

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1. 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, terutama pada area kulit yang terpapar sinar matahari.<sup>1</sup> Kulit manusia mengalami 2 tipe penuaan, yaitu penuaan intrinsik dan ekstrinsik. Penuaan kulit ditandai dengan penurunan hidrasi dan elastisitas kulit, serta peningkatan keriput kulit.<sup>2-5</sup> Penuaan kulit dipengaruhi oleh faktor internal (genetik, hormon, proses metabolik), faktor eksternal (radiasi ultraviolet, polusi udara, asap rokok), dan stres oksidatif.<sup>2,6</sup> Populasi dengan usia lebih dari 60 tahun meningkat secara signifikan di seluruh dunia. Populasi ini akan mencapai 1,4 miliar pada tahun 2030, 2,1 miliar pada tahun 2050, bahkan 3,1 miliar pada tahun 2100.<sup>7,8</sup> Insiden penyakit kulit juga meningkat akibat penuaan kulit, meliputi infeksi jamur (14,3% menjadi 64%), dermatitis (1% menjadi 58,7%), xerosis (5,4% menjadi 85,5%), dan tumor kulit jinak (1,7% menjadi 74,5%).<sup>9</sup> Penyakit kulit terkait penuaan telah menjadi beban finansial di banyak negara, dan menjadi masalah penting pada tahun berikutnya.<sup>3</sup>

Strategi *anti-aging* hingga saat ini masih dikembangkan dengan tujuan untuk mendapatkan penuaan yang sehat, mengobati gangguan kutaneus, serta menunda penuaan kulit.<sup>1</sup> 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, *botulinum toxin A* [*botox*], *filler*), serta terapi kombinasi. Beberapa modalitas terapi ini hingga saat ini belum memberikan hasil yang memuaskan, sehingga dikembangkan beberapa modalitas terapi baru.<sup>1,10</sup>

Modalitas terapi *anti-aging* baru yang sudah banyak digunakan adalah suplementasi nutrasetikal, seperti kolagen (kolagen ikan, babi, sapi), produk botanikal, vitamin, dan bahan aktif lain.<sup>8,11-13</sup> Penggunaan kolagen sapi dan babi mulai dibatasi karena adanya pandemi *bovine spongiform encephalopathy* (BSE) dan larangan agamawi, sehingga terjadi pergeseran ke arah kolagen ikan.<sup>14,15</sup>

Kolagen ikan merupakan sumber alternatif kolagen terbaru yang berasal dari limbah ikan (kulit, tulang, kartilago, sisik ikan).<sup>16</sup> Kolagen ikan memiliki derajat homolog yang tinggi dengan struktur kolagen manusia dan bioavailabilitas yang tinggi.<sup>12,17</sup> Kolagen ikan lebih mudah didapat dan lebih mudah diabsorpsi ke dalam sirkulasi darah daripada kolagen sapi dan babi.<sup>14,18,19</sup> Proses ekstraksi kolagen ikan diperlukan untuk mengisolasi kolagen dalam bentuk hidrolisat kolagen, peptida dan polipeptida kolagen, hidrolisat dan peptida gelatin.<sup>19</sup> Sediaan kolagen ikan sudah banyak tersedia, berupa suplemen makanan (serbuk dalam *sachet*, kapsul, tablet, *gummies*, minuman) dan topikal (krim, lotion, serum).<sup>20-22</sup>

Kolagen ikan dapat meningkatkan kesehatan kulit, sebagai *anti-aging*, antioksidan, imunomodulator, mempercepat penyembuhan luka dan regenerasi jaringan.<sup>8,23,24</sup> Beberapa penelitian telah meneliti manfaat kolagen ikan pada penuaan kulit, meliputi penelitian Asserin dkk, 2015, Sugihara dkk, 2015, Duteil, Queille-Roussel, Maubert, dkk, 2016, Inoue dkk, 2016, Duteil, Queille-Roussel, Bruno-Bonnet, dkk, 2016, Kim dkk, 2018, Koizumi dkk, 2018, Evans dkk, 2020,

Jung dkk, 2021, Miyanga dkk, 2021, Sangsuwan dkk, 2021, dan Tak dkk, 2021.<sup>12,17,25-34</sup> Hasil dari beberapa penelitian tersebut menunjukkan bahwa kolagen ikan dapat memperlambat dan memperbaiki penuaan kulit.<sup>35-37</sup> Kolagen ikan dapat meningkatkan bioaktivitas fibroblas dermis dan sintesis kolagen manusia, serta mencegah degradasi dan fragmentasi kolagen manusia.<sup>23,37</sup> Kolagen ikan juga dapat meningkatkan produksi asam hialuronat, memperbaiki fungsi sawar kulit, meningkatkan *turnover* kulit, dan berpotensi sebagai antioksidan sehingga melalui beberapa mekanisme tersebut, kolagen ikan dapat meningkatkan hidrasi dan elastisitas kulit, serta menurunkan keriput kulit.<sup>20,23,38-40</sup> Hidrasi kulit diukur menggunakan alat korneometer.<sup>41</sup> Elastisitas kulit diukur menggunakan alat *cutometer*.<sup>42</sup> Keriput kulit diukur menggunakan alat *skin visiometer* atau alat terstandarisasi lainnya.<sup>43</sup>

Suplementasi oral kolagen ikan merupakan salah satu terapi *anti-aging* terkini yang menjanjikan, sehingga peneliti tertarik untuk meneliti efektivitas suplementasi oral kolagen ikan terhadap penuaan kulit. Beberapa studi eksperimen yang meneliti efektivitas kolagen ikan terhadap penuaan kulit sudah banyak dilakukan, namun belum pernah dilakukan suatu kajian sistematis dan meta-analisis.

## **1.2. Rumusan Masalah**

### **1.2.1. Rumusan Masalah Umum**

Apakah suplementasi oral kolagen ikan efektif terhadap penuaan kulit?

### **1.2.2. Rumusan Masalah Khusus**

1. Apakah terdapat perbedaan peningkatan nilai hidrasi kulit antara kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan dan kelompok plasebo?

2. Apakah terdapat perbedaan peningkatan nilai elastisitas kulit antara kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan dan kelompok plasebo?
3. Apakah terdapat perbedaan penurunan nilai keriput kulit antara kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan dan kelompok plasebo?

### **1.3. Tujuan Penelitian**

#### **1.3.1. Tujuan Umum**

Menganalisis efektivitas suplementasi oral kolagen ikan terhadap penuaan kulit.

#### **1.3.2. Tujuan Khusus**

Tujuan khusus untuk menganalisis secara kualitatif dan kuantitatif:

1. Menganalisis perbedaan peningkatan nilai hidrasi kulit antara kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan dan kelompok plasebo
2. Menganalisis perbedaan peningkatan nilai elastisitas kulit antara kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan dan kelompok plasebo
3. Menganalisis perbedaan penurunan nilai keriput kulit antara kelompok yang diberikan suplementasi oral kolagen ikan dan kelompok plasebo

### **1.4. Manfaat Penelitian**

#### **1.4.1. Ilmu Pengetahuan dan Teknologi**

Hasil penelitian ini diharapkan dapat meningkatkan pengetahuan dan menjadi landasan untuk penelitian selanjutnya, khususnya mengenai efektivitas suplementasi oral kolagen ikan terhadap penuaan kulit.

#### **1.4.2. Pelayanan Kesehatan**

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi bagi para klinisi yang dapat digunakan sebagai pertimbangan dalam pemilihan terapi untuk penuaan kulit.

#### **1.4.3. Masyarakat**

Hasil penelitian ini diharapkan memberikan informasi bagi masyarakat mengenai efektivitas suplementasi oral kolagen ikan terhadap penuaan kulit.

#### **1.5. Keaslian Penelitian**

Pencarian data secara *online* di *Pubmed-MEDLINE, Scopus, EBSCO, Cambridge Core, Elsevier Clinical Key, ProQuest, Springer Link, Cochrane Library, ClinicalTrial.gov, Web of Knowledge, Web of Science*, dan *World Health Organization international clinical trials registry*, maupun *hand searching* dari perpustakaan sampai dengan tanggal 31 Januari 2022 tidak menemukan adanya publikasi terkait tinjauan sistematik dan meta-analisis mengenai efektivitas suplementasi oral kolagen ikan terhadap penuaan kulit.

**Tabel 1.** Keaslian penelitian

<b>Nama peneliti, Judul Penelitian, Jurnal, Tahun Penelitian</b>	<b>Metode penelitian</b>	<b>Kriteria eligibilitas</b>	<b>Sumber jurnal</b>	<b>Parameter penilaian</b>	<b>Hasil</b>	<b>Perbedaan dengan penelitian yang akan dilakukan</b>
de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. International Journal of Dermatology. 2021 <sup>23</sup>	Meta-analisis	19 artikel dengan metode <i>randomized, double-blind, controlled trial</i> pada populasi pria dan wanita dengan usia 20-70 tahun	Basis data Medline, Embase, Cochrane, LILACS (Latin American and Caribbean Health Sciences Literature), dan <i>Journal of Negative Results in BioMedicine</i>	Keriput kulit, hidrasi kulit, elastisitas kulit, dan kekencangan ( <i>firmness</i> ) kulit	Hasil penelitian menunjukkan suplementasi oral kolagen dapat meningkatkan hidrasi, elastisitas kulit, dan densitas kulit, serta menurunkan keriput kulit secara signifikan. Hasil TEWL, ruam kulit, kadar kolagen, dan pola melatonin tidak menunjukkan adanya perbedaan signifikan antara kelompok perlakuan dan plasebo.	Metode penelitian dengan kriteria eligibilitas: RCT mengenai suplementasi oral kolagen ikan pada penuaan kulit, dengan menilai hidrasi kulit, elastisitas kulit, dan keriput kulit. Populasi penelitian yang digunakan berbeda.

Berikut beberapa penelitian mengenai uji klinis suplementasi oral kolagen ikan pada

penuaan kulit: (Tabel 2)

**Tabel 2.** Beberapa penelitian uji klinis suplementasi oral kolagen ikan pada penuaan kulit

<b>Nama peneliti, Judul penelitian, Jurnal, Tahun penelitian</b>	<b>Metode penelitian</b>	<b>Parameter penilaian</b>	<b>Hasil</b>
Asserin J, Lati E, Shioya T, dkk. The effect of oral collagen peptide supplementation on skin moisture and the dermal collagen network: evidence from an <i>ex vivo</i> model and randomized, placebo-controlled clinical trials. <i>Journal of Cosmetic Dermatology</i> . 2015 <sup>12</sup>	<i>Minimized, placebo-controlled, parallel-group, double-blind, monocentric study</i> yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral peptida kolagen ikan dibandingkan peptida kolagen babi dan plasebo (dekstrin) selama 56 hari pada 33 wanita, usia 40-59 tahun, dengan penuaan kulit, seperti kulit kering	- Hidrasi kulit wajah (pipi) (AU) - TEWL (pipi) (g/m <sup>2</sup> /jam)	- Hidrasi kulit meningkat secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan atau babi dibandingkan kelompok plasebo, namun, hidrasi kulit meningkat lebih tinggi pada kelompok kolagen babi daripada kelompok kolagen ikan - Tidak ada perbedaan TEWL antara kelompok peptida kolagen ikan atau babi dan kelompok plasebo
Sugihara F, Inoue N, Wang X. Clinical Effects of Ingesting Collagen Hydrolysate on Facial Skin Properties -A Randomized, Placebo-controlled, Double-blind Trial-. <i>Jpn Pharmacol Ther</i> . 2015 <sup>25</sup>	<i>Randomized, placebo-controlled, double-blind study</i> yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral hidrolisat kolagen ikan dibandingkan plasebo (maltodekstrin) selama 8 minggu pada 56 wanita usia 30-55 tahun, dengan penuaan kulit (kulit kering dan kasar)	- Hidrasi kulit wajah (kantus) (AU) - Elastisitas kulit wajah (kantus) (AU) - Kekasaran kulit wajah (pipi) (AU)	- Hidrasi kulit dan elastisitas kulit meningkat secara signifikan pada kelompok hidrolisat kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo - Kekasaran kulit menurun secara signifikan pada kelompok hidrolisat kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo
Duteil, Queille-Roussel, Maubert, dkk. Specific Natural Bioactive Type 1 Collagen Peptides Oral Intake Reverse Skin Aging Signs in Mature Women. <i>J Aging Res Clin Practice</i> . 2016 <sup>26</sup>	<i>Monocentric, double-blinded, randomized, placebo-controlled supplementation study</i> yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral hidrolisat kolagen ikan dibandingkan plasebo (maltodekstrin) selama 8 minggu pada 60 wanita, usia 45-70 tahun, fototipe kulit Fitzpatrick II-V, sehat, dengan tanda-tanda penuaan kulit pada wajah, level Lemperle dari garis periorbital minimal 3 atau derajat sedang	- Biomekanik/elastisitas kulit wajah (pipi) dan lengan bawah (AU) - Hidrasi kulit wajah (pipi) dan lengan bawah (AU) - Keriput periorbital ( <i>crow's feet</i> ) (skor) - <i>Investigator global efficacy appreciation</i> (IGEA) (%) - Tingkat satisfikasi melalui kuesioner (%)	- Elastisitas kulit meningkat secara signifikan pada kelompok hidrolisat kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo - Tidak ada perbedaan signifikan hidrasi kulit antara kelompok hidrolisat kolagen ikan dan kelompok plasebo - Keriput kulit menurun secara signifikan pada kelompok hidrolisat kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo - IGEA pada kelompok hidrolisat kolagen ikan

Inoue N, Sugihara F, Wang X. Ingestion of bioactive collagen htdrolysates enhance facial skin moisture and elasticity and reduce facial ageing signs in a randomized double-blind placebo-controlled clinical study. J Sci Food Agric. 2016 <sup>27</sup>	<i>Randomized, placebo-controlled, parallel-group, double-blind, monocentric study</i> yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral hidrolisat kolagen ikan dengan kandungan dipeptida tinggi dan rendah dibandingkan plasebo (maltodekstrin) selama 8 minggu pada 85 wanita, usia 35-55 tahun, IMT < 30 kg/m <sup>2</sup> , dengan penuaan kulit (kulit kering atau kasar, keriput kulit)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrasi kulit wajah (pipi dan kantus) (AU)</li> <li>- Elastisitas kulit wajah (pipi dan kantus) (AU)</li> <li>- Keriput dan kulit kasar pada wajah (AU)</li> </ul>	<p>lebih tinggi signifikan daripada kelompok plasebo</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrasi kulit dan elastisitas kulit meningkat secara signifikan pada kelompok hidrolisat kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo (lebih tinggi pada kelompok dipeptida tinggi)</li> <li>- Keriput dan kekasaran kulit menurun secara signifikan pada kelompok hidrolisat kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo (penurunan lebih tinggi pada kelompok dipeptida tinggi)</li> </ul>
Duteil, Queille-Roussel, Bruno-Bonnet, dkk. Effect of Low Dose Type I Fish Collagen Peptides Combined or not with Silicon on Skin Aging Signs in Mature Women. JOJ Case Stud. 2018 <sup>28</sup>	<i>Monocentric, double-blinded randomized, placebo-controlled supplementation study</i> yang mengevaluasi suplementasi oral peptida kolagen ikan dengan atau tanpa dikombinasikan dengan silikon dibandingkan plasebo (maltodekstrin) selama 12 minggu pada wanita matur, sehat, dengan tanda-tanda penuaan kulit	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elastisitas kulit wajah dan lengan bawah (AU)</li> <li>- Hidrasi kulit wajah dan lengan bawah (AU)</li> <li>- Keriput kulit area <i>crow's feet</i> (skor)</li> <li>- <i>Skin radiance</i> dan homogenitas warna kulit wajah dan lengan bawah (skor)</li> <li>- Ketebalan dan ekogenitas kulit wajah dan lengan bawah (µm)</li> <li>- Tingkat satisfikasi melalui kuesioner (%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elastisitas kulit meningkat secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> <li>- Tidak ada perbedaan signifikan hidrasi kulit antara kelompok peptida kolagen ikan dan kelompok plasebo</li> <li>- Keriput kulit menurun secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> <li>- <i>Skin radiance</i> dan homogenitas kulit mengalami perbaikan secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> <li>- Ketebalan dan ekogenitas kulit meningkat secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> </ul>
Kim DU, Chung HC, Choi J, dkk. Oral intake of low-molecular-weight collagen peptide improves hydration, elasticity, and wrinkling	<i>Randomized, double-blind, placebo-controlled design</i> yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral hidrolisat kolagen ikan dibandingkan dengan	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrasi kulit wajah (pipi) (AU)</li> <li>- Elastisitas kulit wajah (pipi) (AU)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrasi dan elastisitas kulit meningkat secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> </ul>



in human skin: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. <i>Nutrients</i> . 2018 <sup>29</sup>	plasebo selama 12 minggu pada 70 wanita, usia 40-60 tahun, dengan penuaan kulit (skor <i>crow's feet</i> antara 2-6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keriput kulit area <i>crow's feet</i> (<i>global photodamage score</i>)</li> <li>- Kuesioner satisfikasi partisipan (%)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Terjadi perbaikan skor keriput kulit area <i>crow's feet</i> secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> </ul>
Koizumi S, Inoue N, Shimizu M, dkk. Effects of Dietary Supplementation with Fish Scales-Derived Collagen Peptides on Skin Parameters and Condition: A Randomized, Placebo-Controlled, Double-Blind Study. <i>Int J Pept Res Ther</i> . 2018 <sup>30</sup>	<i>Randomized, placebo-controlled, double-blind study</i> yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral peptida kolagen ikan dibandingkan plasebo selama 12 minggu pada 8 wanita sehat, usia 30-60 tahun, dengan penuaan kulit (keriput periorbital derajat 2-6)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keriput periorbital (jumlah keriput)</li> <li>- Hidrasi kulit wajah (pipi) (AU)</li> <li>- Elastisitas kulit wajah (pipi) (AU)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrasi kulit dan elastisitas kulit meningkat secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> <li>- Jumlah keriput periorbital menurun secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> </ul>
Evans M, Lewis ED, Zakaria N, dkk. A randomized, triple-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy of a freshwater marine collagen on skin wrinkles and elasticity. <i>J Cosmet Dermatol</i> . 2020 <sup>17</sup>	<i>Randomized, triple-blind, placebo-controlled, parallel study</i> yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral hidrolisat kolagen ikan dibandingkan dengan plasebo (maltodekstrin) selama 12 minggu pada 50 wanita, usia 45-60 tahun, IMT 20-29,9 kg/m <sup>2</sup> dengan penuaan kulit	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elastisitas kulit wajah (pipi) (AU)</li> <li>- Keriput kulit pada wajah (skor 1-100 dan <i>Modified Fitzpatrick Wrinkle Scale/MFWS</i>)</li> <li>- Kuesioner <i>visual analog scale</i> kualitas kulit (skala 0-100)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Elastisitas kulit meningkat secara signifikan pada kelompok hidrolisat kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> <li>- Terjadi perbaikan skor keriput kulit pada wajah secara signifikan pada kelompok hidrolisat kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> <li>- Skor jawaban positif pada kuesioner satisfikasi lebih tinggi pada kelompok hidrolisat kolagen ikan daripada kelompok plasebo</li> </ul>
Jung K, Kim SH, Joo KM, dkk. Oral Intake of Enzymatically Decomposed AP Collagen Peptides Improves Skin Moisture and Ceramide and Natural Moisturizing Factor Contents in the Stratum Corneum. <i>Nutrients</i> . 2021 <sup>31</sup>	<i>Double-blind, randomized, parallel, and placebo-controlled study</i> yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral peptida kolagen ikan dibandingkan dengan plasebo selama 12 minggu pada 50 pria dan wanita, usia 35-60 tahun, dengan penuaan kulit (kulit kering, kandungan kelembapan kulit $\leq 49\%$ , atau derajat keriput area <i>crow's feet</i> $> 3$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrasi kulit lengan bawah (%)</li> <li>- TEWL lengan bawah (g/m<sup>2</sup>/h)</li> <li>- Tekstur kulit (kekasaran kulit, <i>skin gloss</i>, fleksibilitas stratum korneum)</li> <li>- NMF dalam stratum korneum (asam amino, derivat asam amino)</li> <li>- Kandungan seramid dalam stratum korneum</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrasi kulit dan elastisitas kulit meningkat secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> <li>- TEWL menurun secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> <li>- Kekasaran kulit menurun secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> </ul>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>- <i>Skin gloss</i> meningkat secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> <li>- Fleksibilitas stratum korneum meningkat secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> <li>- Kandungan NMF dan seramid meningkat secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> </ul>
Miyanaga M, Uchiyama T, Motoyama A, dkk. Oral Supplementation of Collagen Peptides Improves Skin Hydration by Increasing the Natural Moisturizing Factor Content in the Stratum Corneum: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. <i>Skin Pharmacol Physiol.</i> 2021 <sup>32</sup>	<i>Randomized, placebo-controlled, double-blind trial</i> yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral peptida kolagen ikan dibandingkan dengan plasebo selama 12 minggu pada 99 wanita, usia 35-50 tahun, sehat, dengan penuaan kulit (kulit kering, elastisitas kulit menurun)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrasi kulit (pipi dan lengan bawah) (AU)</li> <li>- TEWL (pipi dan lengan bawah) (g/m<sup>2</sup>/h)</li> <li>- Elastisitas kulit (pipi dan lengan bawah) (AU)</li> <li>- Ketebalan kulit (pipi dan lengan bawah) (µm)</li> <li>- Kadar NMF dalam stratum korneum (asam amino bebas, asam karboksilat, urea, asam laktat, dan asam urokanat) (lengan bawah)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Hidrasi kulit pada epidermis meningkat secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo, namun tidak ada perbedaan signifikan hidrasi kulit dermis</li> <li>- TEWL menurun secara signifikan pada pipi kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo, namun tidak ada perbedaan signifikan TEWL pada lengan bawah</li> <li>- Tidak ada perbedaan signifikan elastisitas dan ketebalan kulit antara kelompok peptida kolagen ikan dan kelompok plasebo</li> <li>- Kandungan NMF meningkat secara signifikan pada kelompok peptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> </ul>
Sangsuwan W, Asawanonda P. Four-weeks daily intake of oral collagen hydrolysate results in improved skin	<i>Prospective, randomized, double-blind placebo-controlled trial</i> yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral hidrolisat kolagen ikan dibandingkan	Elastisitas kulit wajah (pipi) dan lengan (AU)	Elastisitas kulit meningkat secara signifikan pada kelompok hidrolisat kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo

elasticity, especially in sun-exposed areas: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. <i>Journal of Dermatological Treatment</i> . 2021 <sup>33</sup>	dengan plasebo (maltodektrin) selama 4 minggu pada wanita sehat, paska <i>menopause</i> , usia 50-60 tahun, IMT 18,5-23 kg/m <sup>2</sup>		
Tak YJ, Shin DK, Kim AH, dkk. Effect of Collagen Tripeptide and Adjusting for Climate Change on Skin Hydration in Middle-Aged Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. <i>Front Med</i> . 2021 <sup>34</sup>	<i>Randomized, placebo-controlled, double-blind clinical trial</i> yang mengevaluasi efektivitas suplementasi oral tripeptida kolagen ikan dibandingkan dengan plasebo (maltodekstrin dan dekstrin) selama 12 minggu pada 84 pria dan wanita, usia 40-60 tahun, sehat, dengan skor TEWL $\geq 4$	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TEWL (fosa antekubiti) (g/m<sup>2</sup>/h)</li> <li>- Hidrasi kulit (dahi) (AU)</li> <li>- Elastisitas kulit (lengan bawah) (AU)</li> <li>- Keriput kulit area <i>crow's feet</i> (AU, skor)</li> </ul> <p>Persepi melalui kuesioner</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- TEWL menurun secara signifikan pada kelompok tripeptida kolagen ikan dibandingkan kelompok plasebo</li> </ul> <p>Tidak ada perbedaan signifikan hidrasi, elastisitas, dan keriput kulit antara kelompok tripeptida kolagen ikan dan kelompok plasebo</p>