



**EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI ORAL KOLAGEN IKAN
TERHADAP PENUAAN KULIT**
**Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis dalam Kajian Hidrasi Kulit,
Elastisitas Kulit, dan Keriput Kulit**

Imelda Gunawan

NIM: 22040718320016

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

2022

**EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI ORAL KOLAGEN IKAN
TERHADAP PENUAAN KULIT**
**Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis dalam Kajian Hidrasi Kulit,
Elastisitas Kulit, dan Keriput Kulit**

Tesis

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

Oleh

Imelda Gunawan

NIM: 22040718320016

**EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI ORAL KOLAGEN IKAN
TERHADAP PENUAAN KULIT**
**Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis dalam Kajian Hidrasi Kulit,
Elastisitas Kulit, dan Keriput Kulit**

Disusun oleh:
Imelda Gunawan
NIM. 22040718320016

Telah dipertahankan di depan Tim Penguji Karya Ilmiah
Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/RSUP Dr. Kariadi Semarang
pada tanggal 13 Desember 2022 dan dinyatakan telah memenuhi syarat untuk diterima.

Menyetujui,

Pembimbing I

Pembimbing II

Dr. Retno Indar Widayati, M.Si, Sp.KK(K),
FINS DV, FAADV

NIP. 19621017 199001 2 001

DR. Dr. Puguh Riyanto, Sp.KK(K),
FINS DV, FAADV

NIP. 19701216 200812 1 001

Mengetahui,

Ketua Program Studi Dermatologi dan Venereologi
Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro

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

UCAPAN TERIMA KASIH

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

EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI ORAL KOLAGEN IKAN TERHADAP PENUAAN KULIT

Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis dalam Kajian Hidrasi Kulit, Elastisitas Kulit, dan Keriput Kulit

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

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

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

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

ilmiah akhir ini, serta telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

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

FAADV, Dr. R. Sri Djoko Susanto, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV, Dr. Lewie Suryaatmadja, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV, Dr. Meilien Himbawani, Sp.KK(K), MSi.Med, Dr. Dhiana Ernawati, Sp.KK(K), FINSDV, FAADV, Dr. Widyastuti, Sp.KK, FINSDV, FAADV, Dr. Y. F. Rahmat Sugianto, Sp.KK, FINSDV, FAADV, Dr. Novi Kusumaningrum, Sp.KK, PhD, FINSDV, FAADV, DR. Dr. Renni Yuniati, Sp.KK, FINSDV, FAADV, DR. Dr. Radityastuti, Sp.KK, FINSDV, Dr. Galih Sari Damayanti, Sp.KK, FINSDV, Dr. Dhega Anindita, Sp.KK, FINSDV, DR. Dr. Liza Afriliana, Sp.KK, FINSDV, Dr. Aria Hendra Kusuma, Sp.KK, dan Dr. Carissa Adriana, Sp.DV yang telah memberikan bimbingan, dorongan, nasihat dan perhatian selama penulis menempuh pendidikan spesialis.

13. **Orang tua tercinta, Papa Daniel Susanto Gunawan dan Mama Liliana Inggrit Wijaya** yang senantiasa mendoakan, mengarahkan, memberikan semangat, dorongan dan nasihat yang berharga hingga penulis dapat mencapai tahap kehidupan seperti saat sekarang.
14. **Adik-adik tercinta, Ivan Abraham Gunawan, Indra Imanuel Gunawan, dan Irenna Elizabeth Gunawan,** yang telah memberikan kasih sayang, doa, semangat dan dukungan selama penulis menempuh pendidikan spesialis.
15. **Sahabat-sahabat penulis, Desthi Minaristy, Theresia Indri Indrawati Setiadi, Felyana Gunawan, Albert Novian Subiyanto, dan Billy Thionatan** yang telah menjadi keluarga, teman diskusi dan teman dalam suka duka menyelesaikan setiap tugas, ujian, karya ilmiah akhir sehingga perjalanan pendidikan dokter spesialis ini indah untuk dikenang.

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

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

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

Semarang, Desember 2022

Imelda Gunawan

ABSTRAK

EFEKTIVITAS SUPLEMENTASI ORAL KOLAGEN IKAN TERHADAP PENUAAN KULIT

Tinjauan Sistematis dan Meta-analisis dalam Kajian Hidrasi Kulit, Elastisitas Kulit, dan Keriput Kulit

Imelda Gunawan, Retno Indar Widayati, Puguh Riyanto

Bagian/KSM Dermatologi dan Venereologi, Fakultas Kedokteran Universitas Diponegoro/
RSUP Dr. Kariadi Semarang

Latar Belakang: Penuaan kulit adalah suatu proses biologi kompleks dengan adanya perubahan struktural dan fisiologis kumulatif, perubahan progresif pada tiap lapisan kulit, serta perubahan pada penampakan kulit. Kulit manusia mengalami 2 tipe penuaan, yaitu penuaan intrinsik dan ekstrinsik. Penuaan kulit ditandai dengan penurunan hidrasi dan elastisitas kulit, serta peningkatan keriput kulit. Strategi *anti-aging* hingga saat ini masih dikembangkan. Salah satu modalitas terapi *anti-aging* baru adalah suplementasi nutrasetikal, yaitu kolagen ikan. Kolagen ikan merupakan sumber alternatif kolagen terbaru dengan derajat homolog yang tinggi dengan struktur kolagen manusia dan bioavailabilitas yang tinggi.

Tujuan: Menganalisis efektivitas suplementasi oral kolagen ikan terhadap penuaan kulit.

Metode: Jenis penelitian ini adalah observasional analitik, tinjauan sistematis, dan meta-analisis. Pencarian data dilakukan secara *online* di *Pubmed-MEDLINE*, *EBSCO (CINAHL)*, *Scopus*, *SpringerLink*, *ProQuest*, *Cochrane Library*, *ClinicalTrials.gov*, *Cambridge Core*, dan *Google Scholar*, serta *hand searching* dari perpustakaan di Indonesia. Dua belas artikel diikutsertakan dalam telaah kualitatif (tinjauan sistematis) (n=753 subjek) dan 6 diantaranya diikutsertakan dalam telaah kuantitatif (meta-analisis) (n=426 subjek).

Hasil: Hasil meta-analisis menunjukkan peningkatan nilai hidrasi kulit pada kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan lebih besar bermakna daripada kelompok plasebo, dengan *standardized mean difference (SMD)* (CI 95%)=0,56 (0,32 hingga 0,81), $Z=4,47$ ($p<0,00001$), $I^2=24\%$. Peningkatan nilai elastisitas kulit pada kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan lebih besar bermakna daripada kelompok plasebo, dengan nilai *SMD* (CI 95%)=0,33 (0,17 hingga 0,49), $Z=4,05$ ($p<0,0001$), $I^2=21\%$. Penurunan nilai keriput kulit pada kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan lebih besar bermakna daripada kelompok plasebo, dengan nilai *SMD* (CI 95%)=-0,47 (-0,74 hingga -0,19), $Z=3,34$ ($p=0,0008$), $I^2=49\%$. Kejadian tidak diharapkan tidak didapatkan selama penelitian.

Kesimpulan: Suplementasi oral kolagen ikan efektif terhadap penuaan kulit, dengan meningkatkan hidrasi kulit dan elastisitas kulit, serta menurunkan keriput kulit.

Kata kunci: penuaan kulit, suplementasi nutrasetikal, kolagen ikan, hidrasi kulit, elastisitas kulit, keriput kulit

ABSTRACT

**EFFECTIVENESS OF ORAL FISH COLLAGEN SUPPLEMENTATION
ON SKIN AGING**

**A Systematic Review and Meta-analysis of Skin Hydration, Skin Elasticity,
and Skin Wrinkles**

Imelda Gunawan, Retno Indar Widayati, Puguh Riyanto

Department of Dermatovenereology, Faculty of Medicine, Diponegoro University/
Dr. Kariadi General Hospital Medical Centre Semarang

Introduction: Skin aging is a complex biological process with cumulative structural and physiological changes, progressive changes in each layer of the skin, and changes in the appearance of the skin. Human skin undergoes 2 types of skin aging, that are intrinsic and extrinsic aging. Skin aging is characterized by a decrease in skin hydration and elasticity, as well as an increase in skin wrinkles. Anti-aging strategies are still being developed. A new anti-aging therapy modality that has been widely used is nutraceutical supplementation, such as fish collagen. Fish collagen is a new alternative source of collagen with a high degree of homology to human collagen structure and high bioavailability.

Aim: The aim of this study was to assess the efficacy of oral fish collagen supplementation on skin aging.

Methods: This study was an analytic observational study, with systematic review and meta-analysis. Data searching was conducted online at Pubmed-MEDLINE, EBSCO (CINAHL), Scopus, SpringerLink, ProQuest, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Cambridge Core, and Google Scholar, as well as hand searching from libraries in Indonesia. Twelve studies were included in the qualitative analysis (systematic review) (n=753 subjects) and 6 of them were included in the quantitative analysis (meta-analysis) (n=426 subjects).

Results: The results of the meta-analysis showed that the increase in skin hydration in the group given oral fish collagen supplementation was greater significantly than in the placebo group, with standardized mean difference (SMD) (95% CI)=0.56 (0.32 to 0.81), Z=4.47 (p<0.00001), I²=24%. The increase in skin elasticity in the group given oral fish collagen supplementation was greater significantly than in the placebo group, with SMD (95% CI)=0.33 (0.17 to 0.49), Z=4.05 (p<0.0001), I²=21%. The reduction in skin wrinkles in the group given oral fish collagen supplementation was greater significantly than in the placebo group, with SMD (95% CI)=-0.47 (-0.74 to -0.19), Z=3.34 (p=0.0008), I²=49%. Adverse events were not found during the study.

Conclusion: Oral fish collagen supplementation is effective against skin aging, mainly in increasing skin hydration and skin elasticity, and reducing skin wrinkles.

Keywords: skin aging, nutraceutical supplementation, fish collagen, skin hydration, skin elasticity, skin wrinkles

RINGKASAN

Penuaan kulit adalah suatu proses biologi kompleks dengan adanya perubahan struktural dan fisiologis kumulatif, perubahan progresif pada tiap lapisan kulit, serta perubahan pada penampakan kulit, terutama pada area kulit yang terpapar sinar matahari. Kulit manusia mengalami 2 tipe penuaan, yaitu penuaan intrinsik dan ekstrinsik. Penuaan kulit intrinsik atau kronologis merupakan perubahan fisiologis kulit yang tidak dapat dihindari, terjadi seiring dengan bertambahnya usia dan dipengaruhi oleh faktor genetik dan hormon, metabolisme seluler, dan proses metabolik. Penuaan kulit ekstrinsik (*photoaging*, penuaan kulit prematur) disebabkan oleh faktor lingkungan, terutama radiasi ultraviolet. Faktor eksternal lain adalah rokok, makanan (diet), paparan bahan kimia, trauma, dan polutan udara.

Beberapa terapi *anti-aging* yang telah ada saat ini meliputi terapi topikal (asam retinoat, asam askorbat, asam glikolat, peptida), terapi sistemik (antioksidan, terapi penggantian hormon), terapi *energy-based device* (laser fraksional ablatif dan non-ablatif, radiofrekuensi, *high-intensity focused ultrasound*), prosedur invasif (*peeling* kimia, *botox*, *filler*), serta terapi kombinasi. Modalitas terapi *anti-aging* baru yang sudah banyak digunakan adalah suplementasi nutraseutikal, seperti kolagen (kolagen ikan, babi, sapi).

Kolagen adalah protein struktural dalam matriks ekstraseluler dari berbagai jaringan ikat dalam tubuh (kulit, tulang, ligamen, tendon, dan kartilago), menyusun sekitar 25-35% kandungan protein total. Kolagen ikan adalah sumber alternatif kolagen terbaru yang berasal dari kulit, tulang, kartilago, dan sisik ikan. Penggunaan kolagen ikan dibandingkan dengan kolagen dari mamalia (sapi dan babi) berkembang lebih cepat karena beberapa karakteristik unik, seperti tidak mentransmisikan penyakit, tidak ada larangan agamawi, biaya efisien, berat molekul rendah, bioavailabilitas dan biokompabilitas tinggi, serta lebih mudah diabsorpsi oleh tubuh manusia. Sediaan kolagen ikan sudah banyak tersedia, berupa suplemen makanan (serbuk dalam *sachet*, kapsul, tablet, *gummies*, minuman) dan topikal (krim, lotion, serum).

Beberapa penelitian telah menunjukkan manfaat suplementasi oral kolagen ikan pada penuaan kulit. Suplementasi oral kolagen ikan dapat meningkatkan kadar prokolagen tipe I dan III, meningkatkan regulasi jalur pensinyalan TGF- β /Smad, meningkatkan sintesis, proliferasi, dan

migrasi fibroblast, menghambat ekspresi *matrix metalloproteinase* (MMP) yang berperan dalam degradasi kolagen, dan meningkatkan ekspresi *tissue inhibitor matrix metalloproteinase* (TIMP) yang merupakan inhibitor spesifik dari MMP, berpotensi sebagai antioksidan, meningkatkan produksi asam hialuronat melalui peningkatan ekspresi mRNA hialuronan sintase (HAS) dan penurunan ekspresi hialuronidase (HYAL), memperbaiki fungsi sawar kulit, serta meningkatkan *turnover* kulit dengan menginduksi Treg dan makrofag M2.

Penilaian objektif penuaan kulit dilakukan melalui pengukuran hidrasi kulit, elastisitas kulit, dan keriput kulit. Hidrasi kulit diukur menggunakan alat korneometer, elastisitas kulit diukur menggunakan alat *cutometer*, dan keriput kulit diukur menggunakan alat *skin visiometer* atau alat terstandarisasi lainnya.

Penelitian ini merupakan penelitian observasional meta-analitik, tinjauan sistematis, dan meta-analisis. Penelitian diawali dengan pencarian dan pengumpulan artikel yang sesuai secara *online* pada *database* elektronik, yaitu *Pubmed-MEDLINE*, *EBSCO (CINAHL)*, *Scopus*, *SpringerLink*, *ProQuest*, *Cochrane Library*, *ClinicalTrials.gov*, *Cambridge Core*, dan *Google Scholar*. Sumber lainnya adalah *reference lists*, *conference proceedings*, *researchers in field*, dan jurnal dari hasil *hand searching*. Pencarian sumber informasi dilakukan sampai waktu analisis data.

Istilah *Medical Subject Headings* (MeSH) berikut digunakan untuk membuat tiga subkelompok kutipan (1) *fish collagen*; (2) *supplementation*; (3) *skin aging*. Tiga subkelompok digabungkan menggunakan istilah *Boolean* 'AND' untuk mendapatkan subkumpulan kutipan yang relevan dengan pertanyaan penelitian. Pencarian literatur dilakukan berdasarkan diagram alur PRISMA 2009. Data diekstraksi secara independen oleh tiga peneliti dengan menggunakan formulir ekstraksi data dari *Cochrane Library* yang dimodifikasi. Data yang dicatat adalah karakteristik penelitian, data perlakuan suplementasi oral kolagen ikan atau dengan plasebo, nilai hidrasi kulit, nilai elastisitas kulit, dan nilai keriput kulit.

Penilaian kualitas studi dilakukan dengan menggunakan *Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials* dan *Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations* (GRADE). Penilaian meta-analisis dilakukan dengan menilai *weighted mean* antara *mean difference* kelompok perlakuan dan kelompok pembandingan, lalu dianalisis dengan

menggunakan *the Cochrane systematic review software (Review Manager [RevMan] [Computer program] Version 5.4.1., 2020)*.

Hasil pencarian artikel dari *database* elektronik dan sumber lainnya didapatkan 12 artikel yang sesuai, yaitu:

1. Asserin dkk pada tahun 2015 melakukan penelitian *minimized, placebo-controlled, parallel-group, double-blind, monocentric study* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral peptida kolagen ikan dibandingkan dengan peptida kolagen babi dan plasebo terhadap penuaan kulit. Penelitian ini dilakukan di Tokyo, Jepang pada 33 wanita Jepang, usia 40-59 tahun, dengan hidrasi kulit rendah, dibagi secara acak menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok *Peptan F* yang mendapatkan 10 gram peptida kolagen ikan, kelompok *Peptan P* yang mendapatkan 10 gram peptida kolagen babi, dan kelompok plasebo. Produk perlakuan berupa minuman dan dikonsumsi 1x sehari selama 56 hari berturut-turut. Hasil penelitian menunjukkan hidrasi kulit meningkat signifikan pada kelompok *Peptan* setelah perlakuan, namun, *transepidermal water loss* (TEWL) tidak berbeda signifikan antara kelompok *Peptan* dan plasebo.
2. Sugihara dkk pada tahun 2015 melakukan penelitian *randomized, placebo-controlled, double-blind study* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral hidrolisat kolagen ikan dibandingkan plasebo terhadap penuaan kulit wajah. Penelitian ini dilakukan di Shanghai, Cina pada 56 wanita Cina sehat, usia 30-55 tahun, dengan kulit kering dan kasar, dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok *collagen hydrolysate* (CH) yang mendapatkan 2,5 gram hidrolisat kolagen ikan dan kelompok plasebo yang mendapatkan 5 gram maltodekstrin. Produk perlakuan berupa serbuk dalam *sachet* dan dikonsumsi 1x sehari selama 8 minggu. Hasil penelitian menunjukkan hidrasi dan elastisitas kulit meningkat signifikan, serta kekasaran kulit menurun signifikan pada kelompok CH pada minggu ke-4 dan 8.
3. Duteil, Queille-Roussel, Maubert, dkk pada tahun 2016 melakukan penelitian *monocentric, double-blinded, randomized, placebo-controlled supplementation study* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral peptida kolagen ikan tipe I terhadap penuaan kulit. Penelitian ini dilakukan di Perancis pada 60 wanita sehat, usia 45-70 tahun, dengan keriput periorbital, dibagi secara acak menjadi 4 kelompok, yaitu kelompok *Naticol BPMG* (CH1), *Naticol HPMG*

(CH2), *Naticol* 1000 mg (CH3) yang mendapatkan 5 gram peptida kolagen ikan dengan berat molekul yang berbeda dan kelompok plasebo yang mendapatkan 5 gram maltodekstrin. Produk perlakuan berupa serbuk dalam 20 mL air dan dikonsumsi 1x sehari selama 8 minggu. Hasil penelitian menunjukkan biomekanik/elastisitas kulit meningkat signifikan dan keriput periorbital menurun signifikan pada kelompok *Naticol* pada minggu ke-8, namun, hidrasi kulit tidak berbeda signifikan antara kelompok *Naticol* dan plasebo. Kejadian tidak diharapkan tidak didapatkan selama penelitian.

4. Inoue dkk pada tahun 2016 melakukan penelitian *randomized double-blind placebo-controlled study* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral hidrolisat kolagen ikan dibandingkan dengan plasebo terhadap penuaan kulit. Penelitian ini dilakukan di Shanghai, Cina pada 85 wanita Cina sehat, usia 35-55 tahun, dengan kulit kering dan kasar, dibagi secara acak menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok H-CP yang mendapatkan 5 gram hidrolisat kolagen ikan dengan rasio dipeptida tinggi, kelompok L-CP yang mendapatkan 5 gram hidrolisat kolagen ikan dengan rasio dipeptida rendah, dan kelompok plasebo yang mendapatkan 5 gram maltodekstrin. Produk perlakuan berupa serbuk dalam *sachet* dan dikonsumsi 1x sehari selama 8 minggu. Hasil penelitian menunjukkan hidrasi dan elastisitas kulit meningkat signifikan, serta keriput kulit menurun signifikan pada kelompok H-CP dan L-CP, dimana perbaikan kulit pada kelompok H-CP lebih besar signifikan daripada kelompok L-CP. Efek samping tidak didapatkan selama penelitian.
5. Duteil, Queille-Roussel, Bruno-Bonnet dkk pada tahun 2018 melakukan penelitian *monocentric, double-blinded, randomized, placebo-controlled supplementation study* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral peptida kolagen ikan tipe I baik yang dikombinasikan dengan silikon ataupun yang tidak dikombinasikan terhadap penuaan kulit. Penelitian ini dilakukan di Perancis pada 57 wanita dewasa dengan tanda penuaan kulit, dibagi secara acak menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok CP yang mendapatkan 2,5 gram peptida kolagen ikan, kelompok CP/Si yang mendapatkan kombinasi 2,5 gram peptida kolagen ikan dan plasebo, dan kelompok plasebo yang mendapatkan 2,5 gram maltodekstrin selama 12 minggu. Hasil penelitian menunjukkan biomekanik/elastisitas kulit meningkat signifikan dan

keriput *crow's feet* menurun signifikan pada kelompok CP, namun, hidrasi kulit tidak berbeda signifikan antara kelompok CP dan plasebo.

6. Kim dkk pada tahun 2018 melakukan penelitian *randomized, double-blind, placebo-controlled study* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi *low-molecular-weight collagen peptide* (LMWCP) ikan terhadap penuaan kulit. Penelitian dilakukan di Korea Selatan pada 64 wanita sehat, usia 40-60 tahun, dengan *crow's feet*, dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok LMWCP yang mendapatkan 1000 mg LMWCP dan kelompok plasebo. Produk perlakuan berupa 50 mL minuman dan dikonsumsi 1x sehari selama 12 minggu. Hasil penelitian menunjukkan hidrasi dan elastisitas kulit meningkat signifikan, serta keriput kulit menurun signifikan pada kelompok LMWCP pada minggu ke-12. Efek samping tidak didapatkan selama penelitian.
7. Koizumi dkk pada tahun 2018 melakukan penelitian *randomized, placebo-controlled, double-blind study* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral peptida kolagen ikan dibandingkan plasebo terhadap penuaan kulit. Penelitian ini dilakukan di Korea Selatan pada 77 wanita sehat, usia 30-60 tahun, dengan kerutan periorbital, dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok *collagen peptide* (CP) yang mendapatkan 3000 mg peptida kolagen ikan dan kelompok plasebo. Produk perlakuan berupa 20 mL minuman dan dikonsumsi 1x sehari selama 12 minggu. Hasil penelitian menunjukkan keriput kulit menurun signifikan, hidrasi dan elastisitas kulit meningkat signifikan pada kelompok CP pada minggu ke-12. Efek samping tidak didapatkan selama penelitian.
8. Evans dkk pada tahun 2020 melakukan penelitian *randomized, triple-blind, placebo-controlled, parallel study* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral hidrolisat kolagen ikan dibandingkan plasebo terhadap penuaan kulit. Penelitian dilakukan di Kanada pada 50 wanita, usia 45-60 tahun, dengan tanda penuaan kulit, dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok *Vinh Wellness Collagen* (VWC) yang mendapatkan 10 gram hidrolisat kolagen ikan dan kelompok plasebo yang mendapatkan 10 gram maltodekstrin. Produk perlakuan berupa serbuk yang dilarutkan dalam 100 mL air dan dikonsumsi 1x sehari selama 12 minggu. Hasil penelitian menunjukkan keriput kulit menurun signifikan dan hidrasi kulit meningkat

namun tidak signifikan pada kelompok VWC pada minggu ke-12, serta elastisitas kulit tidak berbeda signifikan antara kelompok VWC dan plasebo. Vinh Wellness Collagen (VWC) aman dan dapat ditoleransi dengan baik.

9. Jung dkk pada tahun 2021 melakukan penelitian *double-blind, randomized, parallel, and placebo-controlled study* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral peptida kolagen AP (APCP) yang didekomposisi secara enzimatis dari ikan terhadap penuaan kulit. Penelitian ini dilakukan di Korea Selatan pada 50 pria dan wanita, usia 35-60 tahun, dengan kulit kering dan *crow's feet*, dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok APCP yang mendapatkan 1000 mg APCP dan kelompok plasebo. Produk perlakuan berupa serbuk yang disuspensi dalam 25 mL air dan dikonsumsi 1x sehari selama 12 minggu. Hasil penelitian menunjukkan hidrasi kulit meningkat signifikan pada kelompok APCP pada minggu ke-12, namun, TEWL tidak berbeda signifikan antara kelompok APCP dan plasebo. Kejadian tidak diharapkan tidak didapatkan selama penelitian.
10. Miyana dkk pada tahun 2021 melakukan penelitian *randomized, placebo-controlled, double-blind trial* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral peptida kolagen ikan terhadap penuaan kulit. Penelitian dilakukan di Tokyo, Jepang pada 99 wanita sehat, usia 35-50 tahun, dengan kulit kering, elastisitas kulit menurun, dibagi secara acak menjadi 3 kelompok, yaitu kelompok CP1 yang mendapatkan 1 gram peptida kolagen ikan, CP5 yang mendapatkan 5 gram peptida kolagen ikan, dan kelompok plasebo. Produk perlakuan berupa 50 mL minuman dan dikonsumsi 1x sehari selama 12 minggu. Hasil penelitian menunjukkan hidrasi kulit meningkat signifikan dan TEWL menurun signifikan pada kelompok CP1 dan CP5 pada minggu ke-12, namun, elastisitas kulit tidak berbeda signifikan antara ketiga kelompok.
11. Sangsuwan dkk pada tahun 2021 melakukan penelitian *prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral hidrolisat kolagen ikan dibandingkan plasebo terhadap penuaan kulit. Penelitian ini dilakukan di Bangkok, Thailand pada 38 wanita sehat, paska *menopause*, usia 50-60 tahun, dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok CH yang mendapatkan 5 gram hidrolisat kolagen ikan dan kelompok plasebo yang mendapatkan 5 gram maltodekstrin. Produk perlakuan berupa serbuk

dalam *sachet* dan dikonsumsi 1x sehari selama 4 minggu. Hasil penelitian menunjukkan elastisitas kulit pipi meningkat signifikan pada kelompok CH pada minggu ke-4 dan 8, namun, elastisitas kulit lengan bawah tidak berbeda signifikan antara kelompok CH dan plasebo. Efek samping tidak didapatkan selama penelitian.

12. Tak dkk pada tahun 2021 melakukan penelitian *randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial* yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral tripeptida kolagen (CTP) ikan terhadap penuaan kulit. Penelitian ini dilakukan di Yangsan-si, Korea Selatan pada 84 wanita sehat, usia 40-60 tahun, skor TEWL ≥ 4 , dibagi secara acak menjadi 2 kelompok, yaitu kelompok tripeptida kolagen (CTP) yang mendapatkan 1000 mg tripeptida kolagen ikan dan kelompok plasebo yang mendapatkan 170 mg maltodekstrin dan 80 mg dekstrin selama 12 minggu. Produk perlakuan berupa kapsul (250 mg per kapsul) dan diminum 2x2 kapsul setiap hari selama 12 minggu. Hasil penelitian menunjukkan hidrasi kulit meningkat, namun, tidak signifikan dan TEWL menurun signifikan pada kelompok CTP pada minggu ke-12, namun, elastisitas dan keriput kulit tidak berbeda signifikan antara kelompok CTP dan plasebo. Suplementasi oral CTP ikan dapat ditoleransi dengan baik.

Analisis kuantitatif menggunakan 6 artikel dari 12 artikel yang diikutsertakan, yaitu penelitian Sugihara dkk, 2015, Inoue dkk, 2016, Kim dkk, 2018, Miyana dkk, 2021, Sangsuwan dkk, 2021, dan Tak dkk, 2021. Hasil meta-analisis menunjukkan peningkatan nilai hidrasi kulit pada kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan lebih besar bermakna daripada kelompok plasebo, dengan *standardized mean difference* (SMD) (CI 95%)=0,56 (0,32 hingga 0,81), $Z=4,47$ ($p<0,00001$), $I^2=24\%$. Peningkatan nilai elastisitas kulit pada kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan lebih besar bermakna daripada kelompok plasebo, dengan nilai SMD (CI 95%)=0,33 (0,17 hingga 0,49), $Z=4,05$ ($p<0,0001$), $I^2=21\%$. Penurunan nilai keriput kulit pada kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan lebih besar bermakna daripada kelompok plasebo, dengan nilai SMD (CI 95%)=-0,47 (-0,74 hingga -0,19), $Z=3,34$ ($p=0,0008$), $I^2=49\%$. Efek samping atau kejadian tidak diharapkan tidak didapatkan selama penelitian.

Kesimpulan yang didapatkan dari penelitian ini adalah suplementasi oral kolagen ikan efektif terhadap penuaan kulit, dengan meningkatkan hidrasi kulit dan elastisitas kulit, serta menurunkan keriput kulit. Dosis suplementasi yang digunakan untuk penuaan kulit pada sebagian besar penelitian adalah 5 gram/hari. Waktu yang dibutuhkan untuk menghambat penuaan kulit pada sebagian besar penelitian adalah 12 minggu, dan efek yang dihasilkan tetap bertahan selama 4 minggu setelah suplementasi dihentikan. Penelitian yang menggunakan suplementasi oral kolagen ikan dengan konsentrasi dipeptida Pro-Hyp tinggi menunjukkan perbaikan kualitas kulit yang lebih baik setelah 4 minggu daripada suplementasi oral kolagen ikan dengan konsentrasi dipeptida Pro-Hyp rendah. Suplementasi oral kolagen ikan aman dan dapat ditoleransi dengan baik karena tidak didapatkan efek samping atau kejadian tidak diharapkan pada penelitian yang dianalisis.

Penelitian lebih lanjut dengan jumlah subjek penelitian yang lebih besar, kolagen ikan yang berasal dari spesies ikan yang sama, dosis, frekuensi, dan durasi suplementasi oral kolagen ikan yang tidak bervariasi diperlukan. Penggalan dan korespondensi lebih lanjut pada pusat pendidikan dan riset Dermatologi dan Venereologi diperlukan untuk mengetahui penelitian-penelitian mengenai efektivitas suplementasi oral kolagen ikan terhadap penuaan kulit yang mungkin tidak terpublikasi.

SUMMARY

Skin aging is a complex biological process with cumulative structural and physiological changes, progressive changes in each layer of the skin, and changes in the appearance of the skin, especially in areas of the skin exposed to sunlight. Human skin undergoes 2 types of aging, that are intrinsic and extrinsic aging. Intrinsic or chronological skin aging is an unavoidable physiological change of the skin, occurs with age and is influenced by genetic and hormonal factors, cellular metabolism, and metabolic processes. Extrinsic skin aging (photoaging, premature skin aging) is caused by environmental factors, especially ultraviolet radiation. Other external factors are smoking, food (diet), exposure to chemicals, trauma, and air pollutants.

Several anti-aging therapies currently available include topical therapy (retinoic acid, ascorbic acid, glycolic acid, peptides), systemic therapy (antioxidants, hormone replacement therapy), energy-based device therapy (ablative and non-ablative fractional lasers, radiofrequency, high-intensity focused ultrasound), invasive procedures (chemical peels, botox, fillers), and combination therapy. A new anti-aging therapy modality that has been widely used is nutraceutical supplementation, such as collagen (fish, porcine, bovine collagen).

Collagen is a structural protein in the extracellular matrix of various connective tissues in the body (skin, bone, ligaments, tendons and cartilage), composing approximately 25-35% of the total protein content. Fish collagen is the newest alternative source of collagen derived from fish skin, bones, cartilage and scales. The use of fish collagen compared to collagen from mammals (bovine and porcine) is growing faster because of several unique characteristics, such as not transmitting disease, no religious prohibitions, efficient cost, low molecular weight, high bioavailability and biocompatibility, and more easily absorbed by the human body. Fish collagen preparations are widely available, in the form of food supplements (powder in sachets, capsules, tablets, gummies, drinks) and topicals (creams, lotions, serums).

Several studies had investigated the benefits of oral fish collagen supplementation on skin aging. Oral fish collagen supplementation can increase levels of procollagen types I and III, upregulate the TGF- β /Smad signaling pathway, increase fibroblast synthesis, proliferation, and migration, inhibit matrix metalloproteinases (MMPs) expression, which play a role in collagen

degradation, and increase tissue inhibitor matrix metalloproteinases (TIMPs) expression, which are a specific inhibitor of MMP. Oral fish collagen supplementation also has potential as an antioxidant, increases hyaluronic acid production through increasing hyaluronan synthase (HAS) mRNA expression and decreasing hyaluronidase (HYAL) expression, improves skin barrier function, and increases skin turnover by inducing Treg and M2 macrophages.

An objective assessment of skin aging is carried out by measuring skin hydration, skin elasticity, and skin wrinkles. Skin hydration is measured using a corneometer, skin elasticity is measured using a cutometer, and skin wrinkles are measured using a skin visiometer or other standardized tools.

This study was a meta-analytic observational study, a systematic review, and a meta-analysis. The research began with searching and collecting suitable articles online in electronic databases, such as Pubmed-MEDLINE, EBSCO (CINAHL), Scopus, SpringerLink, ProQuest, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, Cambridge Core, and Google Scholar. Other sources were reference lists, conference proceedings, researchers in the field, and journals based on hand searching results. The search for sources of information was carried out until the time of data analysis.

The following Medical Subject Headings (MeSH) terms were used to create three citation subgroups (1) fish collagen; (2) supplementation; (3) skin aging. The three subgroups were combined using the Boolean term 'AND' to obtain a subset of citations relevant to the research questions. The literature search was conducted based on the PRISMA 2009 flowchart. Data were independently extracted by three researchers using a modified Cochrane Library data extraction form. The data recorded were study characteristics, treatment data for oral fish collagen supplementation or with a placebo, skin hydration, skin elasticity, and skin wrinkles.

The quality of evidence assessment was carried out using the Cochrane Risk of Bias Tool for Randomized Controlled Trials and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations (GRADE). The difference in weighted mean between the treatment and control groups will be analyzed for meta-analysis using the Cochrane systematic review software (Review Manager (RevMan) [Computer program] Version 5.4.1., 2020).

The search results for articles from electronic databases and other sources found 12 suitable articles, i.e:

1. Asserin et al in 2015 conducted a minimized, placebo-controlled, parallel-group, double-blind, monocentric study that evaluated the effectiveness of oral supplementation of fish collagen peptides compared to porcine collagen peptides and placebo against skin aging. This study was conducted in Tokyo, Japan on 33 Japanese women, aged 40-59 years, with low skin hydration, divided randomly into 3 groups, that were the *Peptan* F group which received 10 grams of fish collagen peptide, the *Peptan* P group which received 10 grams of peptide. porcine collagen, and the placebo group. The treatment products were in the form of a drink and consumed once a day for 56 consecutive days. The results showed that skin hydration increased significantly in the *Peptan* group after treatment, however, transepidermal water loss (TEWL) was not significantly different between the *Peptan* and placebo groups.
2. Sugihara et al in 2015 conducted a randomized, placebo-controlled, double-blind study that evaluated the effectiveness of oral supplementation of fish collagen hydrolysate compared to placebo against facial skin aging. This study was conducted in Shanghai, China on 56 healthy Chinese women, aged 30-55 years, with dry and rough skin, divided randomly into 2 groups, that were the collagen hydrolysate (CH) group which received 2.5 grams of hydrolyzed fish collagen and the placebo group which received 5 grams of maltodextrin. The treatment products were in the form of powder in sachets and consumed once a day for 8 weeks. The results showed that skin hydration and skin elasticity increased significantly, and skin roughness decreased significantly in the CH group at week 4 and 8.
3. Duteil, Queille-Roussel, Maubert, et al in 2016 conducted a monocentric, double-blinded, randomized, placebo-controlled supplementation study that evaluated the effectiveness of oral supplementation of fish collagen peptide type I against skin aging. This study was conducted in France on 60 healthy women, aged 45-70 years, with periorbital wrinkles, divided randomly into 4 groups, that were the *Naticol* BPMG (CH1), *Naticol* HPMG (CH2), *Naticol* 1000 mg (CH3) group which received 5 grams of fish collagen peptides with different molecular weights and the placebo group which received 5 grams of maltodextrin. The treatment products were

in the form of powder in 20 mL of water and consumed once a day for 8 weeks. The results showed that skin biomechanics/elasticity were significantly improved and periorbital wrinkles were significantly reduced in the *Naticol* group at week 8, however, skin hydration was not significantly different between the *Naticol* and placebo groups. Adverse events were not found during the study.

4. Inoue et al in 2016 conducted a randomized double-blind placebo-controlled study that evaluated the effectiveness of oral supplementation of fish collagen hydrolysate compared to placebo against skin aging. This study was conducted in Shanghai, China on 85 healthy Chinese women, aged 35-55 years, with dry and rough skin, divided randomly into 3 groups, that were the H-CP group which received 5 grams of fish collagen hydrolysate with a high dipeptide ratio, the group L-CP which received 5 grams of fish collagen hydrolysate with a low dipeptide ratio, and the placebo group which received 5 grams of maltodextrin. The treatment products were in the form of powder in sachets and consumed once a day for 8 weeks. The results showed that hydration and skin elasticity increased significantly, and skin wrinkles significantly decreased in the H-CP and L-CP groups. The skin improvements in the H-CP group were significantly greater than in the L-CP group. Side effects were not found during the study.
5. Duteil, Queille-Roussel, Bruno-Bonnet et al in 2018 conducted a monocentric, double-blinded, randomized, placebo-controlled supplementation study which evaluated the effectiveness of oral supplementation of type I fish collagen peptides either in combination with silicone or not in combination against skin aging. This study was conducted in France on 57 adult women with signs of skin aging, divided randomly into 3 groups, that were the CP group which received 2.5 grams of fish collagen peptide, the CP/Si group which received a combination of 2.5 grams of fish collagen peptide and placebo, and the placebo group which received 2.5 grams of maltodextrin for 12 weeks. The results showed that skin biomechanics/elasticity improved significantly and crow's feet wrinkles decreased significantly in the CP group, however, skin hydration was not significantly different between the CP and placebo groups.
6. Kim et al in 2018 conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled study that evaluated the effectiveness of oral low-molecular-weight fish collagen peptide (LMWCP)

- supplementation against skin aging. The study was conducted in South Korea on 64 healthy women, aged 40-60 years, with crow's feet, divided randomly into 2 groups, that were the LMWCP group which received 1000 mg of LMWCP and the placebo group. The treatment products were in the form of 50 mL of drink and consumed once a day for 12 weeks. The results showed that hydration and skin elasticity increased significantly, and skin wrinkles decreased significantly in the LMWCP group at week 12. Side effects were not found during the study.
7. Koizumi et al in 2018 conducted a randomized, placebo-controlled, double-blind study that evaluated the effectiveness of oral supplementation of fish collagen peptides compared to placebo against skin aging. This study was conducted in South Korea on 77 healthy women, aged 30-60 years, with periorbital wrinkles, divided randomly into 2 groups, that were the collagen peptide (CP) group which received 3000 mg of fish collagen peptide and the placebo group. The treatment products were in the form of 20 mL of drink and consumed once a day for 12 weeks. The results showed that skin wrinkles decreased significantly, skin hydration and skin elasticity increased significantly in the CP group at week 12. Side effects were not found during the study.
 8. Evans et al in 2020 conducted a randomized, triple-blind, placebo-controlled, parallel study that evaluated the effectiveness of oral supplementation of fish collagen hydrolysate compared to placebo against skin aging. The study was conducted in Canada on 50 women, aged 45-60 years, with signs of skin aging, divided randomly into 2 groups, that were the *Vinh Wellness Collagen* (VWC) group which received 10 grams of fish collagen hydrolysate and the placebo group which received 10 grams of maltodextrin. The treatment products were in the form of a powder which was dissolved in 100 mL of water and consumed once a day for 12 weeks. The results showed that skin wrinkles decreased significantly and skin hydration increased but not significantly in the VWC group at week 12, and skin elasticity was not significantly different between the VWC and placebo groups. *Vinh Wellness Collagen* was safe and well tolerated.
 9. Jung et al in 2021 conducted a double-blind, randomized, parallel, and placebo-controlled study that evaluated the effectiveness of oral supplementation of enzymatically decomposed AP collagen peptide (APCP) from fish against skin aging. This study was conducted in South

Korea on 50 men and women, aged 35-60 years, with dry skin and crow's feet, divided randomly into 2 groups, that were the APCP group which received 1000 mg of APCP and the placebo group. The treatment products were in the form of a powder which was suspended in 25 mL of water and consumed once a day for 12 weeks. The results showed that skin hydration increased significantly in the APCP group at week 12, however, TEWL was not significantly different between the APCP and placebo groups. Adverse events were not found during the study.

10. Miyanaga et al in 2021 conducted a randomized, placebo-controlled, double-blind trial that evaluated the effectiveness of oral supplementation of fish collagen peptides against skin aging. The study was conducted in Tokyo, Japan on 99 healthy women, aged 35-50 years, with dry skin, decreased skin elasticity, divided randomly into 3 groups, that were group CP1 which received 1 gram of fish collagen peptide, CP5 which received 5 grams of fish collagen peptide, and the placebo group. The treatment products were in the form of 50 mL of drink and consumed once a day for 12 weeks. The results showed that skin hydration increased significantly and TEWL decreased significantly in the CP1 and CP5 groups at week 12, however, skin elasticity was not significantly different between the three groups.
11. Sangsuwan et al in 2021 conducted a prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial that evaluated the effectiveness of oral supplementation of fish collagen hydrolysate compared to placebo against skin aging. This study was conducted in Bangkok, Thailand on 38 healthy, postmenopausal women, aged 50-60 years, divided randomly into 2 groups, that were the CH group which received 5 grams of fish collagen hydrolysate and the placebo group which received 5 grams of maltodextrin. The treatment products were in the form of powder in sachets and consumed once a day for 4 weeks. The results showed that cheek skin elasticity increased significantly in the CH group at weeks 4 and 8, however, forearm skin elasticity was not significantly different between the CH and placebo groups. Side effects were not found during the study.
12. Tak et al in 2021 conducted a randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial that evaluated the effectiveness of fish collagen tripeptide oral supplementation against skin aging.

This study was conducted in Yangsan-si, South Korea on 84 healthy women, aged 40-60 years, TEWL score ≥ 4 , randomly divided into 2 groups, that were the collagen tripeptide (CTP) group which received 1000 mg of fish collagen tripeptide and the placebo group which received 170 mg of maltodextrin and 80 mg of dextrin for 12 weeks. The treatment products were in the form of capsules (250 mg per capsule) and consumed 2x2 capsules every day for 12 weeks. The results showed that skin hydration increased, but not significant and TEWL decreased significantly in the CTP group at week 12, however, skin elasticity and wrinkles were not significantly different between the CTP and placebo groups. Oral fish CTP supplementation was well tolerated.

Quantitative analysis was assessed using 6 articles from 12 included articles, that were researches by Sugihara et al, 2015, Inoue et al, 2016, Kim et al, 2018, Miyanaga et al, 2021, Sangsuwan et al, 2021, and Tak et al, 2021. The results of the meta-analysis showed that the increase in skin hydration in the group given oral fish collagen supplementation was significantly greater than in the placebo group, with standardized mean difference (SMD) (95% CI)=0.56 (0.32 to 0.81), $Z=4.47$ ($p<0.00001$), $I^2=24\%$. The increase in skin elasticity in the group given oral fish collagen supplementation was significantly greater than in the placebo group, with SMD (95% CI)=0.33 (0.17 to 0.49), $Z=4.05$ ($p<0.0001$), $I^2=21\%$. The reduction in skin wrinkles in the group given oral fish collagen supplementation was significantly greater than in the placebo group, with SMD (95% CI)=-0.47 (-0.74 to -0.19), $Z=3.34$ ($p=0.0008$), $I^2=49\%$. Side effects or adverse events were not found during the study.

The conclusion of this study was that oral fish collagen supplementation was effective against skin aging, mainly in increasing skin hydration and skin elasticity, and reducing skin wrinkles. The supplementation dose used for skin aging in most of the studies was 5 grams/day. The duration of supplementation needed to inhibit skin aging in most studies was 12 weeks, and the effects persisted for 4 weeks after supplementation was discontinued. Study using oral fish collagen supplementation with high concentrations of Pro-Hyp dipeptide showed better skin quality improvement after 4 weeks than oral supplementation of fish collagen with low

concentrations of Pro-Hyp dipeptide. Oral fish collagen supplementation is safe and well tolerated because no side effects or adverse events were observed in the studies analyzed.

Further studies with a larger number of research subjects, fish collagen derived from the same fish species, the same dosage, frequency, and duration of oral fish collagen supplementation are needed. Further exploration and correspondence at the Dermatology and Venereology education and research centers are needed to find out studies regarding the effectiveness of oral fish collagen supplementation against skin aging that might not be published.

DAFTAR ISI

HALAMAN JUDUL	i
HALAMAN PENJELASAN JUDUL.....	ii
HALAMAN PERSETUJUAN	iii
UCAPAN TERIMA KASIH	iv
ABSTRAK/ABSTRACT	ix
RINGKASAN/SUMMARY	xi
DAFTAR ISI	xxvii
DAFTAR TABEL	xxxiv
DAFTAR GAMBAR	xxxv
DAFTAR LAMPIRAN.....	xxxvii
DAFTAR SINGKATAN	xxxviii
BAB I PENDAHULUAN	1
1.1. Latar Belakang	1
1.2. Rumusan Masalah	3
1.2.1. Rumusan Masalah Umum	3
1.2.2. Rumusan Masalah Khusus.....	3
1.3. Tujuan Penelitian	4
1.3.1. Tujuan Umum	4
1.3.2. Tujuan Khusus	4
1.4. Manfaat Penelitian	4

1.4.1. Ilmu Pengetahuan dan Teknologi	4
1.4.2. Pelayanan Kesehatan	5
1.4.3. Masyarakat.....	5
1.5. Keaslian Penelitian.....	5
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	12
2.1. Penuaan Kulit (<i>Skin Aging</i>)	12
2.1.1. Definisi	12
2.1.2. Klasifikasi.....	12
2.1.2.1. Penuaan Kulit Intrinsik	12
2.1.2.2. Penuaan Kulit Ekstrinsik.....	13
2.1.2.3. Perbedaan Penuaan Kulit Intrinsik dan Ekstrinsik.....	15
2.1.3. Etiologi dan Patogenesis.....	16
2.1.3.1. <i>Skin Aging Exposome</i>	16
2.1.3.2. Faktor Internal (Endogen).....	17
2.1.3.3. Faktor Eksternal (Eksogen).....	20
2.1.3.4. Mekanisme Molekular dari Penuaan Kulit (<i>Skin Aging</i>)	25
2.1.4. Strategi <i>Anti-aging</i>	30
2.1.4.1. Perawatan Kulit Rutin dan Tabir Surya	31
2.1.4.2. Agen <i>Anti-aging</i> Topikal	31
2.1.4.3. Agen <i>Anti-aging</i> Sistemik.....	32
2.1.4.4. Prosedur Invasif	33

2.2. Kolagen.....	34
2.2.1. Struktur Kolagen.....	36
2.3. Kolagen Ikan.....	37
2.3.1. Sumber Kolagen Ikan.....	37
2.3.2. Ekstraksi Kolagen Ikan.....	38
2.3.2.1. Metode Ekstraksi Kolagen.....	38
2.3.3. Karakteristik Kolagen Ikan.....	42
2.3.3.1. Hasil Ekstraksi Kolagen Ikan.....	42
2.3.3.2. Komposisi Asam Amino dari Ekstraksi Kolagen Ikan.....	43
2.3.3.3. Suhu Denaturasi.....	45
2.3.3.4. Tipe Kolagen.....	45
2.3.3.5. Morfologi Kolagen.....	47
2.4. Manfaat Kolagen Ikan pada Penuaan Kulit Manusia.....	48
2.4.1. Hidrolisat Kolagen Ikan.....	48
2.4.1.1. Absorpsi Hidrolisat Kolagen ke dalam Aliran Darah.....	48
2.4.1.2. Pengaruh Hidrolisat Kolagen Ikan pada Penuaan Kulit Kronologis.....	49
2.4.1.3. Peran Hidrolisat Kolagen Ikan Sebagai Bahan Antioksidan.....	52
2.4.1.4. Pengaruh Hidrolisat Kolagen Ikan dalam Peningkatan Produksi Fibroblas dan Matriks Ekstraseluler Kulit Manusia.....	53
2.4.2. Peptida Kolagen Ikan.....	54
2.4.2.1. Pengaruh Peptida Kolagen Ikan pada Penuaan Kulit Manusia.....	54

2.4.2.2. Pengaruh Peptida Kolagen Ikan pada <i>Photoaging</i>	55
2.4.2.3. Pengaruh Peptida Kolagen pada <i>Turnover</i> Kulit Manusia.....	57
2.4.3. Polipeptida Kolagen Ikan	60
2.4.4. Peptida Gelatin Ikan	63
2.4.4.1. Peran Peptida Gelatin Ikan Sebagai Antioksidan pada <i>Photoaging</i>	63
2.4.5. Hidrolisat Gelatin Ikan	64
2.4.6. Aplikasi Kolagen Ikan pada Penuaan Kulit Manusia.....	66
2.4.6.1. Sediaan Kolagen Ikan	67
2.4.6.2. Dosis dan Durasi Suplementasi Oral Kolagen Ikan pada Penuaan Kulit Manusia.....	69
2.4.6.3. Dosis dan Durasi Aplikasi Kolagen Ikan Topikal pada Penuaan Kulit Manusia	71
2.4.6.4. Efek Samping Kolagen Ikan	72
2.5. Parameter Penuaan Kulit	73
2.5.1. Hidrasi Kulit	73
2.5.2. Elastisitas Kulit.....	73
2.5.2.1. Parameter Absolut.....	75
2.5.2.2. Parameter Relatif.....	75
2.5.2.3. Parameter-R	75
2.5.3. Keriput Kulit.....	76

BAB III KERANGKA TEORI, KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS.....	78
3.1. Kerangka Teori	78
3.2. Kerangka Konsep	82
3.3. Hipotesis	82
3.3.1. Hipotesis Mayor	82
3.3.2. Hipotesis Minor	82
BAB IV METODE PENELITIAN.....	84
4.1. Ruang Lingkup	84
4.2. Waktu Penelitian.....	84
4.3. Jenis dan Rancangan Penelitian.....	84
4.4. Populasi dan Sampel.....	84
4.4.1. Populasi Penelitian	84
4.4.2. Sampel Penelitian	85
4.4.2.1. Kriteria Inklusi	85
4.4.2.2. Kriteria Eksklusi	85
4.4.3. Besar Sampel	86
4.5. Variabel Penelitian	86
4.5.1. Variabel Bebas.....	86
4.5.2. Variabel Terikat.....	86
4.6. Definisi Operasional	87
4.7. Cara Kerja.....	88

4.8. Alur Penelitian.....	89
4.9. Analisis Statistik.....	89
BAB V HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN.....	91
5.1. Hasil Penelitian.....	91
5.1.1. Pencarian Literatur.....	91
5.1.2. Karakteristik Penelitian.....	93
5.1.3. Hasil Analisis Data Kualitatif.....	100
5.1.4. Hasil Analisis Data Kuantitatif.....	126
5.1.4.1. Hasil Meta-Analisis Pengaruh Suplementasi Oral Kolagen Ikan terhadap Nilai Hidrasi Kulit.....	126
5.1.4.2. Hasil Meta-Analisis Pengaruh Suplementasi Oral Kolagen Ikan terhadap Nilai Elastisitas Kulit.....	130
5.1.4.3. Hasil Meta-Analisis Pengaruh Suplementasi Oral Kolagen Ikan terhadap Nilai Keriput Kulit.....	137
5.1.5. Penilaian Bias Publikasi.....	140
5.1.6. Risiko Bias dari Penelitian-penelitian yang Diikutsertakan.....	142
5.1.7. Penilaian <i>Quality of Evidence</i>	146
5.2. Pembahasan.....	149
5.3. Keterbatasan Penelitian.....	170
BAB VI KESIMPULAN DAN SARAN.....	172
6.1. Kesimpulan.....	172

6.2. Saran	172
DAFTAR PUSTAKA	174
Lampiran.....	180

DAFTAR TABEL

Tabel 1. Keaslian penelitian	6
Tabel 2. Beberapa penelitian uji klinis suplementasi oral kolagen ikan pada penuaan kulit	7
Tabel 3. Perbedaan penuaan kulit intrinsik dan ekstrinsik	15
Tabel 4. Pendekatan strategi <i>anti-aging</i>	30
Tabel 5. Tipe kolagen dan distribusinya dalam tubuh manusia	35
Tabel 6. Komposisi asam amino dari kolagen ikan.....	44
Tabel 7. Matriks definisi operasional	87
Tabel 8. Karakteristik penelitian	95
Tabel 9. Perbedaan rerata nilai hidrasi kulit sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kolagen ikan dan pembanding (plasebo)	127
Tabel 10. Perbedaan rerata nilai elastisitas kulit sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kolagen ikan dan pembanding (plasebo).....	130
Tabel 11. Perbedaan rerata nilai keriput kulit sebelum dan sesudah perlakuan pada kelompok kolagen ikan dan pembanding (plasebo)	137
Tabel 12. Risiko bias penelitian-penelitian yang diikutsertakan dalam tinjauan sistematik dan meta-analisis	144
Tabel 13. Penilaian <i>quality of evidence</i> hasil meta-analisis berdasarkan GRADE untuk suplementasi oral kolagen ikan dibandingkan dengan plasebo	147

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. Fenotipe penuaan kulit.....	15
Gambar 2. <i>Skin aging exposome</i>	17
Gambar 3. Mekanisme inflamasi pada penuaan kulit.....	22
Gambar 4. Spektrum solar	23
Gambar 5. Ilustrasi skematik penuaan dermis.....	27
Gambar 6. Kolagen.....	37
Gambar 7. Metode ekstraksi kolagen ikan	40
Gambar 8. Gambaran SDS-PAGE kolagen kulit ikan patin siam dan ikan tilapia	46
Gambar 9. Gambaran SDS-PAGE kolagen kulit ikan <i>Artican catfish</i> , <i>Baltic cod</i> , <i>channel catfish</i> , dan ikan <i>haddock</i>	47
Gambar 10. Pengaruh suplementasi oral kolagen terhadap produksi matriks ekstraseluler oleh fibroblas	58
Gambar 11. Pengaruh fragmen kolagen oral terhadap supresi respon autoimun	59
Gambar 12. Perubahan histologi jaringan kulit setelah mendapatkan polipeptida kolagen pada kulit <i>photodamaged</i>	62
Gambar 13. Perubahan histologi jaringan kulit setelah mendapatkan polipeptida kolagen pada kulit <i>photodamaged</i> (pewarnaan <i>Sirius red</i>)	62
Gambar 14. Mekanisme <i>anti-aging</i> dari YGDEY pada <i>photoaging</i> yang diinduksi UVB	66
Gambar 15. Korneometer	73
Gambar 16. <i>Cutometer</i>	74

Gambar 17. <i>Skin-Visiometer</i>	77
Gambar 18. Kerangka teori	81
Gambar 19. Kerangka konsep	82
Gambar 20. Diagram alur penelitian	89
Gambar 21. Diagram alur identifikasi dan seleksi literatur dalam tinjauan sistematik dan meta-analisis	92
Gambar 22. Hasil meta-analisis efektivitas suplementasi oral kolagen ikan dibandingkan plasebo terhadap nilai hidrasi kulit	129
Gambar 23. Hasil meta-analisis efektivitas suplementasi oral kolagen ikan dibandingkan plasebo terhadap nilai elastisitas kulit	135
Gambar 24. Hasil meta-analisis efektivitas suplementasi oral kolagen ikan dibandingkan plasebo terhadap nilai keriput kulit.....	139
Gambar 25. <i>Funnel plot</i> penelitian efektivitas suplementasi oral kolagen ikan dibandingkan plasebo terhadap nilai hidrasi kulit.....	140
Gambar 26. <i>Funnel plot</i> penelitian efektivitas suplementasi oral kolagen ikan dibandingkan plasebo terhadap nilai elastisitas kulit	141
Gambar 27. <i>Funnel plot</i> penelitian efektivitas suplementasi oral kolagen ikan dibandingkan plasebo terhadap nilai keriput kulit	142

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran 1: Formulir Ekstraksi Data	180
Lampiran 2: Hasil Pencarian Sesuai dengan Diagram Prisma	194
Lampiran 3: Abstrak dan Kelayakan Artikel Penelitian.....	222
Lampiran 4: Artikel yang Diikutsertakan dan Formulir Ekstraksi Data	(terpisah)

DAFTAR SINGKATAN

AcOH	Asam asetat
AGE	<i>Advanced glycation end products</i>
AH	Asam hialuronat
Ala	Alanin
AMED	<i>Allied and Complementary Medicine</i>
AP-1	<i>Activator protein-1</i>
ASC	<i>Acid-solubilized collagen</i>
Asp	Asam aspartat
AU	<i>Arbitrary unit</i>
BMI	<i>Body mass index</i>
Botox	<i>Botulinum Toxin A</i>
BSE	<i>Bovine spongiform encephalopathy</i>
Ca(OH)₂	Kalsium hidroksida
CAT	Katalase
CD	<i>Cluster of differentiation</i>
CH	<i>Collagen hydrolysate</i>
CI	<i>Confidence interval</i>
CO	Karbonmonoksida
CO₂	Karbondioksida
COL1A2	Prokolagen tipe I

COL3A1	Prokolagen tipe III
CP	<i>Collagen peptide</i>
CTP	<i>Collagen tripeptide</i>
DES	<i>Deep eutectic solvent</i>
DHEA	Dehidroepiandrosteron
DNA	<i>Deoxyribonucleic acid</i>
EDTA	<i>Ethylenediaminetetraacetic acid</i>
EHE	<i>Extrusion-hydro-extraction</i>
ERK	<i>Extracellular signal-regulated kinase</i>
FACIT	<i>Fibril associated collagens with interrupted triple helices</i>
GAG	Glikosaminoglikan
GDT	<i>The GRADEpro Guideline Development Tool</i>
GH	<i>Growth hormone</i>
Glu	Asam glutamat
Gly	Glisin
GRADE	<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations</i>
GSH	Glutation
GSSG	Glutation disulfida
HAS	Hialuronan sintase
HCl	Asam klorida
HPA	Hipotalamus-pituitari-adrenal

HYAL	Hialuronidase
Hyp	Hidroksiprolin
IGEA	<i>Investigator Global Efficacy Appreciation</i>
IL	Interleukin
IRA	Infrared A
IRB	Infrared B
IRC	Infrared C
IRR	<i>Infrared radiation</i>
JNK	c-Jun N-terminal kinase
KTD	Kejadian tidak diharapkan
Leu	Leusin
LILACS	<i>Latin American and Caribbean Health Sciences Literature</i>
LMWCP	<i>Low-molecular-weight collagen peptide</i>
Lys	Lisin
MAPK	<i>Mitogen-activated protein kinase</i>
MDA	Malondialdehid
MFWS	<i>Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale</i>
MMP	<i>Matrix metalloproteinase</i>
mRNA	<i>messenger ribonucleic acid</i>
Mφ	Makrofag
MFWS	<i>Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale</i>

NaOH	Natrium hidroksida
NF-κB	<i>Nuclear factor kappa-B</i>
NMF	<i>Natural Moisturizing Factor</i>
NO	Nitrit oksida
NO₂	Nitrit dioksida
PCA	<i>Pyrrolidone carboxylic acid</i>
PCR	<i>Polymerase chain reaction</i>
p-JNK	Fosfo- c-Jun N-terminal kinase
PM2.5	<i>Particulate matter</i>
Pro	Prolin
PSC	<i>Pepsin-solubilized collagen</i>
RCT	<i>Randomized Controlled Trial</i>
RDA	<i>Recommended Dietary Allowance</i>
rF	Radiofrekuensi
SBE	<i>Smad-binding element</i>
SDS-PAGE	<i>Sodium dodecyl sulphate–polyacrylamide gel electrophoresis</i>
SEM	<i>Scanning electron microscope</i>
SFE	<i>Supercritical fluid extraction</i>
SO₂	Sulfur dioksida
SOD	Superoksida dismutase
SOR	Spesies oksigen reaktif

TBARS	<i>Thiobarbituric acid reactive substances</i>
TEWL	<i>Transepidermal water loss</i>
TGF-β	<i>Transforming growth factor-β</i>
TIMP	<i>Tissue Inhibitor of Metalloproteinase</i>
TNF-α	<i>Tumor necrosis factor-α</i>
Treg	Sel T regulator
Tyr	Tirosin
TβRI	Reseptor TGF- β tipe I
TβRII	Reseptor TGF- β tipe II
UCA	<i>Urocanic acid</i>
UV	Ultraviolet
UVA	Ultraviolet A
UVB	Ultraviolet B
UVC	Ultraviolet C
UVR	<i>Ultraviolet radiation</i>
VAS	<i>Visual Analogue Scale</i>
VL	<i>Visible light</i>
VWC	<i>Vinh Wellness Collagen</i>
YGDEY	<i>Tyr-Gly-Asp-Glu-Tyr</i>