

Systematic Review

Efek Nutrasetikal Kolagen Terhadap Kesehatan Kulit

Dewa Julio Angga Purnama^{1*}, Ketut Widyani Astuti²

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
julioangga111@gmail.com

²Program Studi Farmasi, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam, Universitas Udayana,
ketutwidyani@unud.ac.id

*Penulis Korespondensi

Abstrak– Kolagen merupakan protein struktural yang banyak terdapat pada kulit terutama jaringan dermis. Penurunan produksi kolagen disebabkan oleh pembentukan kompleks matriks metaloproteinase (MMP) pengurai kolagen seiring bertambahnya usia. Suplementasi nutrasetikal dengan kolagen dipercaya dapat mengurangi efek buruk akibat penurunan sintesis kolagen karena faktor penuaan. Dalam tinjauan literatur sistematis ini disajikan manfaat konsumsi nutrasetikal kolagen terhadap kesehatan kulit. Penelusuran pustaka dilakukan menggunakan *search engine* seperti PubMed, Cochrane Library dan ScienceDirect pada Juli-Agustus 2023. Artikel yang digunakan berupa studi klinis dari 5 tahun terakhir. Studi klinis memenuhi syarat jika melaporkan setidaknya satu hubungan penggunaan suplemen kolagen terhadap subjek manusia. Hasilnya sebanyak 17 studi klinis dalam bentuk *randomised controlled trials* (RCTs) dan 1 studi dalam bentuk *clinical trial* dengan total 1.114 pasien memenuhi kriteria inklusi dan dibahas dalam artikel ini. Parameter yang dianalisis menggunakan *forest plot* adalah elastisitas kulit, hidrasi kulit, kerutan kulit dan TEWL. Kesimpulannya pemberian suplemen nutrasetikal kolagen per oral dapat meningkatkan elastisitas dan kelembaban kulit serta menurunkan kerutan dan TEWL. Mekanisme kerja kolagen peptida diduga dengan meningkatkan produksi kolagen dan menurunkan ekspresi MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 dan MMP-13. Inhibisi elastase dan peningkatan sintesis asam hialuronat bertanggungjawab terhadap aktivitas penurunan kerutan kulit dan hidrasi atau kelembaban kulit.

Kata Kunci– kolagen, nutrasetikal, penuaan kulit, suplemen kulit

1. PENDAHULUAN

Kulit merupakan organ terbesar tubuh yang berfungsi untuk melindungi tubuh dari rangsangan luar tubuh, homeostasis, mencegah hilangnya cairan dan elektrolit berlebih, pengaturan suhu tubuh, persepsi sentuhan dan sebagai pertahanan sistem imun [1]–[3]. Kulit terdiri dari bagian epidermis, dermis dan jaringan subkutan/hipodermis [1]. Bagian dermis tersusun dari kolagen, elastin dan asam hialuronat yang bekerja sinergis. Serat kolagen merupakan penyusun utama kulit dan berkontribusi terhadap daya ikat pada jaringan kulit. Elastin bertanggung jawab terhadap elastisitas dan ketahanan kulit, serta asam hialuronat bertanggung jawab terhadap turgor normal dermis dan kapasitas penahan air [1], [2], [4]. Penuaan kulit seperti organ lain, merupakan proses alami yang bersifat multifaktorial yang menyebabkan perubahan organ, jaringan dan sel seiring waktu [5]. Penuaan disebabkan oleh faktor penuaan internal dan pengaruh stressor dari luar yang menyebabkan perubahan seperti penipisan, kerutan, kekeringan, hiperkeratinisasi, penurunan produksi kolagen dan bahkan pigmentasi [1], [2], [6]–[8].

Faktor internal disebabkan oleh *reactive oxygen species* (ROS) sebagai produk sisa metabolisme seluler. ROS kemudian dapat merusak komponen sel seperti membran, enzim dan DNA sel [9]. Aktivasi berlebihan aktivitas sel juga dapat menyebabkan penuaan sel [2]. Sedangkan faktor eksternal disebabkan oleh faktor luar seperti rokok dan paparan sinar matahari secara terus menerus berakibat pada *UV-initiated photoaging* [2], [6], [10], [11]. Paparan sinar UV berlebihan juga dapat menstimulasi produksi fotokimia berlebihan ROS. Hal ini dapat menyebabkan inflamasi kulit, penurunan sistem imun, eritema dan pigmentasi [6], [11]. Seiring bertambahnya usia proliferasi sel akan berkurang yang berkontribusi pada penurunan struktur dan fungsi kulit [2]. Pada kulit dan jaringan kartilago, penuaan menyebabkan penurunan sintesis dan perubahan susunan proteoglikan dan kolagen [5], [6], [12]. Perubahan fisiologi kulit dapat berupa perubahan biokimia, permeabilitas, vaskularisasi, regulasi suhu, respon terhadap iritan, respon imun, kemampuan regenerasi, dan respon terhadap luka dan persepsi neurosensori serta perubahan dalam tingkat genom [2].

Kolagen adalah protein berserat yang memainkan peran penting dalam menjaga kekuatan kulit, terutama bagian dermis [1]. Protein struktural ini terdapat di jaringan ikat seperti kulit, tendon, kartilago dan tulang yang menyusun sampai 25-30% protein total pada mamalia dan menyusun sampai 95% organ kulit [4], [13]. Kolagen terdiri dari 3 polipeptida yang bernama rantai alpha, rantai alpha ini terdiri dari glisin, hidroksiprolin, prolin, dan alanin [1]. Kolagen memiliki komposisi asam amino yang unik. Gabungan molekul kolagen ini membentuk kolagen fibril dengan berikatan silang (tripel heliks) dengan konfigurasi (Gli-X-Y)_n dengan X dan Y biasanya prolin dan hidroksiprolin [14], [15]. Selanjutnya kolagen fibril ini bergabung untuk membentuk serat kolagen [1], [12]. Jenis kolagen yang paling banyak terdapat pada kulit adalah kolagen tipe I dan tipe III [1]. Sedangkan kolagen tipe II lebih banyak terdapat pada sendi. Kolagen yang tersedia secara komersial biasanya didapatkan dari sumber hewani seperti kulit babi, sisik ikan, tulang sapi dan ayam [9], [13]. Penurunan kolagen diketahui disebabkan oleh produksi matriks metaloproteinase yang menguraikan kolagen. Enzim ini meningkat seiring bertambahnya usia. Akibat penurunan kolagen dan glikosaminoglikan (GAG) integritas dermis menurun [2], [5], [16].

Saat ini, penuaan kulit dan suplemen kolagen banyak mendapatkan perhatian dikarenakan peningkatan standar kecantikan ditambah dengan semakin banyaknya penggunaan suplemen nutrasetikal dengan kandungan kolagen untuk kesehatan kulit [9]–[11], [17]. Penuaan kulit seperti organ tubuh lainnya memang tidak dapat dihindari. Penelitian-penelitian yang dilakukan dilakukan dengan tujuan menemukan cara mengurangi dan meminimalkan efek buruk yang disebabkan oleh penuaan kulit [2], [3], [15], [16]. Penurunan kolagen akibat usia dapat dikurangi dengan pemberian suplemen kolagen per oral karena memberikan efek sistemik yang lebih baik [12], [18]. Suplemen kolagen dapat meningkatkan produksi kolagen dermal tipe I dan III [19]. Dengan meningkatnya uji klinis terhadap efektivitas kolagen terhadap kesehatan kulit maka penulis bertujuan untuk merangkum hasil studi tersebut dalam sebuah tinjauan literatur sistematis berfokus terhadap efek kolagen pada elastisitas, hidrasi, kerutan dan *transepidermal water loss* (TEWL) kulit serta mekanisme kerjanya mengurangi penuaan kulit.

2. METODE

Penulis menggunakan panduan *flow diagram Preferred Reporting Items for Systematic Reviews & Meta-Analysis* (PRISMA) dari Haddaway *et al.* (2022) dan PRISMA 2020 *Checklist* dari Page *et al.* (2020) dalam penulisan tinjauan literatur sistematis ini [20], [21]. Untuk seleksi Pustaka dilakukan secara manual dengan melihat topik studi, metode yang digunakan dan hasilnya. Untuk manajemen pustaka yang telah diseleksi dan dikumpulkan, penulis menggunakan perangkat lunak Mendeley.

Strategi Pencarian Pustaka

Penulis mencari artikel penelitian di beberapa mesin pencari seperti PubMed, Cochrane Library, dan ScienceDirect. Kata kunci yang digunakan dalam pencarian artikel merupakan kombinasi dari kata kunci berikut: “*nutraceutical collagen*”, “*nutraceutical skin aging*”, “*nutraceutical collagen (AND) skin aging*” dan “*oral collagen (AND) skin aging*”. Bila memungkinkan penulis juga menggunakan *grey-literature* dalam penulisan review. Artikel yang diperoleh kemudian dikumpulkan dalam bentuk *soft file* dan data *cloud* dengan bantuan Mendeley yang selanjutnya diseleksi berdasarkan kriteria inklusi dan eksklusi.

Kriteria Inklusi dan Eksklusi

Artikel yang digunakan adalah artikel berbahasa Indonesia atau Inggris serta berasal dari sumber nasional atau internasional yang tersedia *full text*. Rentang waktu artikel penelitian yang digunakan adalah 5 tahun terakhir. Artikel penelitian yang dipilih harus menggunakan nutrasetikal kolagen/suplemen kolagen per oral sebagai intervensi utama dan manusia sebagai subjek uji serta setidaknya melaporkan setidaknya satu hubungan penggunaan suplemen kolagen terhadap subjek manusia. Jenis studi yang dapat digunakan dalam sistematik review ini adalah *Randomized Control Trials* (RCT); *Quasi-experimental study* seperti *Non-randomised control studies*, *Before-and-after study*, dan *Interrupted time series*; dan *Observational studies* seperti studi Kohort, *Case-control study* dan *Case series*. Artikel yang memenuhi kriteria inklusi kemudian di review abstraknya dan diskriming.

Ekstraksi Data

Data artikel yang terpilih diekstrak informasinya berupa: penulis utama, tahun publikasi, desain studi; informasi sampel seperti: jumlah pasien, jenis kelamin, usia, intervensi dan plasebo serta parameter luaran seperti elastisitas, hidrasi/kelembaban, kerutan kulit dan nilai *transepidermal water loss* (TEWL) serta parameter lain yang dibutuhkan. Data luaran ditampilkan dalam nilai Mean \pm standar deviasi (SD), sedangkan data diskrit ditampilkan dalam bentuk persen.

Analisa Statistik

Data statistik hasil ekstraksi dianalisa secara otomatis menggunakan *Software RevMan* (versi 5.4) dengan menggunakan *random-effect model* untuk menghitung SD dan *Standar Mean Difference*. Nilai *p-value* $<0,05$ mengindikasikan signifikan secara statistik. Tingkat heterogenitas ditentukan dengan Tes Hedge I^2 di tiap *forest plot* yang dihasilkan. Apabila nilai $I^2 \geq 50\%$, maka tingkat heterogen data tinggi. Hasil pengujian dilaporkan dalam *z-value* yang didukung inferensi rentang kepercayaan atau *confidence interval* (CI) 95%.

3. HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil Penelusuran dan Karakteristik Studi

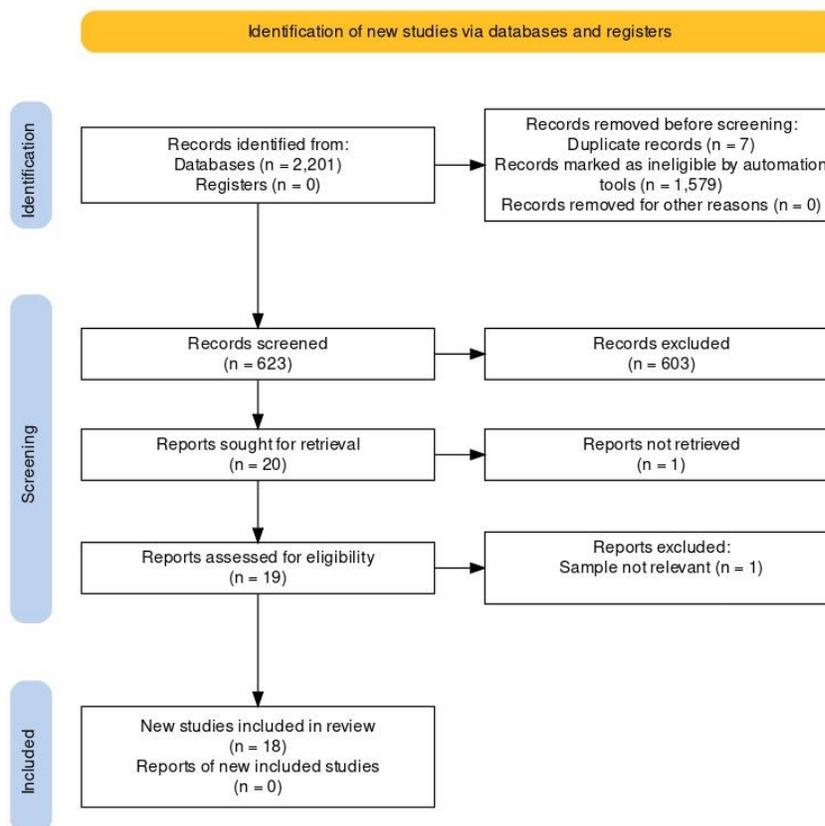
Penulis menemukan sebanyak 2.201 artikel dari *database* menggunakan mesin pencari PubMed, ScienceDirect dan Cochrane Library. Seleksi dilakukan dengan mengecek file duplikasi, judul, dan abstrak yang menyisakan sebanyak 20 artikel. Setelah dilakukan pemeriksaan menyeluruh terhadap 20 artikel, hanya 18 artikel yang lolos dan digunakan berdasarkan kriteria inklusi dalam artikel ini. Alur proses penelusuran literatur berdasarkan pedoman PRISMA ditunjukkan pada Gambar 1. Dari 18 artikel yang lolos seleksi, sebanyak 17 artikel merupakan RCT dan 1 artikel merupakan *clinical trial* dengan total jumlah pasien sebanyak 1.114 dengan intervensi suplemen kolagen per oral. Lama studi bervariasi di masing-masing studi dengan rentang 4 sampai 12 minggu. Karakteristik pasien, studi yang digunakan dan parameter hasil dapat dilihat pada Tabel 1.

Terdapat beberapa jenis kolagen yang digunakan sebagai intervensi utama uji klinis diantaranya: *collagen peptide* (CP), *hydrolyzed collagen* (HC), *collagen tripeptide* (CTP), *fermented collagen peptide* (FCP), dan *low-molecular weight collagen peptide* (LMW-CP) yang mana jenis kolagen ini mengandung 15% bentuk tripeptida [10]. Dilihat dari sumber kolagen yang digunakan, terdapat 11 artikel menggunakan kolagen dari ikan, 1 artikel berasal dari kulit sapi dan 1 artikel berasal dari tulang rawan sternum ayam. Sebanyak 5 artikel tidak menyatakan sumber kolagen yang digunakan. Saat ini banyak sumber kolagen yang digunakan berasal dari ikan seperti ikan Tilapia (*Oreochromis niloticus*) karena penggunaannya dikatakan memiliki dampak lingkungan yang lebih sedikit. Selain itu, kolagen yang berasal dari ikan memiliki kesamaan dengan kolagen pada manusia dan bioavailabilitas yang lebih baik pada dinding saluran cerna [4], [16], [22]. Pada studi oleh Himeno *et al.* (2022) kolagen peptida difermentasi dengan *Aspergillus sojae* sebagai suplemen nutrasetikal untuk kulit [15].

Pada studi Czajka *et al.* (2018) & Nomoto *et al.* (2020) kelompok intervensi kolagen dikombinasikan dengan multivitamin dan mineral namun kelompok plasebo tidak. Sedangkan pada Ito *et al.* (2018) intervensi kolagen ditambah dengan ornithine 400 mg dan vitamin C [1], [5], [17]. Diketahui konsumsi vitamin C dapat mengurangi kerutan kulit dan memperbaiki tekstur kulit [23], [24]. Sedangkan konsumsi L-ornithin diduga dapat meningkatkan produksi kolagen karena L-ornithin merupakan prekursor L-prolin yang menjadi salah satu komponen penyusun kolagen. Komponen penyusun kolagen yang juga meningkat adalah glisin yang diubah dari L-ornithin melalui jalur L-glutamat [25]. Studi lain dari Bolke *et al.* (2019), Campos *et al.* (2019), Laing *et al.* (2020), Sangsuwan & Asawanonda (2020), Zmitek *et al.* (2020) juga menambahkan vitamin C pada kelompok intervensi [7], [11], [12], [18], [19]. Pada Lin *et al.* (2020) selain ditambahkan dengan vitamin C, suplemen kolagen juga ditambahkan dengan Djulis (*Chenopodium formosanum*) yang memiliki manfaat sebagai antioksidan yang dapat melindungi kulit dari kerusakan akibat paparan sinar UV seperti UVB. Senyawa rutin dan asam klorogenat diduga sebagai senyawa bioaktif terhadap perlindungan kulit [8], [26], [27].

Beberapa parameter pengukuran yang dilakukan pada uji klinis diantaranya elastisitas, hidrasi kulit, kerutan dan TEWL. Elastisitas kulit pada uji klinis diukur menggunakan metode

Cutometer. Cutometer adalah alat pengukur elastisitas kulit secara *in vivo*. Alat ini bersifat non invasif dengan mengukur perubahan kulit secara vertikal ketika ditarik menggunakan vakum menuju probe. Dalamnya penetrasi diukur dengan metode optik menggunakan cahaya infra merah, *receiver* dan dua prisma yang berhadapan yang memproyeksikan sinar dari sumber ke *receiver*. Intensitas dari cahaya yang diproyeksikan ini tergantung dari kedalaman penetrasi kulit menuju probe [28], [29]. Pada pengukuran hidrasi kulit sebagian besar artikel menggunakan metode Corneometer. Metode ini bersifat non invasif, sensitif pada pengukuran kulit kering dan sangat kering dan memiliki rentang pembacaan yang luas dengan tingkat pengulangan interpersonal yang sangat baik [30]. Kerutan kulit diukur dengan metode yang bervariasi mulai dari instrumen seperti Visiometer sampai dengan pengukuran oleh ahli menggunakan *visual analogue scale* (VAS). Pada pengukuran TEWL di beberapa artikel menggunakan instrumen seperti Vapo-scan, vapometer, Tewameter TM300 dan DermaLab (TEWL probe) [1], [6], [11], [16].



Gambar 1. Alur seleksi pustaka berdasarkan panduan PRISMA

Analisis Statistik dan *Forest Plot*

Analisis statistik dan *forest plot* hanya dilakukan untuk parameter elastisitas kulit, hidrasi kulit, kerutan kulit dan nilai TEWL. Hal ini dikarenakan parameter tersebut merupakan parameter yang paling banyak terdapat pada artikel yang diulas. Beberapa data dalam bentuk Mean \pm SEM diubah menjadi Mean \pm SD agar dapat dianalisis secara statistik. Dari data yang telah diekstraksi sebelumnya berupa Mean \pm SD dari kelompok intervensi dan kelompok plasebo dihitung nilai *standardized mean difference* (SMD) dan bobot masing-masing studi.

Tabel 1. Karakteristik pasien dan studi yang digunakan

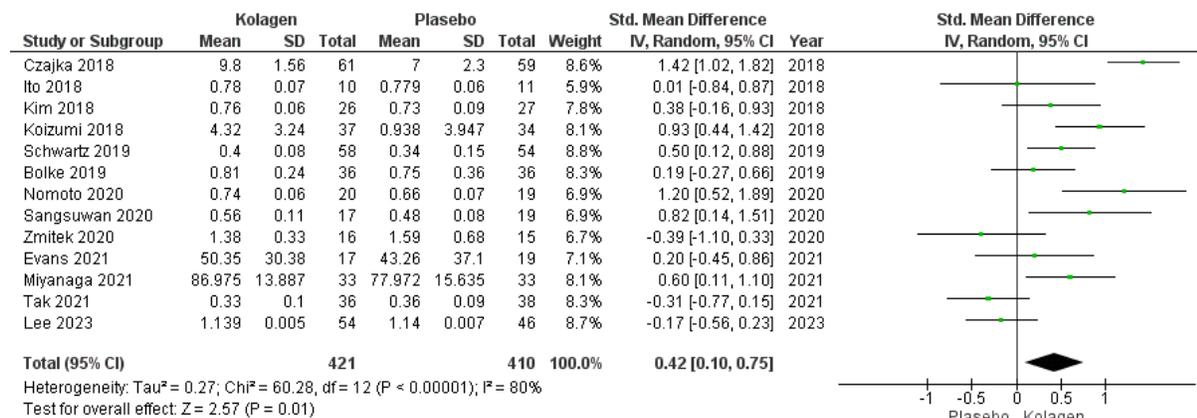
Penulis (Tahun)	Sampel (L/P)	Usia (Tahun)	Waktu (Minggu)	Intervensi (per oral)	Parameter Hasil
Czajka <i>et al.</i> (2018)	29/91	21-70	12	HC 4g (ikan)	Elastisitas kulit, biopsi & kuesioner persepsi diri
Ito <i>et al.</i> (2018)	17/4	31-48	8	CP 10g (ikan)	Elastisitas, kelembaban, TEWL, pH, <i>collagen score</i> , spot, keriput, pori, tekstur, <i>red areas</i> , <i>brown spots</i> , PGF & IGF-1
Kim <i>et al.</i> (2018)	0/53	40-60	12	LMW-CP 1g (ikan)	Hidrasi, kerutan, elastisitas kulit & kuesioner
Koizumi <i>et al.</i> (2018)	0/71	30-60	12	CP 3g (ikan)	Kerutan periorbital, kelembaban & elastisitas kulit
Bolke <i>et al.</i> (2019)	0/72	35-73	12, 16	CP 2,5g (kulit sapi)	Hidrasi, elastisitas, kekasaran tekstur, densitas kulit & kuesioner
Schwartz <i>et al.</i> (2019)	0/113	36-59	12	HC 0,3g (ayam)	Kekeringan kulit, eritema, VAS, TEWL, hidrasi permukaan kulit, elastisitas, <i>collagen content</i> , analisa fotografi kulit
Campos <i>et al.</i> (2019)	0/60	40-50	12	HC 10g	Kandungan air <i>stratum corneum</i> , viskoelastisitas, ekogenisitas & analisa fotografi kulit
Nomoto & Iizaka (2020)	12/27	>65	8	CP 10g	Hidrasi <i>stratum corneum</i> & elastisitas kulit
Laing <i>et al.</i> (2020)	0/60	40-70	12	kolagen oligopeptida 2,5g	Fragmentasi kolagen dermis & kuesioner subjektif
Sangsuwan & Asawanonda (2020)	0/36	50-60	4, 8	CP 5g (ikan)	Elastisitas kulit
Zmitek <i>et al.</i> (2020)	0/31	40-65	12	HC 4g (ikan)	Densitas dan ketebalan dermis, viskoelastisitas, hidrasi, TEWL, fotografi, kerutan, kehalusan kulit & evaluasi mikrorelief
Lin <i>et al.</i> (2020)	0/50	35-50	8	kolagen 5,5g (ikan)	Hidrasi, kecerahan, <i>Crow's feet</i> , tekstur, kerutan, pori, spot & kandungan kolagen kulit
Campos <i>et al.</i> (2021)	0/43	45-59	12	HC 0,5g (ikan)	Mikrorelief kulit, ekogenisitas dan ketebalan dermis, kerutan dan pori, karakteristik morfologi dan struktural kulit & kuesioner

Tabel 1. Karakteristik pasien dan studi yang digunakan (lanjutan)

Penulis (Tahun)	Sampel (L/P)	Usia (Tahun)	Waktu (Minggu)	Intervensi (per oral)	Parameter Hasil
Evans <i>et al.</i> (2021)	0/50	45-60	12	HC 10g (ikan)	Elastisitas dan kerutan kulit, VAS, kuesioner
Miyanaga <i>et al.</i> (2021)	0/97	35-50	12	CP 1g & 5g	Hidrasi, TEWL, elastisitas & ketebalan kulit
Tak <i>et al.</i> (2021)	0/74	40-60	12	CTP 1g (ikan)	Hidrasi, elastisitas & kerutan kulit
Himeno <i>et al.</i> (2022)	44	25-63	12	CP 5g & FCP 5g	Pigmentasi dan kemerahan kulit
Lee <i>et al.</i> (2023)	100	30-60	12	CP 1,65g (ikan)	Hidrasi, TEWL, deskuamasi, kerutan & elastisitas kulit

Singkatan : HC: *hydrolyzed collagen*; LMW: *low molecular weight*; CTP: *collagen tripeptide*; CP: *collagen peptide*; FCP: *fermented collagen peptide*; TEWL: *transepidermal water loss*; VAS: *visual analogue scale*.

Pada hasil uji elastisitas digunakan sebanyak 13 artikel, beberapa artikel lainnya tidak digunakan karena tidak dilakukan pengukuran atau data tidak memenuhi satuan yang dibutuhkan. Campos *et al.* (2019) tidak dapat diikutsertakan karena tidak menampilkan data dalam bentuk Mean \pm SD sehingga tidak dapat dibandingkan dan dianalisis. Sedangkan untuk Lin *et al.* (2020), Laing *et al.* (2020), Campos *et al.* (2021) & Himeno *et al.* (2022) elastisitas kulit tidak diukur. Pada studi Miyanaga *et al.* (2021) data elastisitas yang diambil adalah intervensi dengan dosis 5g dengan (6-mm probe) dengan lokasi pengukuran wajah, sedangkan pada Sangsuwan & Aswanonda (2020) data elastisitas digunakan hasil pengukuran di wajah (pipi kanan) [3], [19]. Dapat dilihat pada Gambar 2 efek total dari *forest plot* dengan nilai 0,42 (95% CI 0,10; 0,75) memiliki arti bahwa kelompok yang diberikan intervensi kolagen sebagai suplemen nutrasetikal dapat meningkatkan elastisitas kulit secara signifikan ($Z= 2,57$; $p\text{-value}= 0,01$). Nilai *heterogeneity* dari studi yang digunakan berada pada nilai 80% yang menandakan studi yang digunakan memiliki heterogenitas yang cukup besar dan reliabilitas yang baik. Bobot masing-masing studi tidak berbeda jauh yang berada pada rentang 5,9% s.d. 8,8%. Dari grafik dapat dilihat beberapa variasi hasil seperti Ito *et al.* (2018) menunjukkan bahwa kelompok yang diberikan intervensi kolagen dan tidak mendapatkan intervensi tidak memiliki perbedaan yang berarti. Dapat dilihat studi dari Kim *et al.* (2018), Bolke *et al.* (2019) dan Evans *et al.* (2021) memiliki kecenderungan efek menguntungkan pada kelompok intervensi namun secara statistik tidak signifikan. Hal ini berbanding terbalik dengan studi dari Zmitek *et al.* (2020) dan Tak (2021) yang menunjukkan bahwa secara tidak signifikan kelompok kontrol memiliki nilai elastisitas kulit yang lebih baik. Beberapa studi juga memiliki hasil bahwa intervensi kolagen dapat meningkatkan elastisitas kulit secara signifikan [3], [5], [6], [13], [16], [17], [19]. Studi dari Czajka *et al.* (2018) & Nomoto *et al.* (2020) dengan kombinasi multivitamin dan mineral menunjukkan peningkatan elastisitas yang lebih baik dibandingkan studi yang hanya menambahkan vitamin C pada kelompok intervensi.

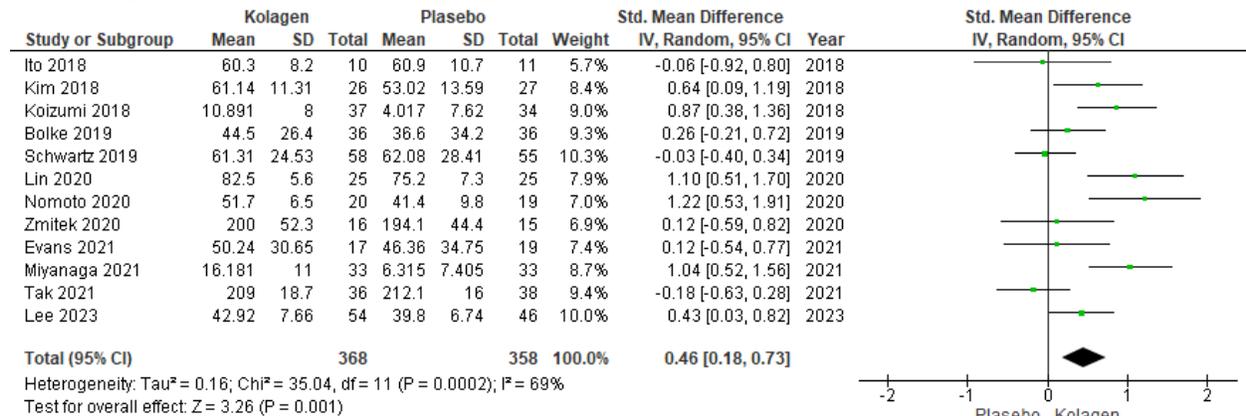


Gambar 2. Forest plot studi dengan hasil uji elastisitas

Beberapa artikel juga tidak digunakan pada analisa hidrasi kulit diantaranya Czajka *et al.* (2018), Laing *et al.* (2020), Sangsuwan & Asawanonda (2020), Campos *et al.* (2021) & Himeno *et al.* (2022) karena tidak mengukur hidrasi kulit sebagai parameter pengukuran. Sedangkan studi Campos, *et al.* (2019) tidak menyatakan data dalam bentuk Mean ± SD sehingga data tidak dapat dibandingkan dan dianalisis. Data hidrasi kulit dari studi Lin *et al.* (2020) dan Nomoto *et al.* (2020) menggunakan data intervensi selama 8 minggu. Sedangkan data lainnya menggunakan data intervensi selama 12 minggu. Dapat dilihat pada Gambar 3 efek total dari *forest plot* dengan nilai 0,46 (95% CI 0,18; 0,73) memiliki arti bahwa kelompok yang diberikan intervensi kolagen sebagai suplemen nutrasetikal dapat meningkatkan hidrasi kulit secara signifikan (Z=3,26; p-value= 0,001). Nilai *heterogeneity* dari studi yang digunakan berada pada nilai 69% yang menandakan studi yang digunakan memiliki heterogenitas substansial dan reliabilitas yang baik. Bobot masing-masing studi tidak berbeda jauh yang berada pada rentang 5,7% s.d. 10,3%. Sebanyak 6 studi menunjukkan kelompok yang diberikan intervensi kolagen dapat meningkatkan hidrasi kulit secara signifikan [3], [8], [10], [13], [16], [17]. Sedangkan dilihat dari studi Ito *et al.* (2018), Schwartz *et al.* (2019) dan Tak, *et al.* (2021) kelompok kontrol memiliki hidrasi kulit yang lebih baik dari kelompok intervensi walaupun tidak signifikan [1], [6], [14].

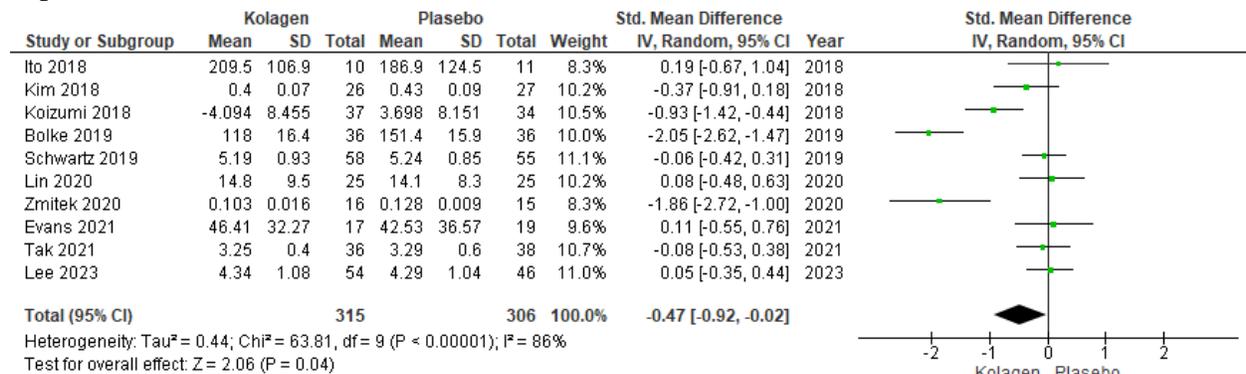
Pada analisa kerutan kulit beberapa studi seperti Campos, *et al.* (2019) & Campos, *et al.* (2021) tidak menampilkan data kerutan dalam bentuk Mean ± SD sehingga data tidak dapat dibandingkan dan dianalisis. Sedangkan Czajka, *et al.* (2018), Nomoto, *et al.* (2020), Laing, *et al.* (2020), Sangsuwan & Asawanonda (2020), Miyanaga, *et al.* (2021) & Himeno, *et al.* (2022) tidak mengukur kerutan kulit sebagai parameter hasil. Pada studi Kim *et al.* (2018) dan Koizumi *et al.* (2018) digunakan data kekasaran kulit (R1) untuk analisis. Lin *et al.* (2020) menggunakan data intervensi selama 8 minggu. Pada Gambar 4 efek total dari *forest plot* dengan nilai -0,47 (95% CI -0,92; -0,02) memiliki arti bahwa kelompok yang diberikan intervensi kolagen dapat menurunkan kerutan kulit secara signifikan (Z=2,06; p-value= 0,04). Nilai *heterogeneity* dari studi yang digunakan berada pada nilai 86% menandakan heterogenitas cukup besar. Tingginya nilai I² menyebabkan nilai p-value menjadi lebih besar. Studi yang digunakan memiliki bobot masing-masing berada pada rentang 8,3% s.d. 11,1%. Hanya terdapat 3 studi yang menyatakan

kelompok intervensi dapat mengurangi kerutan pada kulit, sedangkan 7 studi lainnya memiliki hasil yang tidak signifikan.



Gambar 3. Forest plot studi dengan hasil uji hidrasi kulit

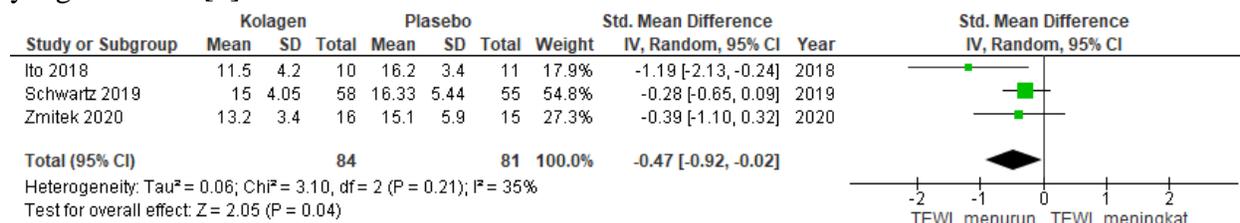
Hanya 3 studi yang digunakan pada analisa luaran TEWL pada kelompok intervensi dan plasebo. Pada Lee *et al.* (2023) diukur nilai TEWL namun dengan hasil perbedaan tidak signifikan secara statistik (data tidak ditampilkan pada studi). Sedangkan pada studi Miyanaga *et al.* (2021) data tidak ditampilkan dalam Mean ± SD sehingga tidak dapat dianalisis secara statistik. Dari Gambar 5 dapat dilihat efek total *forest plot* dengan nilai -0,47 (95% CI -0,92; -0,02) memiliki arti bahwa kelompok yang diberikan intervensi kolagen dapat menurunkan kerutan kulit secara signifikan (Z=2,05; p-value= 0,04). Nilai *heterogeneity* dari studi yang digunakan berada pada nilai 35% menandakan heterogenitas kurang penting serta variasi data kurang beragam. Ketiga studi yang digunakan memiliki bobot masing-masing 17,9%; 54,8% dan 27,3%. Terfokusnya bobot studi hanya pada 1 artikel ini yang menyebabkan variasi data yang rendah. Hanya studi dari Ito *et al.* (2018) yang memiliki hasil signifikan kelompok intervensi dapat menurunkan nilai TEWL.



Gambar 4. Forest plot studi dengan hasil uji kerutan kulit

Pada studi Campos *et al.* (2019) suplemen kolagen per oral dengan vitamin dapat meningkatkan hidrasi kulit, viskoelastisitas dan ekogenisitas kulit secara signifikan dibandingkan dengan plasebo selama 90 hari intervensi. Sedangkan kerutan kulit pada bagian frontal dan pori pada sekitar mulut membaik setelah intervensi selama 90 hari. Pada studi ini terdapat beberapa batasan seperti data yang tidak ditampilkan, kombinasi intervensi berupa topikal dan oral

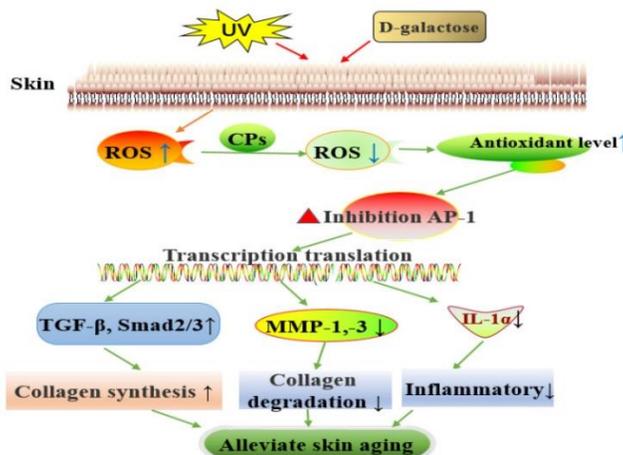
memiliki komposisi yang tidak diketahui. Serta kelompok pembawa sebagai kelompok kontrol yang tidak ada [7].



Gambar 5. Forest plot studi dengan hasil uji TEWL

Mekanisme Kerja Kolagen Mengurangi Penuaan Kulit

Paparan sinar UV merupakan penyebab penuaan kulit sebagai faktor eksternal. Beberapa jenis sinar UV seperti: UVA (320-400 nm), memasuki dermis yang dalam; UVB (290-320 nm), memiliki energi yang lebih kuat biasanya hanya diabsorpsi di epidermis terutama di melanosit dan keratinosit [31]. Mekanisme kerja kolagen peptida dalam mengurangi penuaan kulit akibat paparan sinar UV dan D-galaktosa dengan menurunkan level oksidasi kulit, menghambat ekspresi faktor transkripsi kunci untuk AP-1 (c-Jun dan c-Fos), mengaktifkan jalur pensinyalan TGF- β untuk meningkatkan sintesis kolagen, menghambat ekspresi (matriks metalloproteinase (MMP)-1 dan MMP-3) menyebabkan degradasi kolagen dan inflamasi kulit menurun (Gambar 6) [32]. Pada mencit pemberian *Low Molecular Weight-Collagen Peptide* (LMW-CP) yang diderivatisasi dari ikan dapat meningkatkan *recovery* serat kolagen dan serat elastis pada kulit dari penurunan kolagen dan serat elastis yang abnormal akibat paparan UVB. Pemberian terapi ini berakibat pada penurunan produksi kolagenase MMP-3 dan MMP-13 dan penurunan aktivitas gelatinase (MMP-2 dan MMP-9) yang menghambat degradasi kolagen dermal [10], [33].



Gambar 6. Mekanisme kerja kolagen peptida mengurangi penuaan kulit

Sumber: Cao *et al.* (2022)

Pada mencit kolagen peptida dapat menurunkan TEWL, jumlah hialuronidase-1, tumor nekrosis faktor-alfa, dan interleukin-6 secara signifikan sambil meningkatkan kandungan air serta jumlah *hyaluronan synthase-2*. Hal ini yang diduga menyebabkan kolagen peptida dapat menghidrasi kulit [34]. Pada sel HDF, efek *anti aging* kolagen peptida topikal berupa peningkatan ekspresi gen *Collagen 1* dan penurunan ekspresi MMP-1, MMP-3 dan MMP-9.

ELISA dari PIP1 dan MMP-1 dari sel HDF yang terpapar sinar matahari menunjukkan peningkatan PIP dimana MMP-1 menurun pada pemberian kolagen. Inhibisi elastase oleh kolagen peptida juga diduga sebagai mekanisme kerjanya menurunkan kerutan. Kolagen peptida juga dapat meningkatkan proliferasi sel pada fibroblas dermal serta meningkatkan sintesis asam hialuronat dan meningkatkan migrasi sel [35].

Manfaat Lain Kolagen Terhadap Kulit

Suplementasi kolagen juga memiliki efek menguntungkan lain pada kulit seperti mengurangi spot, pigmentasi, kemerahan, pori, ketebalan, fragmentasi kolagen dermis dan meningkatkan kecerahan kulit. Kemerahan diukur sebagai jumlah spot dan luas area. Kemerahan dan pigmentasi pada kulit disebabkan oleh paparan sinar matahari. Berdasarkan studi Himeno *et al.* (2022) kolagen peptida memiliki efek yang lebih baik dalam mengurangi kemerahan kulit dan pigmentasi lebih cepat dibanding kolagen peptida yang difermentasi (FCP), sedangkan pada Ito *et al.* (2018) kolagen peptida dapat menurunkan kemerahan pada kulit [1], [15]. Namun dikarenakan studi yang dilakukan memiliki ukuran sampel yang kecil disamping banyak faktor yang dapat berkontribusi terhadap kemerahan kulit seperti faktor metabolisme dan usia atau faktor luar seperti gaya hidup (paparan UV, suhu dingin, penggunaan tabir surya, sauna, dan obat-obatan antihipertensi) maka studi lanjutan diperlukan. Mekanisme kerja kolagen peptida dalam mengurangi kemerahan dan pigmentasi masih belum jelas [15].

Penurunan ukuran pori juga dapat diamati pada konsumsi kolagen pada minggu ke 4 dan 8 sebesar 14,4% dan 10,4%. Sedangkan spot berkurang sebesar 8,5% dan 9,9% pada minggu ke 4 dan 8 [8]. Kombinasi kolagen dengan vitamin dapat menurunkan pori dan kerutan di samping meningkatkan elastisitas dan densitas dermis secara progresif [9]. Pada Ito *et al.* (2018) penurunan ukuran pori dan spot tidak signifikan pada kelompok uji dan kontrol [1]. Peningkatan pembentukan fibril kolagen dan reparasi menyebabkan penurunan penuaan dan proses *fotoaging* serta peningkatan densitas dermis. Penebalan dermis ini berkorelasi dengan homeostasis dan hidrasi kulit [9]. Namun pada Miyanaga *et al.* (2021) hasil pengukuran tidak signifikan pada kedua kelompok [3]. Peningkatan kecerahan kulit diamati setelah intervensi 4 dan 8 minggu adalah sebesar 4,2% dan 5,4% [8]. Pada fragmentasi kolagen dermis, kolagen seiring waktu akan semakin terfragmentasi yang ditandai dengan serat yang tidak terorganisir dan akumulasi kolagen yang terfragmentasi. Pada studi Laing *et al.* intervensi kolagen meningkatkan derajat fragmentasi kolagen pada hari ke 85 [18].

4. KESIMPULAN

Kesimpulannya pemberian suplemen nutrasetikal kolagen per oral dapat meningkatkan elastisitas dan kelembaban kulit serta menurunkan kerutan dan hilangnya air dari kulit (TEWL). Mekanisme kerja kolagen peptida diduga dengan meningkatkan produksi kolagen dan menurunkan ekspresi MMP-1, MMP-2, MMP-3, MMP-9 dan MMP-13. Inhibisi elastase dan peningkatan sintesis asam hialuronat bertanggungjawab terhadap aktivitas penurunan kerutan kulit dan hidrasi atau kelembaban kulit.

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan terima kasih disampaikan kepada dosen pembimbing dan panitia WSNF 2023 yang memberikan saran dan masukan pada penulisan serta segenap pihak Universitas Udayana, Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi, Kementerian Pendidikan dan Kebudayaan RI yang membantu publikasi tinjauan literatur sistematis ini.

DAFTAR PUSTAKA

- [1] N. Ito, S. Seki, and F. Ueda, “Effects of Composite Supplement Containing Collagen Peptide and Ornithine on Skin Conditions and Plasma IGF-1 Levels—A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial,” *Mar Drugs*, vol. 16, no. 12, Dec. 2018, doi: 10.3390/MD16120482.
- [2] M. A. Farage, K. W. Miller, and H. I. Maibach, “Degenerative Change in Aging Skin,” in *Textbook of Aging Skin*, M. A. Farage, K. W. Miller, and H. I. Maibach, Eds., 2nd ed. Springer Nature, 2017, pp. 15–30.
- [3] M. Miyanaga, T. Uchiyama, A. Motoyama, N. Ochiai, O. Ueda, and M. Ogo, “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,” *Skin Pharmacol Physiol*, vol. 34, no. 3, pp. 115–127, Apr. 2021, doi: 10.1159/000513988.
- [4] M. Evans, E. D. Lewis, N. Zakaria, T. Pelipyagina, and N. Guthrie, “A randomized, triple-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy of a freshwater marine collagen on skin wrinkles and elasticity,” *J Cosmet Dermatol*, vol. 20, no. 3, p. 825, Mar. 2021, doi: 10.1111/JOCD.13676.
- [5] A. Czajka *et al.*, “Daily oral supplementation with collagen peptides combined with vitamins and other bioactive compounds improves skin elasticity and has a beneficial effect on joint and general wellbeing,” *Nutrition Research*, vol. 57, pp. 97–108, Sep. 2018, doi: 10.1016/J.NUTRES.2018.06.001.
- [6] S. R. Schwartz *et al.*, “Novel Hydrolyzed Chicken Sternal Cartilage Extract Improves Facial Epidermis and Connective Tissue in Healthy Adult Females: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial,” *Alternative Therapies*, vol. 25, no. 5, pp. 12–29, 2019.
- [7] P. M. B. G. Maia Campos, M. O. Melo, and F. C. Siqueira César, “Topical application and oral supplementation of peptides in the improvement of skin viscoelasticity and density,” *J Cosmet Dermatol*, vol. 18, no. 6, pp. 1693–1699, Dec. 2019, doi: 10.1111/JOCD.12893.
- [8] P. Lin *et al.*, “Collagen formula with Djulis for improvement of skin hydration, brightness, texture, crow’s feet, and collagen content: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial,” *J Cosmet Dermatol*, vol. 20, no. 1, pp. 188–194, Jan. 2020, doi: 10.1111/JOCD.13500.
- [9] P. M. B. G. Maia Campos, R. S. B. Franco, L. Kakuda, G. F. Cadioli, G. M. D. Costa, and E. Bouvret, “Oral Supplementation with Hydrolyzed Fish Cartilage Improves the Morphological and Structural Characteristics of the Skin: A Double-Blind, Placebo-

- Controlled Clinical Study,” *Molecules*, vol. 26, no. 16, Aug. 2021, doi: 10.3390/MOLECULES26164880.
- [10] D. U. Kim, H. C. Chung, J. Choi, Y. Sakai, and B. Y. Lee, “Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study,” *Nutrients*, vol. 10, no. 7, pp. 1–13, Jun. 2018, doi: 10.3390/NU10070826.
- [11] K. Žmitek, J. Žmitek, M. Rogl Butina, and T. Pogačnik, “Effects of a Combination of Water-Soluble Coenzyme Q10 and Collagen on Skin Parameters and Condition: Results of a Randomised, Placebo-Controlled, Double-Blind Study,” *Nutrients*, vol. 12, no. 618, pp. 1–13, 2020, doi: 10.3390/nu12030618.
- [12] L. Bolke, G. Schlippe, J. Gerß, and W. Voss, “A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study,” *Nutrients*, vol. 11, pp. 1–14, 2019, doi: 10.3390/nu11102494.
- [13] S. Koizumi *et al.*, “Ingestion of a collagen peptide containing high concentrations of prolyl-hydroxyproline and hydroxyprolyl-glycine reduces advanced glycation end products levels in the skin and subcutaneous blood vessel walls: a randomized, double-blind, placebo-controlled study,” *Biosci Biotechnol Biochem*, May 2023, doi: 10.1093/BBB/ZBAD065.
- [14] Y. J. Tak *et al.*, “Effect of Collagen Tripeptide and Adjusting for Climate Change on Skin Hydration in Middle-Aged Women: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial,” *Front Med (Lausanne)*, vol. 7, p. 608903, Jan. 2021, doi: 10.3389/FMED.2020.608903/BIBTEX.
- [15] A. Himeno, M. Tsujikami, S. Koizumi, T. Watanabe, and M. Igase, “Effect of Reducing Pigmentation by Collagen Peptide Intake: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study,” *Dermatol Ther (Heidelb)*, vol. 12, no. 7, pp. 1577–1587, Jul. 2022, doi: 10.1007/s13555-022-00748-4.
- [16] M. Lee, E. Kim, H. Ahn, S. Son, and H. Lee, “Oral intake of collagen peptide NS improves hydration, elasticity, desquamation, and wrinkling in human skin: a randomized, double-blinded, placebo-controlled study,” *Food Funct*, vol. 14, no. 7, pp. 3196–3207, Apr. 2023, doi: 10.1039/D2FO02958H.
- [17] T. Nomoto and S. Iizaka, “Effect of an Oral Nutrition Supplement Containing Collagen Peptides on Stratum Corneum Hydration and Skin Elasticity in Hospitalized Older Adults: A Multicenter Open-label Randomized Controlled Study,” *Adv Skin Wound Care*, vol. 33, no. 4, p. 186, Apr. 2020, doi: 10.1097/01.ASW.0000655492.40898.55.
- [18] S. Laing, S. Bielfeldt, C. Ehrenberg, and K. P. Wilhelm, “A Dermonutrient Containing Special Collagen Peptides Improves Skin Structure and Function: A Randomized, Placebo-Controlled, Triple-Blind Trial Using Confocal Laser Scanning Microscopy on the Cosmetic Effects and Tolerance of a Drinkable Collagen Supplement,” *J Med Food*, vol. 23, no. 2, pp. 147–152, Feb. 2020, doi: 10.1089/JMF.2019.0197.

- [19] W. Sangsuwan and P. Asawanonda, “Four-weeks daily intake of oral collagen hydrolysate results in improved skin elasticity, especially in sun-exposed areas: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial,” *Journal of Dermatological Treatment*, vol. 32, no. 8, pp. 991–996, 2020, doi: 10.1080/09546634.2020.1725412.
- [20] N. Haddaway, M. Page, C. Pritchard, and L. McGuinness, “PRISMA2020: An R package and Shiny app for producing PRISMA 2020-compliant flow diagrams, with interactivity for optimised digital transparency and Open Synthesis Campbell Systematic Reviews, 18, e1230.”
- [21] M. J. Page *et al.*, “The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews,” *BMJ*, vol. 372, Mar. 2021, doi: 10.1136/BMJ.N71.
- [22] Y. S. Lim, Y. J. Ok, S. Y. Hwang, J. Y. Kwak, and S. Yoon, “Marine Collagen as A Promising Biomaterial for Biomedical Applications,” *Mar Drugs*, vol. 17, no. 8, Aug. 2019, doi: 10.3390/MD17080467.
- [23] B. H. B. Machado, J. Frame, J. Zhang, and M. Najlah, “Comparative Study on the Outcome of Periorbital Wrinkles Treated with Laser-Assisted Delivery of Vitamin C or Vitamin C Plus Growth Factors: A Randomized, Double-blind, Clinical Trial,” *Aesthetic Plast Surg*, vol. 45, no. 3, pp. 1020–1032, Jun. 2021, doi: 10.1007/S00266-020-02035-Z.
- [24] U. L. Raj, G. Sharma, S. Dang, S. Gupta, and R. Gabrani, “Impact of Dietary Supplements on Skin Aging,” in *Textbook of Aging Skin*, M. A. Farage, K. W. Miller, and H. I. Maibach, Eds., 2nd ed. Springer Nature, 2017, pp. 579–591.
- [25] D. Harada, S. Nagamachi, K. Aso, K. Ikeda, Y. Takahashi, and M. Furuse, “Oral administration of L-ornithine increases the content of both collagen constituting amino acids and polyamines in mouse skin,” *Biochem Biophys Res Commun*, vol. 512, no. 4, pp. 712–715, May 2019, doi: 10.1016/j.bbrc.2019.03.147.
- [26] Y. H. Hong, Y. L. Huang, Y. C. Liu, and P. J. Tsai, “Djulis (*Chenopodium formosanum* Koidz.) Water Extract and Its Bioactive Components Ameliorate Dermal Damage in UVB-Irradiated Skin Models,” *Biomed Res Int*, vol. 2016, 2016, doi: 10.1155/2016/7368797.
- [27] C. C. Chu, S. Y. Chen, C. C. Chyau, S. C. Wang, H. L. Chu, and P. Der Duh, “Djulis (*Chenopodium formosanum*) and Its Bioactive Compounds Protect Human Lung Epithelial A549 Cells from Oxidative Injury Induced by Particulate Matter via Nrf2 Signaling Pathway,” *Molecules*, vol. 27, no. 1, Jan. 2022, doi: 10.3390/molecules27010253.
- [28] N. Krueger and S. Luebberding, “Age-Related Changes in Skin Mechanical Properties,” in *Textbook of Aging Skin*, M. A. Farage, K. W. Miller, and H. I. Maibach, Eds., 2nd ed. Springer Nature, 2017, pp. 309–317.
- [29] H. Dobrev, “Study of human skin mechanical properties by mean of Cutometer,” *Folia Med (Plovdiv)*, vol. 44, no. 3, pp. 5–10, 2002.
- [30] P. Clarys, R. Clijsen, J. Taeymans, and A. O. Barel, “Hydration measurements of the stratum corneum: Comparison between the capacitance method (digital version of the

- Corneometer CM 825®) and the impedance method (Skicon-200EX®),” *Skin Research and Technology*, vol. 18, no. 3, pp. 316–323, Aug. 2011, doi: 10.1111/j.1600-0846.2011.00573.x.
- [31] C. Wiegand, C. Raschke, and P. Elsner, “Skin Aging: A Brief Summary of Characteristic Changes,” in *Textbook of Aging Skin*, M. Farage, K. Miller, and H. Maibach, Eds., 2nd ed. Springer Nature, 2017, pp. 55–65.
- [32] C. Cao, Z. Xiao, H. Tong, Y. Liu, Y. Wu, and C. Ge, “Oral Intake of Chicken Bone Collagen Peptides Anti-Skin Aging in Mice by Regulating Collagen Degradation and Synthesis, Inhibiting Inflammation and Activating Lysosomes,” *Nutrients*, vol. 14, no. 8, Apr. 2022, doi: 10.3390/NU14081622.
- [33] L. G. N. de Almeida *et al.*, “Matrix Metalloproteinases: From Molecular Mechanisms to Physiology, Pathophysiology, and Pharmacology,” *Pharmacol Rev*, vol. 74, no. 3, pp. 712–768, Jul. 2022, doi: 10.1124/PHARMREV.121.000349.
- [34] S. Kim, J. W. Park, Y. Yeon, J. Y. Han, and E. Kim, “Influence of exposure to summer environments on skin properties,” *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, vol. 33, no. 11, pp. 2192–2196, Nov. 2019, doi: 10.1111/jdv.15745.
- [35] Y. I. Lee *et al.*, “Effect of a Topical Collagen Tripeptide on Antiaging and Inhibition of Glycation of the Skin: A Pilot Study,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 3, Feb. 2022, doi: 10.3390/ijms23031101.