

Efek Injeksi Silikon dan Kolagen Secara Subdermis pada Kulit Tikus (*Rattus norvegicus*) pada Hari Ke-3 Perlakuan

*Subdermal Silicone and Collagen Injection Effect on the Skin of Rats (*Rattus norvegicus*) on the Third Day After Injection*

Janice Viary^{1*}, Yuli Purwandari Kristianingrum²

¹Program Studi Kedokteran Hewan, Fakultas Kedokteran Hewan, Universitas Gadjah Mada

²Departemen Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan Universitas Gadjah Mada
Jl. Fauna No.2 Karangmalang, Daerah Istimewa Yogyakarta, 55281

*Email: janice_viary@yahoo.co.id

Naskah diterima: 18 Desember 2018, direvisi: 22 November 2021, disetujui: 1 Desember 2021

Abstract

Collagen and silicone are substances commonly used as dermal filler in a number of beauty procedures. However, sometimes these chemicals cause unwanted side effects on the skin. The purpose of this research was to analyse the effect of collagen and silicone subdermal injection on rat skin as a model for human skin. Nine of Wistar rats (*Rattus norvegicus*) were divided into three groups with a number of 3 rats in each group. Control group KI was not given any injections, while KII and KIII were injected with 0,1 mL collagen and 0,1 mL silicone respectively. On the third day, skin sample of all groups were observed for macroscopic and histopathologic changes by necropsy. Histopathologic of skin was processed by using Hematoxylin & Eosin staining. All of research procedures in this research were approved by the ethics commission of LLPT, UGM, Yogyakarta with the certificate number 00024/04/LPPT/V/2019. The results showed that macroscopic changes in the skin did not show specific pathological changes, but in histopathologic changes in the skin included mild inflammation, hemorrhagi and proliferation of connective tissue. The result of measurements on the epidermis and dermis layer which were analysed using T-test independent method in the program Statistical Product and Service Solution (SPSS) showed that on average there was a slight thickener than compared to normal but not significantly different ($P>0,05$). The conclusion of this research was the subdermal injection of 0,1 mL of collagen and 0,1 mL of silicone on rats on thirth day did not cause significantly macroscopic or histopathologic changes in the skin.

Keywords: collagen; histopathology; silicone; skin; thickening.

Abstrak

Kolagen dan silikon merupakan bahan untuk *dermal filler* yang sering digunakan dalam prosedur kecantikan. Penggunaan bahan kimia ini dapat menimbulkan efek samping yang tidak diinginkan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek kolagen dan silikon pada kulit tikus sebagai model pada manusia. Sembilan ekor tikus galur Wistar (*Rattus norvegicus*) dibagi menjadi tiga kelompok, masing-masing 3 ekor per kelompok. Kelompok kontrol KI tidak diberi perlakuan sedangkan kelompok KII dan KIII berturut-turut diinjeksi dengan kolagen 0,1 ml dan silikon 0,1 ml secara subdermis. Pada hari ketiga, kelompok KI, KII, dan KIII diamati perubahan makroskopis dan histopatologis dengan cara nekropsi. Pengamatan histopatologis kulit diproses dengan pewarnaan Hematoxylin & Eosin. Semua prosedur penelitian ini telah disetujui oleh komisi etik LPPT, UGM, Yogyakarta dengan nomor sertifikat 00024/04/LPPT/V/2019. Hasil penelitian menunjukkan bahwa perubahan makroskopis kulit tidak terlihat perubahan patologi yang spesifik, namun pada pengamatan histopatologis terlihat perubahan patologis pada kulit berupa peradangan ringan, hemoraghi dan proliferasi jaringan ikat. Hasil pengukuran lapisan epidermis dan dermis yang dianalisis dengan metode

T-test independent pada program *Statistical Product and Service Solution* (SPSS) menunjukkan bahwa rata-rata terjadi sedikit penebalan dibandingkan dengan normal tetapi tidak berbeda secara signifikan ($P>0,05$). Kesimpulan dari penelitian ini adalah penyuntikan kolagen 0,1 mL dan silikon 0,1 mL pada hari ke-3 pada tikus tidak menimbulkan perubahan yang signifikan baik secara makroskopis maupun histopatologis pada kulit.

Kata kunci: histopatologis; kolagen; kulit; penebalan; silikon

Pendahuluan

Sejak awal abad ke-20, silikon telah digunakan sebagai bahan untuk *dermal filler*, yaitu produk yang dapat digunakan untuk menambah kecantikan seperti menghaluskan kerutan, garis/tanda penuaan dan modifikasi struktur pada wajah. Penggunaan silikon sempat dilarang karena dapat menyebabkan granuloma pada kulit. Penggunaan silikon populer kembali pada tahun 90-an karena pemberiannya telah dimurnikan dan dilakukan perbaikan pada teknik penyuntikan. Selain silikon, kolagen juga mulai populer digunakan sebagai *dermal filler* pada tahun 70 an. Penyuntikan kolagen dapat mengatasi kerutan pada kulit dengan baik, sehingga banyak digunakan sebagai bahan injeksi kulit (Mawu, 2018).

Silikon adalah polimer non-organik yang mempunyai banyak varian, dapat berbentuk gel, karet, cair, hingga bentuk keras. Dalam dunia kesehatan dan kecantikan, ada 3 jenis silikon yang digunakan. Jenis yang pertama yaitu silikon padat, biasanya digunakan untuk implant pada tubuh. Jenis kedua adalah silikon gel dalam wadah silikon padat, umumnya digunakan untuk implant payudara atau betis. Jenis yang terakhir yaitu jenis cair yang dianggap paling berbahaya dan harus hati-hati dalam penggunaannya (Tim Naviri, 2016).

Kolagen merupakan konstituen protein yang terdapat pada kulit, tendon, tulang, dan jaringan lainnya. Kolagen termasuk protein fibrin berbentuk serabut yang berperan dalam pembentukan struktur sel terbesar pada matriks ekstraseluler yang mempertahankan bentuk jaringan (Peranginangin, 2015).

Komplikasi pemakaian silikon cair yang disuntikan di daerah wajah, hidung, kelopak mata maupun daerah lain seperti payudara, organ vital dan pantat, sering mengakibatkan peradangan kronis dan berdampak pada perubahan bentuk dan deformitas organ, bahkan kebutaan dan

kematian. Komplikasi akibat penyuntikan silikon cair umumnya akan menimbulkan reaksi peradangan kronis yang disebut silikonoma, kulit memerah, jaringan lunak mengeras. Dalam jangka panjang akan terjadi perubahan konsistensi kulit menjadi keras, fibrosis jaringan ikat, dan silikon cair menyebar ke jaringan ikat dan daerah lebih rendah sehingga organ tersebut membesar (Doemilah, 2011).

Aplikasi kolagen sebagai *filler* dapat menyebabkan efek samping yang tidak diinginkan. Beberapa hari sampai beberapa minggu setelah penyuntikan dapat timbul masalah seperti bengkak, kemerahan, rasa sakit, gatal, infeksi, alergi, inflamasi, emboli, nekrosis jaringan lunak, dan nodul. Pemakaian jangka panjang dapat menyebabkan inflamasi berupa granuloma, migrasi dari implan, *scar*/bekas luka, dan ketidaksimetrisan tubuh (Lafaille, 2010). Berkaitan dengan pemakaian hewan model, silikon dan kolagen juga merupakan senyawa yang dapat digunakan untuk model emboli stroke (Anonim, 2004). Suntikan Silikon cair dapat menimbulkan terjadinya emboli karena dapat masuk ke dalam pembuluh darah (Duffy *et al.*, 2006). Selain itu juga dapat menimbulkan reaksi anafilaktik dan keracunan silikon (Tilleman, 2005). Mekanisme migrasi silikon cair ke dalam pembuluh darah belum sepenuhnya dapat dijelaskan, akan tetapi beberapa kasus penyuntikan silikon berhubungan dengan kejadian emboli silikon yang menimbulkan kejadian yang fatal sampai kematian (Schmid *et al.*, 2005).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui efek samping penyuntikan kolagen dan silikon yang biasa digunakan untuk kecantikan pada kulit tikus sebagai model pada manusia. Berdasarkan data dari penelitian ini diharapkan dapat mengetahui manfaat dari penyuntikan kolagen dan silikon serta efek samping dari penyuntikan kedua senyawa tersebut.

Materi dan Metode

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini antara lain adalah cairan silikon (Rodotex), cairan kolagen (Rodotex), buffer neutral formalin 10%, xylol dan etanol absolut. Alat yang digunakan adalah alat nekropsi, spuit 1 mL, timbangan digital, mesin proses jaringan, mikrotom, mikroskop dan kamera Olympus binokuler.

Hewan tikus galur Wistar sebanyak 9 ekor, umur 2 bulan dibagi secara acak ke dalam 3 kelompok yang masing-masing kelompok berisi 3 ekor tikus. Hewan dipelihara selama seminggu untuk adaptasi sebelum diberi perlakuan. Perlakuan berupa injeksi kolagen maupun silikon 0,1 mL didapatkan dari dosis lethal pada manusia yang dikonversi menjadi dosis lethal pada tikus. Pada kelompok KI sebagai kontrol sehingga disuntik dengan NaCl 0,9% sebanyak 0,1 mL secara subdermis, kelompok KII sebanyak 3 ekor tikus diinjeksi cairan kolagen sebanyak 0,1 mL secara subdermis. kelompok KIII sebanyak 3 ekor tikus diinjeksi cairan silikon sebanyak 0,1 mL secara sub dermis. Penyuntikan dilakukan dalam kondisi hewan teranestesi dengan menggunakan kombinasi ketamine 20% dosis 30 mg/kg dan xylasin 10% dosis 5 mg/kg secara intra peritoneal.

Manajemen pemeliharaan hewan yaitu hewan ditempatkan pada kandang individu dengan ukuran 20 x 30 cm, air minum diberikan secara ad libitum. Pakan diberikan setiap pagi dalam bentuk pellet produksi PT. Indofeed, Jakarta, Indonesia. Suhu sekitar 26°C, tidak lembab, ventilasi cukup dengan lama terang 12 jam dan lama gelap 12 jam. Pengamatan dilakukan setiap hari sampai hari ke – 3 setelah penyuntikan. Prosedur penelitian ini dilakukan atas persetujuan dan pengawasan Komisi Etik Hewan Penelitian Prakinik LPPT, UGM, Yogyakarta dengan No. sertifikat 00024/04/LPPT/V/2019.

Hari ketiga setelah penyuntikan hewan dieuthanasi dengan metode pemberian dosis lethal anastesi dengan menggunakan kombinasi ketamin dosis 120 mg/kg dan xylasin dosis 20 mg/kg secara intra peritoneal. Setelah hewan dieutanasi, dilakukan nekropsi untuk mengambil sampel kulit. Kulit tikus diamati perubahan

makroskopisnya, kemudian dimasukkan dalam buffer netral formalin (BNF) 10% selama 48 jam. Selanjutnya diproses untuk pembuatan preparat histopatologis dengan pewarnaan Hematoxilin & Eosin (HE). Prosedur pembuatan preparat histopatologis dan pewarnaan dilakukan dengan standar pembuatan preparat histopatologis di Laboratorium Patologi, Fakultas Kedokteran Hewan, UGM.

Hasil pemeriksaan terhadap perubahan histopatologis organ kulit baik secara makroskopis dan histopatologis dianalisis secara deskriptif kualitatif dan semi-kuantitatif. Pemeriksaan deskriptif kualitatif dilakukan dengan pengamatan perubahan jaringan pada lapisan epidermis dan dermis kulit dibawah mikroskop. Sedangkan, pemeriksaan secara kuantitatif dilakukan dengan cara pengukuran ketebalan lapisan epidermis dan dermis menggunakan program *Image J*. Data pengukuran ketebalan lapisan epidermis dan dermis kulit yang diperoleh dianalisis dengan menggunakan *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS).

Hasil dan Pembahasan

Berdasarkan hasil pengamatan secara makroskopis, setelah penyuntikan kolagen dan silikon secara subdermis pada hari ke-3 setelah perlakuan, dapat diamati bahwa pada daerah penyuntikan mengalami hemorhagi dan kebengkakan. Perubahan tersebut dapat diamati pada Gambar 1.



Gambar 1. (a) Penyuntiksn kolagen pada tikus KI1; (b) Penyuntikan silikon pada tikus KII1. Hemoragi dan kebengkakan pada kulit tikus KI1 dan KII1 saat disuntikan berturut-turut kolagen dan silikon secara subdermis (tanda panah hitam)

Gambar 1 menunjukkan bahwa perubahan makroskopis berupa hemorhagi dan kebengkakan seperti gambar tersebut hanya didapati pada hari pertama setelah penyuntikan. Menurut Styperek (2013), saat periode *immediate* atau sesaat setelah penyuntikan silikon

maupun kolagen, dapat muncul beberapa komplikasi seperti pendarahan intradermal, oklusi arteri, nekrosis fokal, sindrom emboli silikon, papula post-injeksi, diskolorasi kulit, rasa sakit, kemerahan, ekimosis, pendarahan, kebengkakan dan reaksi hipersensitivitas. Hal ini menunjukkan bahwa tikus yang mengalami kebengkakan dan hemorhagi tersebut berada dalam fase *immediate* setelah penyuntikan.

Pengamatan makroskopis kulit pada hari berikutnya sampai hari ke-3 setelah penyuntikan, tidak diamati perubahan patologis yang spesifik pada kulit tikus. Hal ini sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Mawu (2018), bahwa penggunaan silikon dan kolagen sebagai *dermal filler* dapat menghilangkan kerutan, mengencangkan kulit dan mencegah penuaan pada kulit. Menurut penelitian yang dilakukan oleh Cheng (2016) menyatakan bahwa enyuntikan kolagen bahkan dapat menghilangkan bekas jerawat, lipoatrofi, augementasi jaringan lunak dan sebagainya.

Pengamatan preparat histopatologis kulit dengan pewarnaan HE pada lapisan epidermis dan dermis kulit dapat diperoleh perubahan seperti yang terlihat pada tabel 1.

Tabel 1. Hasil pemeriksaan histopatologis kulit

Kode	Perubahan histopatologis kulit	Presentase perubahan
KI1	H	H : 33%
KI2	-	
KI3	-	
KII1	H	H : 66%
KII2	R, H	
KII3	R	R : 66%
KIII1	JI	JI : 33%
KIII2	H	H : 66%
KIII3	R, H	R : 33%

Keterangan: KI1,2,3 = Kontrol, KII1,2,3 = disuntik kolagen 0,1 mL, KIII1,2,3 = disuntik silikon 0,1 mL), H = Hiperkeratosis, R = Radang, JI = Proliferasi jaringan ikat

Berdasarkan hasil pada tabel 2 menunjukkan bahwa tidak terdapat perubahan histopatologis pada tikus kontrol, KI2 dan KI3, namun terdapat hiperkeratosis pada tikus kontrol KI1 dengan prosentase sebesar 33%. Pada kelompok perlakuan penyuntikan kolagen, terdapat adanya hiperkeratosis pada stratum korneum tikus KII1 dan KII2 dengan prosentase sebesar 66%, sedangkan pada tikus KII2 dan KII3 didapati adanya infiltrasi sel radang dengan prosentase sebesar 66%. Sedangkan pada kelompok tikus

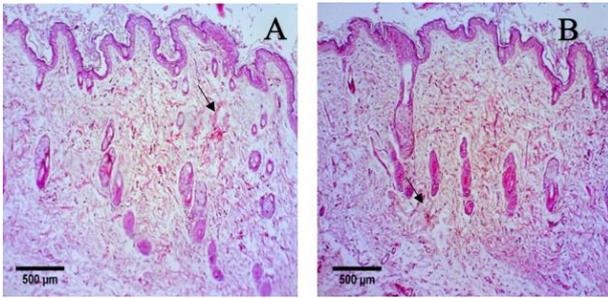
perlakuan silikon, didapati proliferasi jaringan ikat pada KIII1 dengan prosentase sebesar 33%, pada tikus KIII2 hiperkeratosis, sedangkan tikus KIII3 terdapat sel radang dan hiperkeratosis dengan prosentase sebesar 33%. Presentase dari masing-masing perubahan histopatologis kulit tersebut menunjukkan bahwa kejadian hiperkeratosis terjadi pada semua kelompok dengan tingkat prosentase yang berbeda-beda. Prosentase tertinggi hiperkeratosis terjadi pada kelompok yang diinjeksi dengan silikon dan kolagen. Keradangan (inflamasi) juga terjadi pada kelompok injeksi silikon dan kolagen, sedangkan pada kelompok kontrol tidak terjadi keradangan (infiltrasi sel radang). Sedangkan proliferasi jaringan ikat hanya terlihat pada kelompok injeksi kolagen. Hal ini menunjukkan bahwa injeksi kolagen pada kulit dapat meningkatkan proliferasi dari jaringan ikat.

Menurut Haneke (2015), efek samping dari penyuntikan kolagen berupa reaksi alergi dan granuloma biasanya terjadi dalam waktu yang tidak lama, sehingga kemungkinan saat nekropsis di hari ke-3 setelah penyuntikan sudah tidak diamati perubahan patologis yang berarti pada kulit. Menurut Mawu (2018), komplikasi yang terjadi setelah penyuntikan kolagen maupun silikon yang berupa infeksi akut atau peradangan sering terjadi karena luka pasca injeksi. Hal ini dapat menjelaskan ditemukannya sel radang pada KII2, KII3, dan KIII3, yang menandakan adanya infeksi keradangan yang bersifat akut.

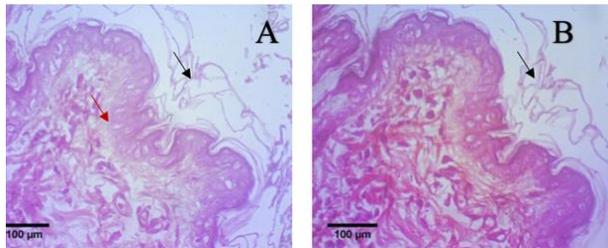
Berdasarkan hasil pengamatan histopatologis pada lapisan epidermis tikus yang mengalami hiperkeratosis, terjadi penebalan pada lapisan keratin kulit. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Windiyati (2019), hiperkeratosis adalah penebalan stratum korneum, yang sering dikaitkan dengan kelainan keratin secara kualitatif, dan juga disertai dengan peningkatan keratin di lapisan granular. Menurut Harvard (2019), hiperkeratosis dapat terjadi karena infeksi, radiasi, ataupun iritasi karena bahan asing untuk pertahanan tubuh, dan pada kasus yang lebih jarang dapat juga karena bawaan lahir. Perubahan ada tikus kelompok perlakuan yang mengalami hiperkeratosis merupakan respon tubuh terhadap iritasi, sedangkan tikus kontrol KI1 merupakan kondisi yang normal pada kulit. Selain itu, ditemukannya proliferasi

jaringan ikat pada KIII1 dapat merupakan respon tubuh terhadap perlakuan injeksi dengan kolagen. Sesuai dengan penelitian yang dilakukan oleh Budi (2017) yang menyatakan bahwa proliferasi jaringan ikat akan mengisi dan menutup jaringan luka untuk memperbaiki kepadatan dan kerapatan jaringan.

Hasil pengamatan histopatologis dari lapisan epidermis dan dermis tikus dapat diamati pada Gambar 2.



Gambar 2. (a) Dermis tikus kelompok penyuntikan kolagen 0,1 mL KI2; (b) Dermis tikus kelompok penyuntikan kolagen 0,1 mL KI3 dalam perbesaran 20x. Keterangan: panah merah = sel radang.



Gambar 3. (a) Epidermis tikus kelompok penyuntikan silikon 0,1 mL KII2; (b) Epidermis tikus kelompok penyuntikan silikon 0,1 mL KII3 dalam perbesaran 40x. Keterangan: panah hitam = hiperkeratosis, panah merah = sel radang.

Pengukuran ketebalan histopatologis kulit pada lapisan epidermis dengan menggunakan perbesaran 40x dan dermis dengan perbesaran 20x baik pada tikus kontrol maupun perlakuan silikon dan kolagen dengan menggunakan program *Image J*. Hasil pengukuran ketebalan lapisan epidermis dan dermis kulit tikus dari tiap kelompok dapat dilihat pada tabel 2.

Pengamatan Tabel 2 di atas menunjukkan bahwa terdapat adanya perbedaan ketebalan lapisan epidermis dan dermis pada setiap kelompok perlakuan. Untuk melihat ada atau tidaknya perbedaan yang signifikan antara kelompok kontrol dan perlakuan, hasil pengukuran tersebut dianalisis dengan metode

Tabel 2. Hasil pengukuran ketebalan lapisan epidermis dan dermis kulit \pm SD (μ m)

Keterangan	Epidermis	Dermis
K1	182 \pm 20.53	1270 \pm 319.13
K2	171 \pm 20.53	1382 \pm 319.13
K3	219 \pm 20.53	656 \pm 319.13
KI1	344 \pm 102.15	1253 \pm 113.37
KI2	478 \pm 102.15	1528 \pm 113.37
KI3	228 \pm 102.15	1357 \pm 113.37
KII1	288 \pm 17.68	1111 \pm 195.92
KII2	287 \pm 17.68	1579 \pm 195.92
KII3	250 \pm 17.68	1437 \pm 195.92

Keterangan: KI = Kontrol, KII = disuntik kolagen 0,1 mL, KIII = disuntik silikon 0,1 mL

T-test independent. Hasil analisis menggunakan metode ini dapat dilihat pada tabel 3.

Tabel 3. Analisis ketebalan kulit dengan Metode *T-test Independent*

Kolagen	Sig	Silikon	Sig
Epidermis	0.173 ^a	Epidermis	0.769 ^a
Dermis	0.092 ^a	Dermis	0.296 ^a

Keterangan: a = tidak signifikan

Hasil analisis terhadap ketebalan epidermis dan dermis dengan metode *T-test independent* menunjukkan bahwa tidak ada perbedaan yang signifikan ($p > 0.05$) pada kelompok kontrol dan kelompok perlakuan. Hal ini menunjukkan bahwa penyuntikan kolagen 0,1 mL dan silikon 0,1 mL pada hari ke-3 secara subdermis pada tikus belum terbukti menyebabkan penebalan yang signifikan pada dermis maupun epidermis. Rata-rata dari data dermis yang diperoleh yaitu 1286 μ m, dapat dikatakan sesuai dengan data standar Sherif (2015) yaitu 1018 – 1599 μ m. Rata-rata epidermis yang diperoleh yaitu 272 μ m sedikit lebih tebal dari standar Dibaise (2007) yaitu 0,1 – 0,2 mm (100 – 200 μ m). Data tersebut menunjukkan bahwa lapisan epidermis mengalami sedikit penebalan, terutama pada bagian lapisan keratin. Hal ini merupakan respon pertahanan tubuh terhadap iritasi yang ditimbulkan karena injeksi baik oleh silikon maupun kolagen. Berdasarkan hasil pengamatan tersebut, maka masih perlu dilakukan penelitian lebih lanjut terkait penyuntikan kolagen dan silikon ini dalam waktu yang lama (kronis) sehingga perubahan pada kulit dapat terlihat secara signifikan.

Kesimpulan

Berdasarkan hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi perubahan patologis baik makroskopis maupun histopatologis pada kulit yang signifikan baik pada tikus kontrol maupun kelompok injeksi kolagen 0,1 mL dan silikon 0,1 mL pada hari ke-3. Hasil analisis pengukuran ketebalan lapisan epidermis dan dermis pada kulit tidak menunjukkan adanya perbedaan yang signifikan ($P>0.05$) pada semua kelompok perlakuan.

Ucapan Terima Kasih

Penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya pada Departemen Patologi Fakultas Kedokteran Hewan UGM yang telah memfasilitasi penelitian ini.

Daftar Pustaka

- Anonim. 2004. American Heart Association, Heart Disease and Stroke Statistics Update..http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier_3000090.
- Budi, H.S., Soesilowati, P., Imanina, Z. 2017. Gambaran Histopatologi Penyembuhan Luka Pencabutan Gigi pada Makrofag dan Neovaskular dengan Pemberian Getah Batang Pisang Ambon. *Jurnal Kedokteran Gigi Indonesia* 3 (3) : 121 - 127
- Cheng, L.Y., Sun, X.M., Tang, M.Y., Jin, R., Cui, W.G., Zhang, Y.G. 2016. An Update Review on Recent Skin Fillers. *Plastic and Aesthetic Research* 3 : 92-99
- DiBaise, M. 2007. *Dermatologic Procedures*. Science Direct Journal.
- Doemilah, R. 2011. Management of the Complication After Silicone Fluid Injection at Facial and Eyelid Region. *Jurnal Oftalmologi Indonesia* 7 (5) : 206-209
- Duffy, D.M. 2006. Liquid silicone for soft tissue augmentation: Histological, clinical and molecular perspectives. In: Klein AW, editor. Tissue augrnentation in clinical practice, 2nd ed. New York: Taylor & Francis Group:p 141-237
- Haneke, E. 2015. Managing Complications of Fillers: Rare and Not-So-Rare. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* 8 (4) : 198-210
- Harvard Medical School. 2019. Hyperkeratosis. *Harvard Health Publishing*.
- Lafaille, P., Anthony, B. 2010. Fillers: Contraindications, Side Effects and Precautions. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* 3 (1) : 16-19
- Mawu, F.O. 2018. Dermal Filler. *Jurnal Biomedik JBM* 10 (2) : 71-79
- Peranginangi, R., Murniyati, Nurhayati, Rahmad, W. 2015. *Pengolahan Kolagen dari Kulit Ikan Nila*. Jakarta: Penebar Swadaya. 8
- Schmid A, Tzur Leshko L, Krieger BP.2005. Silicone embolism syndrome; a case report, review or literatute, and comparison with fat embolism syndrome. *Chest*. 727.2276-81.
- Sherif, M.Z. 2015. Characteristics of the Skin of the Female Albino Rats in Different Ages: Histological, Morphometric and Electron Microscopic Study. *Journal of Cytology and Histology* S:3
- Styperek, A., Bayers, S., Beer, M., Beer, K. 2013. Nonmedical-grade Injections of Permanent Fillers. *Journal of Clinical and Aesthetic Dermatology* 6(4) : 22- 29
- Tilleman TR. 2005. Cosmetic use of injection silicone oils; approved material with inapproved procedure. Time to ban "Off-Label" use?. Food and Drug Law: Prof. Peter Barton Hutt c.January, [cited 2008 Mar 3]. Available from: <http://1eda.law.harvard.edu/ledal/datal727lmwebb.html>Tim Naviri. 2016. *Buku Pintar Kesehatan dan Kecantikan Payudara*. Jakarta: Gramedia. 69-70
- Vedamurthy, M. 2018. Beware What you Inject: Complications of Injectables: Dermal Fillers. *Journal of Cutaneous and Aesthetic Surgery* 11 (2) : 60-66
- Windiyati, Tjahjono, M. 2019. *Perawatan Kecantikan Kulit*. Jakarta: PT Gramedia Pustaka Utama. 126