reported outcomes dan kepuasan

Kepuasan pasien umumnya tinggi: skala *self-esteem* meningkat bermakna pada hari ke-75 dan ke-120 (Fanian 2023);²⁷ 94,2% partisipan bersedia mengulang dan merekomendasikan kombinasi BoNT-A + HA;³³ RHA1 yang diikuti R1 menggandakan proporsi "sangat puas" pada bulan ke-6.⁴³ Pada RCT tiga lengan Hersant 2021, skor FACE-Q lengan HA meningkat 12%, 11%, dan 6% pada bulan ke-1, 3, dan 6, lebih rendah dibanding kombinasi HA + a-PRP (20%, 24%, 17%) (Gambar 19A).³² PROs adalah *outcome* dengan proporsi bermakna terendah (69,2%) dan satu-satunya yang uji tandanya tidak bermakna, mencerminkan subjektivitas dan tidak adanya kontrol pada banyak studi.

Outcome 13 — Durabilitas

Sepuluh dari 12 studi yang menilai durabilitas melaporkan efek yang bertahan ≥ 3 bulan setelah sesi terakhir: 6 bulan pada Liao 2026, Alexiades 2023, Rosso 2025, dan Pino 2025;^{14,28,43,44} 3 bulan pada Yang 2026;¹⁶ 12 minggu pada Ko 2020;³⁰ 4 bulan pada Ayatollahi 2020;³⁸ dan hingga minggu ke-24–32 pada Park JY 2025 dan Rutnumnoi 2025.^{35,40} Wang S 2025 menunjukkan bahwa protokol dosis tinggi multisesi menghasilkan efek yang lebih kumulatif dan lebih tahan lama dibanding dosis rendah.³⁴ Kurva waktu pada Gambar 19 menggambarkan pola puncak efek pada 1–3 bulan dengan penurunan bertahap hingga 6 bulan.



Gambar 20. Kurva perjalanan waktu efek: (A) perbaikan skor FACE-Q pada RCT tiga lengan Hersant 2021; (B) skor kerutan Lemperele pada Lee J 2023 (nilai minggu ke-12 dihitung dari perbaikan 33% yang dilaporkan); (C) kapasitansi kulit pada Chahine 2025.

Tabel 11. Ringkasan temuan kuantitatif utama per *outcome* sekunder (data sebagaimana dilaporkan)

Outcome	Studi (desain)	Temuan kunci	Arah
Hidrasi	Cheng H 2026 (RCT, n = 448)	> kontrol pada semua titik waktu, $p < 0,001$	↑ bermakna
Hidrasi	Duteil 2023 (RCT <i>split-face</i> , n = 30)	+35% vs salin	↑ bermakna
Hidrasi	Chahine 2025 (<i>single-arm</i> , n = 24)	23,1 → 33,2 a.u. (+43,7%)	↑ bermakna
Elastisitas	Ko 2020 (RCT, n = 60)	Tidak berbeda dari plasebo	NS
Elastisitas	Ayatollahi 2020 (<i>single-arm</i> , n = 20)	R2 dan R5 ↑ pada bulan ke-4 ($p = 0,00$)	↑ bermakna
Firmness	Duteil 2023	+27% vs salin	↑ bermakna
Kerutan	Alzayadneh 2025 (RCT, n = 52)	Δ WSRS $2,33 \pm 0,70$ vs $1,34 \pm 0,59$; $d = 1,35$	↓ bermakna
Kerutan	Lee J 2023 (<i>single-arm</i>)	Lemperele $2,60 \pm 0,60 \rightarrow 1,55 \pm 0,51$ (-40%)	↓ bermakna
Kerutan	Jones 2018 (RCT <i>sham</i> , n = 20)	Tidak berbeda vs salin (1 sesi)	NS
Tekstur	Alexiades 2023 (RCT, n = 202)	ACSS responder 57,9% vs 4,5%	↑ bermakna
Pori	Rutnumnoi 2025 (RCT <i>split-face</i>)	CPM-HA20G 24,2% > CPM-HA20 ($p = 0,038$)	↓ bermakna
TEWL	Cheng S 2025 (<i>single-arm</i>)	$p = 0,0029$ pada minggu ke-12	↓ bermakna
Densitas dermis	Siquier-Dameto 2024	+23% densitas; +27% mikrosirkulasi	↑ bermakna
PROs	Hersant 2021 (RCT 3 lengan)	FACE-Q HA: +12/+11/+6% (1/3/6 bln)	↑ (tren)

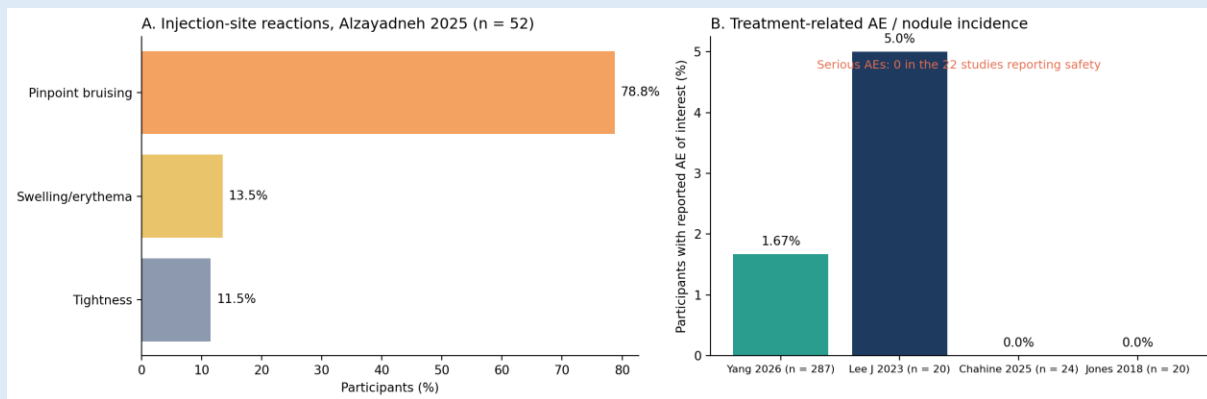
Durabilitas	Liao 2026; Alexiades 2023	Efek bertahan 6 bulan	Bertahan
-------------	---------------------------	-----------------------	----------

Outcome 14: Keamanan

Tidak ada *serious adverse event* yang dilaporkan pada 22 studi yang melaporkan data keamanan (satu studi tidak melaporkan). Efek samping umumnya ringan, berhubungan dengan prosedur injeksi, dan sembuh spontan dalam 48–72 jam: memar titik, eritema, edema, nyeri, dan rasa kencang. Pada RCT kombinasi, memar titik terjadi pada 78,8%, edema/eritema 13,5%, dan rasa kencang 11,5% partisipan.³³ Insidens efek samping pada RCT multisenter Yang 2026 hanya 1,67%, seluruhnya ringan–sedang.¹⁶ Satu nodul subkutan transien dilaporkan pada studi *cross-linked* HA mikropunktur (1/20),³⁷ dan tidak ada efek samping pada studi NCHA pascapemasaran (0/24).³⁹ Skor nyeri VAS rata-rata 2/10.⁴¹ Tidak ada laporan oklusi vaskular pada studi yang diinklusi, namun ukuran sampel kumulatif tidak memadai untuk mendeteksi kejadian yang sangat jarang ini.

Tabel 12. Profil keamanan pada studi yang diinklusi

Studi	Efek samping yang dilaporkan	SAE	Resolusi
Liao 2026	Ringan dan transien; insidens menurun seiring sesi	0	Spontan
Cheng H 2026	Tidak ada SAE	0	—
Yang 2026	AE 1,67%, ringan–sedang	0	Spontan
Fanian 2023	Sebagian besar ringan, terkait injeksi	0	≤ 48 jam
Alexiades 2023	AE terkait terapi pada 6 partisipan; tidak ada penghentian	0	Spontan
Alzayadneh 2025	Memar titik 78,8%; edema/eritema 13,5%; kencang 11,5%	0	Transien
Rutnumnoi 2025	Nyeri, edema, memar ringan	0	Transien
Lee J 2023	Nodul subkutan transien (1/20)	0	Spontan
Chahine 2025	Tidak ada AE	0	—
Yazdanparast 2025	Tidak ada efek samping penting; VAS nyeri 2/10	0	—
Cheng S 2025; Pino 2025; Rosso 2025	Tolerabilitas "baik"; AE ringan dan sembuh dalam beberapa hari	0	Spontan



Gambar 21. Profil keamanan: (A) reaksi lokasi injeksi pada RCT kombinasi (Alzayadneh 2025); (B) insidens AE atau nodul pada studi yang melaporkan angka.

Analisis Subkelompok Naratif menurut Formulasi dan Protokol

Tabel 13. Sintesis efikasi menurut kelas formulasi HA

Kelas formulasi	Studi (n)	Bukti terkuat	Temuan utama	Catatan
NCHA	7 (Liao, Cheng H, Duteil, Ko, Hersant, Ayatollahi, Chahine)	3 RCT terkontrol berisiko rendah– <i>some concerns</i>	Hidrasi dan GAIS sangat konsisten; elastisitas bervariasi	Protokol 3 sesi q3–4 minggu
HA + asam amino / multi- ingredien	6 (Yang, Fanian, Alzayadneh, Siquier-Dameto, Pino, Hsin)	RCT multisenter (Yang); RCT tersamar ganda (Alzayadneh)	GAIS 97,6%; efek multidomain besar (d 1,16–2,35)	Kontribusi masing-masing ingredien belum dapat dipisahkan
HCC (HMW + LMW HA)	3 (Wit, Yazdanparast, Cheng S)	Non-randomisasi saja	Hidrasi, TEWL, <i>firmness</i> , ketebalan dermis	Teknik 5 titik BAP; 2 sesi
<i>Lightly cross-linked</i>	4 (Alexiades, Rutnumnoi, Park JY, Rosso)	RCT <i>evaluator-blind</i> (Alexiades)	Tekstur, <i>fine lines</i> , pori; durabilitas 6 bulan	Gliserol dapat menambah efek pada pori
<i>Cross-linked / small-particle</i>	3 (Lee J, Wang S, Jones)	RCT dosis-respons; RCT <i>sham</i> negatif	Efek dosis- dan sesi-dependen	Satu sesi tunggal tidak efektif

				(Jones 2018)
--	--	--	--	--------------

Tiga pola protokol muncul secara konsisten. Pertama, **jumlah sesi**: studi dengan dua hingga tiga sesi menunjukkan efek positif, sedangkan satu-satunya studi satu sesi tanpa ko-intervensi (Jones 2018) negatif; RCT dosis-respons menegaskan efek kumulatif sekuensial.^{31,34} Kedua, **dosis**: protokol dosis tinggi menghasilkan perbaikan yang lebih besar dan lebih tahan lama.³⁴ Ketiga, **kombinasi**: HA yang dikombinasikan dengan BoNT-A atau a-PRP memberikan efek tambahan dibanding monoterapi pembandingnya.^{32,33}

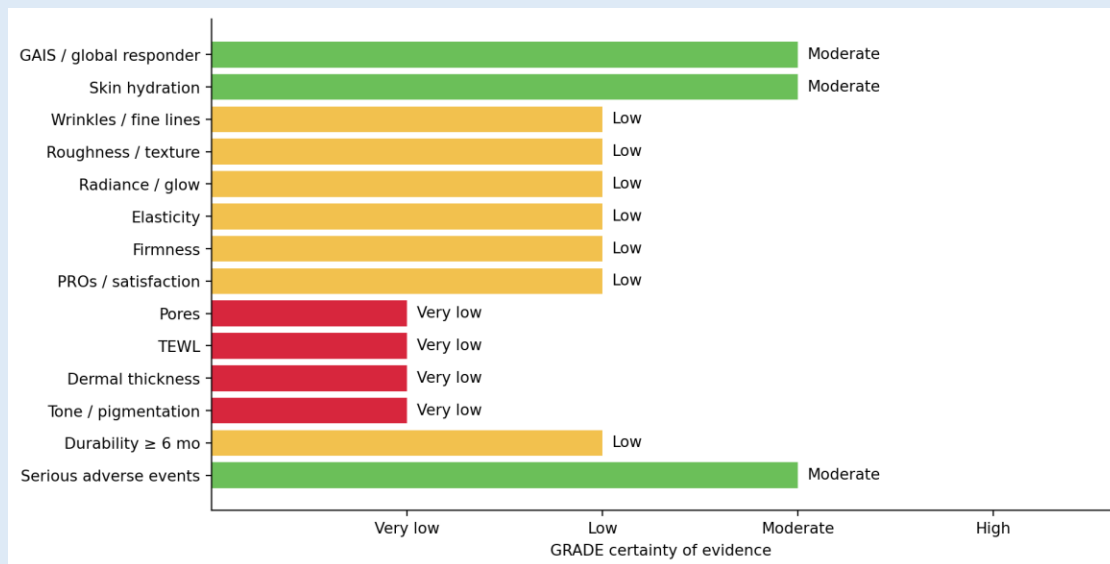
Kepastian Bukti (GRADE)

Tabel 14. *Summary of findings* dan kepastian bukti GRADE

Outcome	Studi (partisipan)	Efek	RoB	Inkonsistensi	Indirectness	Imprecision	Bias publikasi	Kepastian
GAIS / global responder	4 RCT (1.091)	RR 22,66 (13,66–37,59); RD 0,80	Serius (–1)	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak terdeteksi ^a	⊕⊕⊕○ Sedang
Hidrasi	9 RCT + 9 NRS	17/18 bermakna	Serius (–1)	Tidak	Tidak	Tidak	Tidak terdeteksi	⊕⊕⊕○ Sedang
Kerutan / fine lines	7 RCT + 5 NRS	SMD 1,44 (eksploratif); 10/12	Serius (–1)	Serius (–1) ^b	Tidak	Tidak	Tidak terdeteksi	⊕⊕○○ Rendah
Elastisitas	6 RCT + 8 NRS	11/14 bermakna	Serius (–1)	Serius (–1) ^c	Tidak	Tidak	—	⊕⊕○○ Rendah
Firmness	2 RCT + 5 NRS	7/7 bermakna	Serius (–1)	Tidak	Tidak	Serius (–1)	—	⊕⊕○○ Rendah
Tekstur / kekasaran	3 RCT + 6 NRS	8/9 bermakna	Serius (–1)	Tidak	Tidak	Serius (–1)	—	⊕⊕○○ Rendah

<i>Radian ce</i>	3 RCT + 2 NRS	5/5 bermak na	Serius (-1)	Tidak	Tidak	Serius (-1)	—	⊕⊕○○ Rendah
Pori	1 RCT + 3 NRS	4/4 bermak na	Sangat serius (-2)	Tidak	Tidak	Serius (-1)	—	⊕○○○ Sangat rendah
TEWL	1 RCT + 5 NRS	6/6 bermak na	Sangat serius (-2)	Tidak	Tidak	Serius (-1)	—	⊕○○○ Sangat rendah
Keteba lan/den sitas dermis	2 NRS	2/2 bermak na	Sangat serius (-2)	Tidak	Tidak	Serius (-1)	—	⊕○○○ Sangat rendah
Warna / pigmen tasi	1 RCT + 6 NRS	6/7 bermak na	Sangat serius (-2)	Serius (-1) ^d	Tidak	Tidak	—	⊕○○○ Sangat rendah
PROs / kepuas an	7 RCT + 6 NRS	9/13 bermak na	Serius (-1)	Serius (-1)	Tidak	Tidak	—	⊕⊕○○ Rendah
Durabil itas ≥ 3 bulan	8 RCT + 4 NRS	10/12 bertaha n	Serius (-1)	Serius (-1)	Tidak	Tidak	—	⊕⊕○○ Rendah
SAE	22 studi	0 kejadia n	Serius (-1)	Tidak	Tidak	Tidak (kejadian jarang) ^e	—	⊕⊕⊕○ Sedang

NRS = *non-randomised studies*. ^a Uji Egger $p = 0,78$ tetapi daya rendah ($k = 4$); dominasi pendanaan industri dicatat. ^b Jones 2018 negatif. ^c Ko 2020 dan Jones 2018 negatif; meta-analisis Zhou 2025 tidak bermakna. ^d Meta-analisis Zhou 2025 tidak bermakna untuk melanin. ^e Ukuran sampel tidak cukup untuk menyingkirkan komplikasi vaskular yang sangat jarang.



Gambar 22. Kepastian bukti GRADE per *outcome*.

DISKUSI

Ringkasan Temuan Utama

Tinjauan sistematis ini mensintesis 23 studi primer—12 RCT dan 11 studi non-randomisasi—dengan dua pertiga di antaranya terbit pada 2025–2026. Temuan utamanya adalah bahwa injeksi HA intradermal meningkatkan proporsi pasien yang mengalami perbaikan estetik/kualitas kulit global secara sangat bermakna dibandingkan tanpa terapi atau plasebo (RR 22,66; RD 0,80; NNT $\approx$ 2), dengan konsistensi relatif yang sempurna antar-RCT ($I^2 = 0\%$) dan ketahanan terhadap seluruh analisis sensitivitas. Secara kualitatif, hidrasi merupakan *outcome* biofisik yang paling konsisten (94,4% studi bermakna), diikuti *firmness*, TEWL, *radiance*, dan pori (100% studi yang menilai), tekstur (88,9%), kerutan (83,3%), dan elastisitas (78,6%). Tidak ada *serious adverse event* pada 22 studi yang melaporkan keamanan. Dengan demikian, H0 ditolak dan H1 diterima untuk *outcome* primer.

Namun, besaran RR yang sangat besar perlu ditafsirkan dengan hati-hati. Laju respons kontrol yang sangat rendah (3,8%) mencerminkan bahwa sebagian besar pembanding adalah "tanpa terapi" dan bahwa GAIS pada dasarnya menanyakan "apakah ada perbaikan dibanding *baseline*"—pertanyaan yang hampir selalu dijawab "tidak" untuk kontrol yang tidak diintervensi. Karena itu, RD

dan NNT lebih informatif secara klinis daripada RR, dan efek relatif yang sesungguhnya terhadap plasebo aktif kemungkinan lebih kecil. Data dari RCT berpembanding salin (Duteil 2023) tetap menunjukkan RD 0,83,²⁹ sedangkan satu RCT *sham-controlled* dengan satu sesi saja tidak menunjukkan perbedaan,³¹ sehingga protokol—bukan sekadar molekul HA—menentukan hasil.

Perbandingan dengan Tinjauan Sistematis Sebelumnya

Temuan tinjauan ini sejalan sekaligus memperluas tinjauan terdahulu (Tabel 17). Ghatge dkk. menyimpulkan bahwa seluruh formulasi HA memperbaiki kualitas kulit namun hanya secara naratif dan merekomendasikan RCT berskala besar;⁹ rekomendasi tersebut kini telah terjawab oleh tiga RCT multisenter 2026 yang menjadi tulang punggung meta-analisis ini.^{14–16} Zhou dkk. menemukan hidrasi (SMD 1,34) dan *radiance* (SMD 0,51) bermakna, tetapi elastisitas tidak (SMD 0,25; $p = 0,27$).¹⁰ Tinjauan ini menemukan bahwa elastisitas bermakna pada 78,6% studi, termasuk dua RCT multisenter terbaru; diskrepansi ini dapat dijelaskan oleh (1) masuknya RCT 2026 yang lebih besar dan berprotokol tiga sesi, (2) sensitivitas parameter *Cutometer* yang berbeda (R2/R5 lebih responsif dibanding R0), dan (3) fakta bahwa efek elastisitas bergantung dosis dan waktu, sehingga penilaian dini (≤ 2 minggu) dapat melewati fase *neocollagenesis*.

Meta-analisis HA yang diperkaya asam amino oleh Mosteirir dkk. menunjukkan perbaikan WSRS (MD 2,15) dan GAIS (MD 3,13 pada bulan ke-3) serta peningkatan ketebalan dermis,¹¹ konsisten dengan RCT Yang 2026 (GAIS 97,6%) pada tinjauan ini.¹⁶ Tinjauan sistematis Proffhilo® (9 studi, 278 partisipan) melaporkan perbaikan laksitas, hidrasi, elastisitas, densitas, dan WSRS dengan efek samping ringan yang sembuh ≤ 72 jam,¹² sejalan dengan tiga studi HCC dalam tinjauan ini. Tinjauan kombinasi HA + CaHA menunjukkan efikasi tinggi dengan tren penurunan setelah 6 bulan,¹³ yang konsisten dengan pola durabilitas 3–6 bulan pada HA monoterapi.

Tabel 15. Perbandingan dengan tinjauan sistematis/meta-analisis sebelumnya (tidak dimasukkan dalam tabel karakteristik)

Tinjauan	Cakupan	Studi	Temuan utama	Kontribusi tinjauan ini
Ghatge 2023 ⁹	Injeksi HA, kualitas kulit wajah, s.d. Des 2022	13 (naratif)	Semua formulasi memperbaiki hidrasi, <i>firmness</i> , tekstur, <i>radiance</i> , elastisitas	Kuantifikasi RR/RD/NNT; 3 RCT 2026

Zhou 2025 ¹⁰	Injeksi HA lokal, penuaan kulit, s.d. Mei 2024	12 (6 MA)	Hidrasi SMD 1,34; <i>radiance</i> 0,51; elastisitas & melanin NS	Elastisitas bermakna pada 11/14 studi; penjelasan diskrepansi
Mosteirir 2026 ¹¹	HA + asam amino	11	WSRS MD 2,15; GAIS MD 3,13; ketebalan dermis ↑	Integrasi lintas formulasi
Sparavigna 2026 ¹²	Profhilo® / Profhilo® Body	9 (278 partisipan)	Laksitas, hidrasi, elastisitas, densitas ↑	Pembatasan pada wajah
Meçani 2025 ¹³	Kombinasi/hibrida HA + CaHA	Kualitatif	Efektif; tren menurun setelah 6 bulan	Isolasi efek HA murni

Mekanisme Biologis yang Mendasari Efek Klinis

Efek HA intradermal dapat dijelaskan melalui dua mekanisme yang saling melengkapi dan berbeda kinetiknya. **Mekanisme cepat (higroskopik):** HA eksogen mengikat air dan meningkatkan kandungan air dermal serta epidermal, yang tercermin pada peningkatan hidrasi yang terdeteksi sejak 7–10 hari setelah injeksi terakhir.^{27,29} **Mekanisme lambat (mekanotransduksi dan biostimulasi):** HA—terutama bentuk *cross-linked*—mengisi ruang di antara fragmen kolagen, meregangkan fibroblas, dan mengaktifkan jalur TGF- β yang meningkatkan sintesis prokolagen tipe I dan III.^{2–4} Studi pada model tikus *nude* menunjukkan bahwa *cross-linked* HA menstimulasi kolagen tipe I dan serabut elastik melalui jalur TGF- β /Smad,⁵⁴ sementara studi *in vitro* dan *in vivo* menunjukkan bahwa HA meningkatkan proliferasi fibroblas dan kolagen tipe I tanpa reaksi sel raksasa multinukleus yang terlihat pada PLLA.⁵⁵

Mekanisme kedua menjelaskan tiga temuan klinis dalam tinjauan ini: (1) efek elastisitas dan *firmness* yang lebih lambat dan lebih bergantung pada jumlah sesi dibanding hidrasi; (2) efek dosis-respons kumulatif pada RCT Wang S 2025;³⁴ dan (3) durabilitas hingga 6 bulan meskipun NCHA terdegradasi dalam hitungan hari—karena kolagen yang baru terbentuk memiliki waktu paruh jauh lebih panjang.⁴ Pada HCC, kombinasi HA berberat molekul tinggi dan rendah meningkatkan viabilitas fibroblas, keratinosit, dan adiposit serta menstimulasi kolagen dan elastin *in vitro*,⁷ sedangkan kompleks HA ganda terbaru menunjukkan efek antioksidan, antiinflamasi, dan antimelanogenik pada model praklinis⁵⁶—yang mungkin mendasari perbaikan warna kulit yang

diamati pada beberapa studi. Data OCT juga menunjukkan peningkatan progresif densitas kolagen hingga 3 bulan setelah satu sesi HA biostimulator.⁶

Interpretasi Outcome Spesifik

Paradoks hidrasi versus elastisitas

Hidrasi hampir selalu membaik, sedangkan elastisitas tidak selalu. Ko 2020 menunjukkan hidrasi meningkat bermakna dibanding plasebo tetapi elastisitas tidak berbeda;³⁰ hal serupa ditemukan pada meta-analisis Zhou.¹⁰ Hipotesis kami adalah bahwa perbaikan elastisitas memerlukan ambang deposisi HA dan waktu yang cukup untuk *neocollagenesis*, sehingga lebih tampak pada protokol tiga sesi dengan volume memadai (misalnya 4 mL per sesi pada Cheng H 2026) dan pada penilaian ≥ 1 bulan setelah sesi terakhir.¹⁵ Perbedaan teknik (*multi-needle* superfisial versus mikropapul dermis dalam) juga dapat memengaruhi kedalaman deposisi.

Kerutan: peran protokol dan kombinasi

Perbaikan *fine lines* statis bermakna pada sebagian besar studi, tetapi RCT *sham-controlled* Jones 2018 dengan satu sesi 1 mL gagal menunjukkan superioritas terhadap salin.³¹ Sebaliknya, kombinasi BoNT-A + HA dalam satu sesi menghasilkan reduksi WSRS yang lebih besar dibanding BoNT-A saja ($d = 1,35$), menunjukkan bahwa HA bekerja pada komponen statis/kualitas kulit sedangkan BoNT-A pada komponen dinamis.³³ Implikasi praktisnya: *skin booster* bukan pengganti BoNT-A untuk kerutan dinamis maupun *filler* volumisasi untuk lipatan dalam.

Durabilitas dan jadwal pemeliharaan

Sebagian besar studi menunjukkan puncak efek 1–3 bulan setelah sesi terakhir dengan penurunan bertahap pada bulan ke-6 (Gambar 19). Data FACE-Q Hersant 2021 memperlihatkan penurunan perbaikan lengan HA dari 12% menjadi 6% pada bulan ke-6,³² sedangkan kombinasi HA + a-PRP mempertahankan 17%. Oleh karena itu, sesi pemeliharaan setiap 4–6 bulan tampaknya rasional, meskipun belum ada RCT yang secara formal membandingkan interval pemeliharaan.

Formulasi, Aditif, dan Terapi Kombinasi

Tidak ada RCT *head-to-head* yang menunjukkan superioritas satu kelas formulasi secara umum. Dua perbandingan langsung yang tersedia menunjukkan hasil yang serupa antara HCC dan CPM-HA20G,³⁶ tetapi keunggulan CPM-HA20G yang mengandung gliserol dibanding CPM-HA20

untuk reduksi pori.³⁵ Formulasi HA yang diperkaya asam amino, vitamin, atau agen depigmentasi menunjukkan efek multidomain, namun kontribusi masing-masing aditif tidak dapat dipisahkan dari HA.^{16,45,46} Kombinasi HA dengan CaHA dalam teknik *blending* menunjukkan peningkatan ketebalan dermis progresif hingga 18,8% pada hari ke-180,⁵⁷ tetapi dikeluarkan dari tinjauan ini karena efek HA tidak dapat diisolasi. Kombinasi dengan a-PRP dan BoNT-A memberikan efek aditif yang terdokumentasi dalam RCT.^{32,33}

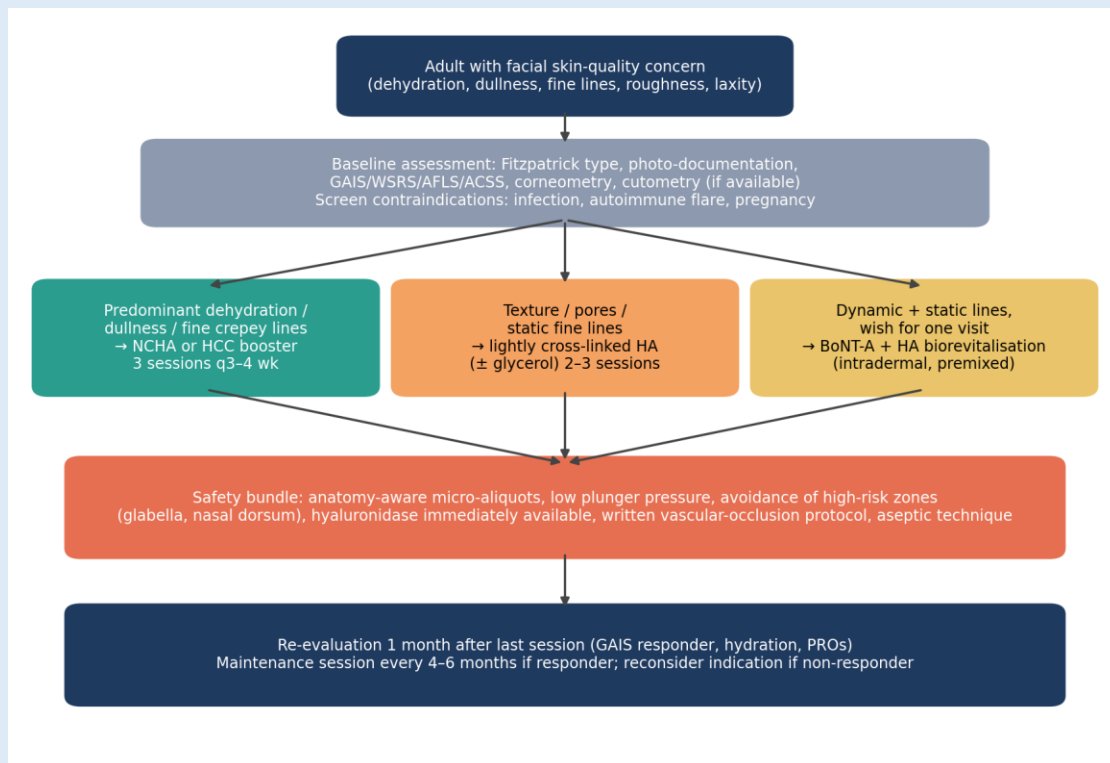
Pertimbangan Populasi Asia dan Konteks Indonesia

Mayoritas partisipan dalam tinjauan ini berasal dari populasi Asia Timur (tiga RCT multisenter Tiongkok, studi Korea, dan studi HCC pada perempuan Tionghoa).^{14,15,40,42} Analisis komparatif Profillor® menunjukkan bahwa subjek Tionghoa merespons lebih cepat dan lebih besar dibanding subjek Kaukasia (penurunan WSRS 29% vs 12%; FVLS 48% vs 21% pada minggu ke-8), yang mungkin terkait perbedaan struktur kulit, otot, dan tulang wajah.⁵⁸ Survei kepuasan dunia nyata yang melibatkan pasien dari Malaysia, Singapura, dan Indonesia melaporkan perbaikan laksitas leher yang bermakna dan nyeri ringan-sedang,⁵⁹ menunjukkan tolerabilitas pada populasi Asia Tenggara, meskipun untuk area leher. Namun, belum ada RCT pada populasi Indonesia atau Fitzpatrick IV–V untuk kulit wajah; risiko hiperpigmentasi pascainflamasi akibat memar pada kulit lebih gelap juga belum dievaluasi secara sistematis. Ini merupakan celah bukti yang relevan bagi layanan kosmetik medik nasional.

Keamanan dan Manajemen Komplikasi

Profil keamanan dalam studi yang diinklusi sangat baik, konsisten dengan data farmakovigilans >40.000 pasien HCC yang hanya mencatat 12 laporan efek samping nonserius.⁸ Meskipun demikian, ketiadaan oklusi vaskular pada ±2.300 partisipan tidak menyingkirkan risiko komplikasi yang sangat jarang namun berat ini. Tinjauan sistematis terbaru terhadap 91 studi menunjukkan bahwa HA merupakan penyebab sebagian besar kejadian oklusi vaskular pascafiller, dengan prognosis kulit yang lebih baik bila hialuronidase diberikan dini, tetapi prognosis okular yang buruk.⁶⁰ Meta-analisis 21 studi (231 pasien) melaporkan resolusi nekrosis kulit 78,4% dan gangguan visual 45,2%, dengan hasil lebih baik bila intervensi dilakukan dalam 6 jam.⁶¹ Panduan dan tinjauan dosis hialuronidase merekomendasikan dosis tinggi berulang untuk kedaruratan vaskular dan dosis

rendah–sedang untuk nodul atau efek Tyndall.^{62,63} Tindakan preventif mencakup pengetahuan anatomi, penggunaan mikrobolus volume kecil, tekanan *plunger* rendah, dan gerakan ujung jarum konstan; aspirasi tidak dapat diandalkan untuk menyingkirkan posisi intravaskular.⁶⁴ Kasus oklusi vaskular bahkan dapat terjadi pada volume *filler* yang kecil,⁶⁵ dan komplikasi okular umumnya muncul segera setelah injeksi di area periorbital atau nasal.⁶⁶ Walaupun *skin booster* intradermal superfisial memiliki risiko teoretis lebih rendah daripada *filler* volumisasi, protokol kesiapsiagaan tetap wajib.



Gambar 23. Usulan alur klinis berbasis bukti untuk penggunaan *skin booster* HA pada praktik kosmetik medik. Alur ini merupakan sintesis penulis dari bukti yang ditinjau dan tidak menggantikan pedoman profesi.

Tabel 16. Rekomendasi praktik berbasis bukti dan kekuatan buktinya

No	Rekomendasi	Dasar bukti	Kepastian
1	Gunakan injeksi HA intradermal untuk memperbaiki kualitas kulit global dan hidrasi	Meta-analisis 4 RCT (RR 22,66; NNT ≈ 2); 17/18 studi hidrasi	Sedang

	pada dewasa dengan penuaan kulit ringan–sedang		
2	Terapkan 2–3 sesi berjarak 3–4 minggu; hindari mengandalkan satu sesi tunggal	Jones 2018 negatif; RCT dosis-respons Wang S 2025	Rendah
3	Evaluasi respons 1 bulan setelah sesi terakhir menggunakan GAIS dan foto terstandar	Titik penilaian primer RCT multisenter	Sedang
4	Pertimbangkan sesi pemeliharaan setiap 4–6 bulan	Durabilitas 3–6 bulan pada 10/12 studi	Rendah
5	Kombinasikan dengan BoNT-A bila terdapat kerutan dinamis	RCT tersamar ganda <i>split-face</i> ($d = 1,35$)	Rendah
6	Pilih formulasi berdasarkan target: NCHA/HCC untuk hidrasi; <i>lightly cross-linked</i> ($\pm$ gliserol) untuk tekstur dan pori	RCT <i>head-to-head</i> ; sintesis naratif	Sangat rendah–rendah
7	Sediakan hialuronidase dan protokol oklusi vaskular tertulis di setiap fasilitas	Tinjauan sistematis dan panduan komplikasi	Konsensus ahli
8	Berikan <i>informed consent</i> mencakup ekspektasi realistis (perbaikan kualitas kulit, bukan volumisasi) dan risiko memar	78,8% memar titik pada RCT kombinasi	Sedang

Kekuatan Tinjauan

- Integrasi RCT multisenter terbaru (2026) dengan total 1.324 partisipan terdaftar, yang belum dicakup tinjauan sebelumnya.
- Kerangka 14 *outcome* klinis, biofisik, *patient-reported*, durabilitas, dan keamanan dalam satu tinjauan.
- Penilaian risiko bias terpisah dengan instrumen yang sesuai desain (RoB 2 dan ROBINS-I) serta GRADE per *outcome*.
- Rangkaian analisis sensitivitas yang luas (HKSJ, *prediction interval*, *leave-one-out*, kumulatif, subset RoB/desain/ukuran) yang seluruhnya konsisten.
- Transparansi rekonstruksi data dan pelaporan hasil negatif (Jones 2018; elastisitas Ko 2020).

Implikasi untuk Penelitian Selanjutnya

- RCT independen (non-industri) dengan pembanding salin/*sham* multisesi, penilai tersamar, dan registrasi prospektif.
- RCT *head-to-head* antarkelas formulasi (NCHA vs HCC vs *lightly cross-linked*) dengan dosis setara.
- Standardisasi *core outcome set* untuk kualitas kulit: GAIS tersamar, *corneometry*, *Cutometer* R2/R5/R7, TEWL, profilometri 3D, serta FACE-Q.

- RCT pada populasi Indonesia/Asia Tenggara dengan fototipe Fitzpatrick IV–V, termasuk evaluasi hiperpigmentasi pascainflamasi.
- Studi *follow-up* ≥ 12 bulan dan uji interval pemeliharaan yang optimal, disertai analisis biaya-efektivitas.
- Registri keamanan nasional untuk mendokumentasikan kejadian langka (oklusi vaskular, nodul lambat, hipersensitivitas).

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

1. Injeksi HA intradermal secara bermakna meningkatkan proporsi pasien yang mengalami perbaikan estetik/kualitas kulit global dibanding kontrol (RR 22,66; IK 95% 13,66–37,59; RD 0,80; NNT ≈ 2 ; $I^2 = 0\%$), dengan kepastian bukti **sedang**.
2. Hidrasi kulit merupakan *outcome* biofisik yang paling konsisten membaik (17/18 studi); *firmness*, TEWL, *radiance*, pori, tekstur, kerutan, dan elastisitas juga membaik pada mayoritas studi, dengan kepastian bukti rendah hingga sangat rendah.
3. Efek bersifat protokol-dependen: dua hingga tiga sesi berjarak 3–4 minggu dan dosis yang memadai lebih efektif; satu sesi tunggal tidak terbukti superior terhadap salin.
4. Efek bertahan 3–6 bulan setelah sesi terakhir pada sebagian besar studi, konsisten dengan mekanisme ganda higroskopik dan biostimulasi kolagen.
5. Injeksi HA aman: tidak ada *serious adverse event* pada 22 studi; efek samping umumnya memar, eritema, dan edema yang transien. Kesiapsiagaan terhadap komplikasi vaskular tetap wajib.

Saran

- **Bagi klinisi:** gunakan *skin booster* HA sebagai terapi kualitas kulit (bukan volumisasi) dengan protokol multisesi, evaluasi terstandar, *informed consent* yang realistis, dan protokol hialuronidase di setiap fasilitas.
- **Bagi institusi pendidikan dan organisasi profesi:** integrasikan kompetensi anatomi vaskular wajah dan manajemen komplikasi dalam pelatihan kosmetik medik.

- **Bagi peneliti:** laksanakan RCT independen, *head-to-head*, dengan *core outcome set* terstandar dan populasi Indonesia, serta *follow-up* ≥ 12 bulan.
- **Bagi regulator:** dorong registri keamanan pascapemasaran nasional untuk produk HA injeksi.

DEKLARASI

Kontribusi penulis. Konseptualisasi: MGRAP. Penelusuran dan seleksi studi: MGRAP, BRW, BRVK. Ekstraksi data dan penilaian risiko bias: DO, DK, MGRAP. Analisis statistik: MGRAP, JWW. Interpretasi klinis dan praktik estetika: F, MGRAP. Penulisan draf: MGRAP. Revisi kritis: seluruh penulis. Seluruh penulis menyetujui naskah akhir.

Persetujuan etik. Tidak diperlukan karena tinjauan ini menggunakan data terpublikasi.

Ketersediaan data. Data yang diekstraksi dan skrip analisis tersedia dari penulis korespondensi atas permintaan yang wajar. **Pendanaan.** Tidak ada. **Konflik kepentingan.** Tidak ada.

DAFTAR PUSTAKA

1. Bravo B, et al. Benefits of topical hyaluronic acid for skin quality and signs of skin aging: From literature review to clinical evidence. *Dermatol Ther*. 2022. doi: [10.1111/dth.15903](https://doi.org/10.1111/dth.15903). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/8b48bdc522345622bec1788f52a80fa3/>
2. Wang F, et al. In vivo stimulation of de novo collagen production caused by cross-linked hyaluronic acid dermal filler injections in photodamaged human skin. *Arch Dermatol*. 2007. doi: [10.1001/archderm.143.2.155](https://doi.org/10.1001/archderm.143.2.155). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/62af3a576b155ba4a68bc82a5155a7df/>
3. Cui Y, et al. Rejuvenation of Aged Human Skin by Injection of Cross-linked Hyaluronic Acid. *Plast Reconstr Surg*. 2020. doi: [10.1097/prs.0000000000007620](https://doi.org/10.1097/prs.0000000000007620). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/6aaddcac356b5ea79dfff53be0567188/>
4. Wang F, et al. Implications for cumulative and prolonged clinical improvement induced by cross-linked hyaluronic acid: An in vivo biochemical/microscopic study in humans. *Exp Dermatol*. 2024. doi: [10.1111/exd.14998](https://doi.org/10.1111/exd.14998). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/30d7810a21ef5e46a4a45abdda478021/>
5. Hsieh D, et al. In Vivo Investigation of the Biostimulatory and Rejuvenating Effects of Small-particle Cross-linked Hyaluronic Acid Injections in Photoaged Human Skin. *Aesthet Surg J*.

2022. doi: [10.1093/asj/sjac333](https://doi.org/10.1093/asj/sjac333). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/8c02cc6bd9315319a0cf0792dba668a2/>
6. Guida S, et al. Skin biostimulation and hyaluronic acid: Current knowledge and new evidence. *J Cosmet Dermatol*. 2023. doi: [10.1111/jocd.16156](https://doi.org/10.1111/jocd.16156). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/997b850e39125ffa9866ef724643284b/>
7. Tintor G, et al. Hybrid Cooperative Complexes of Low- and High-Molecular-Weight Hyaluronic Acid in Aesthetic Medicine. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2025. doi: [10.3390/ph19010073](https://doi.org/10.3390/ph19010073). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/dc591ac6712252cfa7c076e495a9ff3f/>
8. Cassuto D, et al. Safety Assessment of High- and Low-Molecular-Weight Hyaluronans (Profilo®) as Derived from Worldwide Postmarketing Data. *Biomed Res Int*. 2020. doi: [10.1155/2020/8159047](https://doi.org/10.1155/2020/8159047). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/ad53b7ad42cc59f4ab0cb17c5f57c113/>
9. Ghatge AS, et al. The Effectiveness of Injectable Hyaluronic Acid in the Improvement of the Facial Skin Quality: A Systematic Review. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2023. doi: [10.2147/ccid.s404248](https://doi.org/10.2147/ccid.s404248). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/d895290fc6b85ca9b54e15e46896afd5/>
10. Zhou R, et al. The Effect of Local Hyaluronic Acid Injection on Skin Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2025. doi: [10.1111/jocd.16760](https://doi.org/10.1111/jocd.16760). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/07b32910508c5744b2872ffead0cc602/>
11. Mosteirín M, et al. Efficacy and Safety of Amino Acid–Enriched Hyaluronic Acid in Facial Rejuvenation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Cosmet Dermatol*. 2026. doi: [10.1111/jocd.70741](https://doi.org/10.1111/jocd.70741). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/dc35dc43314454109e2000da2083bb59/>
12. Sparavigna A, et al. A Systematic Review of the Efficacy and Safety of Profilo® and Profilo® Body. *Plast Aesthet Nurs*. 2026. doi: [10.1097/psn.0000000000000637](https://doi.org/10.1097/psn.0000000000000637). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/649d4575326a58328cef369cb2a4b12d/>
13. Meçani R, et al. Combined and Hybrid Treatments of Hyaluronic Acid (HA) and Calcium Hydroxylapatite (CaHA): A Systematic Review of Mechanisms of Action, Aesthetic

- Effectiveness, Satisfaction, and Safety Profile. *Aesthetic Plast Surg*. 2025. doi: [10.1007/s00266-025-04904-x](https://doi.org/10.1007/s00266-025-04904-x). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/bab8ba38ce6d53ceb56679f61abb9568/>
14. Liao Z, et al. Efficacy and Safety of Sodium Hyaluronate Gel for Facial Skin Rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2026. doi: [10.1097/dss.0000000000005042](https://doi.org/10.1097/dss.0000000000005042). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/6a3db67d4acf5b88b376d06facfc4a8b/>
15. Cheng H, et al. A Prospective, Multicenter, Randomized, Assessor-Blinded Study Assessing the Efficacy and Safety of Injectable Non-Cross-Linked Hyaluronic Acid for Improving Facial Skin Rejuvenation. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2026. doi: [10.2147/ccid.s590699](https://doi.org/10.2147/ccid.s590699). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/1f9ca684fd1650a69bd070a17f4d9ff6/>
16. Yang R, et al. Efficacy and Safety of a Novel Sodium Hyaluronate Composite Solution via Mesotherapy for Facial Rejuvenation: A Multicenter Randomized Controlled Study. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2026. doi: [10.1097/gox.0000000000007853](https://doi.org/10.1097/gox.0000000000007853). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/c21cdc7873db56b68a3d3460cc34d3b6/>
17. Page MJ, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Syst Rev*. 2021. doi: [10.1186/s13643-021-01626-4](https://doi.org/10.1186/s13643-021-01626-4). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/c1a1d4c752e857f2ba6639ed813f181a/>
18. Page MJ, et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*. 2021. doi: [10.1136/bmj.n160](https://doi.org/10.1136/bmj.n160). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/1ce155fe5ccc5127a671f21cc92d59b6/>
19. Higgins JPT, et al. Quantifying heterogeneity in a meta-analysis. *Stat Med*. 2002. doi: [10.1002/sim.1186](https://doi.org/10.1002/sim.1186). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/c88a2b1a984b50028385c0732e8e8be0/>
20. Higgins JPT, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ*. 2003. doi: [10.1136/bmj.327.7414.557](https://doi.org/10.1136/bmj.327.7414.557). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/3d8011e752eb5ef8b28ee8da5324bd6d/>

21. Borenstein M. Basics of meta-analysis: I2 is not an absolute measure of heterogeneity. *Res Synth Methods*. 2017. doi: [10.1002/jrsm.1230](https://doi.org/10.1002/jrsm.1230). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/0dc1ce9529295b6c83ecf276695f99ae/>
22. Langan D, et al. A comparison of heterogeneity variance estimators in simulated random-effects meta-analyses. *Res Synth Methods*. 2018. doi: [10.1002/jrsm.1316](https://doi.org/10.1002/jrsm.1316). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/13b576d97fe75ca28bbef621c8bf3995/>
23. Egger M, et al. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ*. 1997. doi: [10.1136/bmj.315.7109.629](https://doi.org/10.1136/bmj.315.7109.629). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/7e0b05d68d6a585e933518a5895faaea/>
24. Cuello CA, et al. GRADE Guidelines: 18. How ROBINS-I and other tools to assess risk of bias in non-randomized studies should be used to rate the certainty of a body of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2018. doi: [10.1016/j.jclinepi.2018.01.012](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2018.01.012). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/b3cfd8b34b995deb9090d3c9b5eb7a72/>
25. Sterne JAC, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*. 2019. doi: [10.1136/bmj.l4898](https://doi.org/10.1136/bmj.l4898). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/99eca47c80a253ec80ec043138089451/>
26. Sterne JAC, et al. ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomised studies of interventions. *BMJ*. 2016. doi: [10.1136/bmj.i4919](https://doi.org/10.1136/bmj.i4919). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/87e695ba99c35aea9a306d7410d8d111/>
27. Fanian F, et al. A hyaluronic acid-based micro-filler improves superficial wrinkles and skin quality: a randomized prospective controlled multicenter study. *J Dermatolog Treat*. 2023. doi: [10.1080/09546634.2023.2216323](https://doi.org/10.1080/09546634.2023.2216323). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/677b142e5e275cab89af8b8ec45d641e/>
28. Alexiades MR, et al. A Randomized, Multicenter, Evaluator-blind Study to Evaluate the Safety and Effectiveness of VYC-12L Treatment for Skin Quality Improvements. *Dermatol Surg*. 2023. doi: [10.1097/dss.0000000000003802](https://doi.org/10.1097/dss.0000000000003802). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/097745f280265d3a930406ebb624fca9/>

29. Duteil L, et al. The Effects of a Non-crossed-linked Hyaluronic Acid Gel on the Aging Signs of the Face versus Normal Saline: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Split-faced Study. *J Clin Aesthet Dermatol*. 2023. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/c32d6f1277f557d3b0f8ca9af5025088/>
30. Ko E, et al. Effects of hyaluronic acid injected using the mesogun injector with stamp-type microneedle on skin hydration. *Dermatol Ther*. 2020. doi: [10.1111/dth.13963](https://doi.org/10.1111/dth.13963). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/3f19520393515cd98bf6419ace025dc3/>
31. Jones IT, et al. A Single Center, Prospective, Randomized, Sham-Controlled, Double-Blinded, Split-Face Trial Using Microinjections of Transparent Hyaluronic Acid Gel for Cheek Rejuvenation. *Dermatol Surg*. 2018. doi: [10.1097/dss.0000000000001460](https://doi.org/10.1097/dss.0000000000001460). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/2099ac4b05bf5613b992c08a183d47f9/>
32. Hersant B, et al. Synergistic Effects of Autologous Platelet-Rich Plasma and Hyaluronic Acid Injections on Facial Skin Rejuvenation. *Aesthet Surg J*. 2021. doi: [10.1093/asj/sjab061](https://doi.org/10.1093/asj/sjab061). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/be7fd00e8a3f5bc689f5b2087b4cd017/>
33. Alzayadneh I, et al. Streamlined Facial Rejuvenation: A Randomized Split-Face Trial of Premixed Intradermal Botulinum Toxin Type A and Hyaluronic Acid Biorevitalization. *Aesthet Surg J*. 2025. doi: [10.1093/asj/sjaf213](https://doi.org/10.1093/asj/sjaf213). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/f962e7ca6d9e5cea8f1211444a305d42/>
34. Wang S, et al. Dose-Dependent Effects of Cross-Linked Hyaluronic Acid Through Intradermal Injection on Female Facial Photoaging: A Prospective Study. *Aesthet Surg J Open Forum*. 2025. doi: [10.1093/asjof/ojaf046](https://doi.org/10.1093/asjof/ojaf046). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/4cd311be1ca55ab1bc756b032b301841/>
35. Rutnumnoi T, et al. Superficial Intradermal Injections of Cohesive Polydensified Matrix Hyaluronic Acid Fillers for the Improvement of Facial Pores and Skin Quality: A Split-Face Randomized Study. *J Cosmet Dermatol*. 2025. doi: [10.1111/jocd.70209](https://doi.org/10.1111/jocd.70209). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/3eed60e4ff39548d93a2b10169f9d971/>
36. Wit A, et al. A split-face comparative performance evaluation of injectable hyaluronic acid-based preparations HCC and CPM-HA20G in healthy females. *J Cosmet Dermatol*. 2022. doi:

- [10.1111/jocd.15157.](https://consensus.app/papers/details/c69380c4455d5149b384f42fd34bcb5b/) Tersedia di:
<https://consensus.app/papers/details/c69380c4455d5149b384f42fd34bcb5b/>
37. Lee J, et al. The efficacy of intradermal hyaluronic acid filler as a skin quality booster: A prospective, single-center, single-arm pilot study. *J Cosmet Dermatol.* 2023. doi: [10.1111/jocd.15944.](https://consensus.app/papers/details/8fa1520c45b753dcb95f63793a20bb32/) Tersedia di:
<https://consensus.app/papers/details/8fa1520c45b753dcb95f63793a20bb32/>
38. Ayatollahi A, et al. Evaluation of safety and efficacy of booster injections of hyaluronic acid in improving the facial skin quality. *J Cosmet Dermatol.* 2020. doi: [10.1111/jocd.13493.](https://consensus.app/papers/details/7ff90e6d78ea5522b31a12dd4babb34a/) Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/7ff90e6d78ea5522b31a12dd4babb34a/>
39. Chahine S, et al. Efficacy and Safety of Non-cross-Linked Hyaluronic Acid Injections for Facial Skin Biorevitalization: A Single-Center, Open-Label, Single-Arm, Uncontrolled, Post-marketing Study. *Cureus.* 2025. doi: [10.7759/cureus.90005.](https://consensus.app/papers/details/27ac7ce560e652a5b16a288bb8046f2b/) Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/27ac7ce560e652a5b16a288bb8046f2b/>
40. Park JY, et al. Facial Skin Quality Improvement After Treatment With CPM-HA20G: Clinical Experience in Korea. *J Cosmet Dermatol.* 2025. doi: [10.1111/jocd.16795.](https://consensus.app/papers/details/fe9c27210b7e5ba09b5add74333bfb1/) Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/fe9c27210b7e5ba09b5add74333bfb1/>
41. Yazdanparast T, et al. Safety and Efficacy of a “High and Low Molecular Weight Hyaluronic Acid Hybrid Complex” Injection for Face Rejuvenation. *J Cosmet Dermatol.* 2025. doi: [10.1111/jocd.70117.](https://consensus.app/papers/details/4d7204c1c8ae5288a5ee32390d84af80/) Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/4d7204c1c8ae5288a5ee32390d84af80/>
42. Cheng S, et al. Efficacy and Tolerability of Stable Hybrid Cooperative Complexes of High- and Low-Molecular Weight Hyaluronic Acid in Asian Patients: An Open-Label Study. *Aesthetic Plast Surg.* 2025. doi: [10.1007/s00266-025-05188-x.](https://consensus.app/papers/details/91e169052acd5fe1af0e881e36ae69bd/) Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/91e169052acd5fe1af0e881e36ae69bd/>
43. Rosso P, et al. Enhancing Skin Quality With a Sequential Treatment Using 2 Hyaluronic Acid Dermal Fillers: A Prospective, Multicenter, Interventional Study. *Aesthet Surg J.* 2025. doi: [10.1093/asj/sjaf111.](https://consensus.app/papers/details/e34ee7587dc056c2861399afe11f2dc4/) Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/e34ee7587dc056c2861399afe11f2dc4/>

44. Pino A, et al. Clinical and Biometric Assessment of a Hyaluronic Acid-Based Skin Booster for Face, Neck and Décolleté Rejuvenation: A Prospective Study. *J Cosmet Dermatol*. 2025. doi: [10.1111/jocd.70547](https://doi.org/10.1111/jocd.70547). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/403cbb9b44d7579294e0fa2599301947/>
45. Siquier-Dameto G, et al. Intradermal Treatment with a Hyaluronic Acid Complex Supplemented with Amino Acids and Antioxidant Vitamins Improves Cutaneous Hydration and Viscoelasticity in Healthy Subjects. *Antioxidants (Basel)*. 2024. doi: [10.3390/antiox13070770](https://doi.org/10.3390/antiox13070770). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/657465b3fb1b5c1ea64d97500e6ed51a/>
46. Hsin S, et al. Clinical Safety and Efficacy of Hyaluronic Acid–Niacinamide–Tranexamic Acid Injectable Hydrogel for Multifactorial Facial Skin Quality Enhancement with Dark Skin Lightening. *Gels*. 2025. doi: [10.3390/gels11070495](https://doi.org/10.3390/gels11070495). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/1df4da4e280e5e4ea26654e01884a5d0/>
47. Satardinova E. Hybrid cooperative complexes of high and low molecular weight hyaluronans for facial skin rejuvenation in the Oriental mongoloid face: a case series. 2019. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/60ab8c3586835b93b0b44dc62e9e5930/>
48. Dal'Asta D, et al. Bioremodeling of the Forehead and Inferior Temples using Hybrid Cooperative Complexes of High and Low Molecular Weight Hyaluronans (Prophilo®). *Ann Case Rep*. 2024. doi: [10.29011/2574-7754.101767](https://doi.org/10.29011/2574-7754.101767). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/7f3df1612c835ec8ac759fdd6af562c6/>
49. Sundaram H, et al. Prospective, Randomized, Investigator-Blinded, Split-Face Evaluation of a Topical Crosslinked Hyaluronic Acid Serum for Post-Procedural Improvement of Skin Quality and Biomechanical Attributes. *J Drugs Dermatol*. 2018. Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/d8ac06008aa55144bdd06dcaf615ed56/>
50. Lee YI, et al. Injectable Particulated Human Acellular Dermal Matrix Booster for Skin Restoration: An Integrated Randomized, Split-Face, Double-Blinded Clinical Trial and Preclinical Study. *Int J Mol Sci*. 2026. doi: [10.3390/ijms27052193](https://doi.org/10.3390/ijms27052193). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/7777f7fb9246528dba72095b3bdf54b9/>

51. Bravo BF, et al. Improvement of Facial Skin Laxity by a Combined Technique With Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxylapatite Fillers: A Clinical and Ultrasonography Analysis. *J Drugs Dermatol.* 2021. doi: [10.36849/jdd.2022.6333](https://doi.org/10.36849/jdd.2022.6333). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/b15e2a5757b352a88ca86dcd521730f4/>
52. Sparavigna A, et al. Efficacy and tolerability of Prophil® Structura intended to restore lateral cheek fat compartment: An observational pilot study. *Health Sci Rep.* 2024. doi: [10.1002/hsr2.1743](https://doi.org/10.1002/hsr2.1743). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/ec5cf4454a7c5a7496356da48a573dfd/>
53. Sparavigna A, et al. Efficacy and Tolerability of Hybrid Complexes of High- and Low-Molecular-Weight Hyaluronan Intradermal Injections for the Treatment of Skin Roughness and Laxity of the Neck. *ScientificWorldJournal.* 2022. doi: [10.1155/2022/4497176](https://doi.org/10.1155/2022/4497176). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/d8208efb55a85853829972567c1ff2ab/>
54. Fan Y, et al. Hyaluronic acid-cross-linked filler stimulates collagen type 1 and elastic fiber synthesis in skin through the TGF- β /Smad signaling pathway in a nude mouse model. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2019. doi: [10.1016/j.bjps.2019.03.032](https://doi.org/10.1016/j.bjps.2019.03.032). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/d85e58e5c3015ac69998f4d563ab5bbe/>
55. Cabral LRB, et al. Effect of Hyaluronic Acid and Poly-L-Lactic Acid Dermal Fillers on Collagen Synthesis: An in vitro and in vivo Study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2020. doi: [10.2147/ccid.s266015](https://doi.org/10.2147/ccid.s266015). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/8ce41e57f6eb515b8abbc9cbba1b7fb/>
56. Roh H, et al. Regenerative Skin Remodeling by a Dual Hyaluronic Acid Hybrid Complex in Multimodal Preclinical Models. *Int J Mol Sci.* 2026. doi: [10.3390/ijms27021027](https://doi.org/10.3390/ijms27021027). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/4ffe80783fa059dd99790c23189c1581/>
57. Bravo BSF, et al. Blending Hyaluronic Acid and Calcium Hydroxylapatite for Injectable Facial Dermal Fillers: A Clinical and Ultrasonography Assessment. *Cosmetics.* 2024. doi: [10.3390/cosmetics11020061](https://doi.org/10.3390/cosmetics11020061). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/a6e8df99af675ceb9dfd88e13bff819d/>

58. Sparavigna A, et al. Neck and face rejuvenation outcomes with Profillio®: a comparative analysis between Chinese and Caucasian cohorts. *Gazz Med Ital Arch Sci Med*. 2023. doi: [10.23736/s0393-3660.23.05199-9](https://doi.org/10.23736/s0393-3660.23.05199-9). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/7f56e466eb8a5fe689c75fb0150da85d/>
59. Lam BL, et al. Patient Satisfaction Using Hybrid Cooperative Complexes of Hyaluronic Acid for Neck Laxity: A Survey of Asian Populations. *Plast Aesthet Nurs*. 2025. doi: [10.1097/psn.0000000000000609](https://doi.org/10.1097/psn.0000000000000609). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/503efbabf1255044bbc51c049e86dbc9/>
60. Sardellitti L, et al. Vascular Occlusion Following Dermal Filler Injections: A Systematic Review of Clinical Evidence and Emergency Management. *Oral*. 2026. doi: [10.3390/oral6030051](https://doi.org/10.3390/oral6030051). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/88366a5024df5482a55345def31fdb80/>
61. Alhusain AM, et al. Hyaluronidase Protocol in Management of Hyaluronic Acid Filler-Related Vascular Complications: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2025. doi: [10.1007/s00266-025-05431-5](https://doi.org/10.1007/s00266-025-05431-5). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/c87f9fc481fd5db2a7d04c03aa13c006/>
62. Kroumpouzou G, et al. Hyaluronidase for Dermal Filler Complications: Review of Applications and Dosage Recommendations. *JMIR Dermatol*. 2023. doi: [10.2196/50403](https://doi.org/10.2196/50403). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/eb2e3e555ac5568490656b3391b1b4c3/>
63. Arrigoni F, et al. Hyaluronidase Use in Aesthetic Medicine: Formulations, Safety, and Clinical Practice. *J Clin Med*. 2025. doi: [10.3390/jcm15010279](https://doi.org/10.3390/jcm15010279). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/5c4d367a61dd5a01bc0b34bde0d56edc/>
64. Lowe S. Hyaluronic Acid Dermal Filler-Associated Vascular Occlusion—A Review of Prevention and Management Strategies. *J Cosmet Dermatol*. 2026. doi: [10.1111/jocd.70884](https://doi.org/10.1111/jocd.70884). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/3dffa3e3b1255cdd83d9221f1d38e85c/>
65. Dewi KP, et al. Vascular Occlusion Following Low-volume Chin Filler: Successful Management With High-dose Pulsed Hyaluronidase. *Plast Reconstr Surg Glob Open*. 2026. doi: [10.1097/gox.00000000000007425](https://doi.org/10.1097/gox.00000000000007425). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/030c0bece9bf5b6cba40245eb68cb196/>

66. Mortada H, et al. Ocular Complications Post-Cosmetic Periocular Hyaluronic Acid Injections: A Systematic Review. *Aesthetic Plast Surg*. 2022. doi: [10.1007/s00266-021-02730-5](https://doi.org/10.1007/s00266-021-02730-5). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/4c5bbd2ec3925f848ff62cfa5a00c7f0/>
67. Minozzi S, et al. The revised Cochrane risk-of-bias tool for randomised trials (RoB 2) showed low inter-rater reliability and challenges in its application. *J Clin Epidemiol*. 2020. doi: [10.1016/j.jclinepi.2020.06.015](https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2020.06.015). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/716e67e227ce54afabb257398def66eb/>
68. Schwarzer G, et al. LFK index does not reliably detect small-study effects in meta-analysis: A simulation study. *Res Synth Methods*. 2024. doi: [10.1002/jrsm.1714](https://doi.org/10.1002/jrsm.1714). Tersedia di: <https://consensus.app/papers/details/a5243f8ae27e5d4d9a1e248102359897/>