

# Kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih istraživanja o terapiji bora

---

**Bogić, Jure**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split, School of Medicine / Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:942477>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-04**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**JURE BOGIĆ**

**KVALITETA SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH**  
**ISTRAŽIVANJA O TERAPIJI BORA**

**DIPLOMSKI RAD**

**AKADEMSKA GODINA:**

**2021./2022.**

**MENTOR:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2022.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**JURE BOGIĆ**

**KVALITETA SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH  
ISTRAŽIVANJA O TERAPIJI BORA**

**DIPLOMSKI RAD**

**AKADEMSKA GODINA:**

**2021./2022.**

**MENTOR:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2022.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

DIPLOMSKI RAD

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet  
Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija  
Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 74. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 21. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 14. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag.pharm.

### KVALITETA SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH ISTRAŽIVANJA O TERAPIJI BORA

Jure Bogić, broj indeksa: 210

#### Sažetak

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja koja ispituju učinkovitost proizvoda u terapiji bora.

**Materijal i metode:** Obavljena je PubMed pretraga svih randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja na temu bora objavljenih između 2017. i 2022. godine. Sažetci su pretraživani koristeći ključnu riječ „wrinkles“, a uključeni su svi kojima je bio dostupan sažetak te su bili na engleskom jeziku. Pretraživanje je obavljeno u kolovozu 2022. Kako bi se ocijenila kvaliteta sažetaka uključenih ispitivanja korišten je CONSORT alat koji sadrži sedamnaest stavki.

**Rezultati:** PubMed pretraga rezultirala je sa 350 sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja, od kojih je izuteto 58. Medijan ukupnog zbroja svih stavki CONSORT liste bio je 7 ( interval pouzdanosti 6-7) za ukupni promatrani period. Najveća zabilježena vrijednost bila je 12 od ukupno 17 stavki koje bi prema CONSORT-u sažetak trebao sadržavati. Ni jedan sažetak nije imao svih 17 stavki navedenih u sažetku te podatke o financiranju istraživanja. Najmanje su dostupne informacije o financiranju, randomizaciji i podaci o ispitanicima.

**Zaključak:** Kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja o terapiji bora je niska.

**Ključne riječi:** koža, starenje kože, fotostarenje, bore, randomizirano kontrolirano istraživanje

**Rad sadrži:** 38 stranica, 2 slike, 3 tablice i 38 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

#### Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Doris Rušić, predsjednica
2. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, član
3. doc. dr. sc. Josipa Bukić, član - mentor

**Datum obrane:** 14. rujna 2022.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen u Knjižnici Medicinskog fakulteta Split,  
Šoltanska 2**

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 74 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 21 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 14.  
**Mentor:** Asst. Prof. Josipa Bukić, MPharm, PhD

### THE REPORTING QUALITY OF ABSTRACTS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS ON WRINKLES

Jure Bogić, indeks number: 210

#### Summary

**Objectives:** To analyze the quality of abstracts of randomized controlled trials on wrinkles available on PubMed using the CONSORT checklist.

**Material and methods:** A PubMed search of all randomized controlled clinical trials on wrinkles published between 2017 and 2022 was performed. Abstracts were searched using the term „wrinkles“. Criteria of inclusion was available abstract and english language. The search was performed in August 2022. In order to evaluate the quality of the abstracts of the included trials, the CONSORT checklist containing seventeen items was used.

**Results:** A PubMed search resulted in 350 abstracts of randomized controlled clinical trails, of which 58 were excluded. The median of the total sum of items from the CONSORT checklist was 7 ( confidence interval 6-7) for the entire observed period. The highest recorded value was 12 items out of a total of 17 that, according to CONSORT checklist, an abstract should contain. Not a single abstract had all of the 17 items listed in the abstract and data on the research funding. The least available information is about research funding, randomization and data on research participants.

**Conclusion:** The quality of abstracts of randomized controlled trials on wrinkles is low-

**Key words:** skin, skin aging, photoaging, wrinkles, randomized controlled trials

**Thesis contains:** 38 pages, 2 figures, 3 tables and 38 references

**Original in:** Croatian

#### Defense comittee:

1. Asst. Prof. Doris Rušić, MPharm, PhD, chair person
2. Asst. Prof. Ana Šešelja Perišin, MPharm, PhD, member
3. Asst. Prof. Josipa Bukić, MPharm, PhD, member - supervisor

**Defense date:** September 14, 2022

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in Library of School of Medicine Split,  
Šoltanska 2.**

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Koža.....	2
1.2. Starenje kože.....	3
1.3. Prevencija i terapija starenja kože .....	5
1.3.1. Zaštita od sunca .....	6
1.3.2. Botulinum toxin.....	6
1.3.3. Kozmetički pripravci.....	7
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	10
3. MATERIJAL I METODE.....	12
4. REZULTATI.....	15
5. RASPRAVA.....	18
6. ZAKLJUČCI .....	21
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	23
8. SAŽETAK.....	27
9. SUMMARY .....	29
10. ŽIVOTOPIS .....	31

## **Zahvala**

*Ovim putem želim zahvaliti svojoj mentorici, doc. dr. sc. Josipi Bukić,*

*na šest predivnih godina znanja, podrške i smijeha.*

*Bez nje ovaj diplomski rad nikada ne bi postojao.*

*Nadalje, želim zahvaliti doc. dr. sc. Doris Rušić i doc. dr. sc. Ani Šešelji Perišin*

*koje su uz mentoricu bile svijetle točke mog studiranja*

*i koje su olakšale neke teške trenutke.*

*Također, želim zahvaliti trima predivnim ženama*

*bez kojih svoj život ne mogu zamisliti.*

*To su moja majka, baka Mara i baka Ljilja.*

*Hvala na beskrajnoj ljubavi!*

*Za kraj, hvala kolegici Doris Todorović*

*na motivaciji i pomoći kada je god to bilo potrebno.*

## **1. UVOD**



## 1.1. Koža

Koža je najveći organ u tijelu i prekriva cijelu vanjsku površinu tijela. Sastoji se od tri sloja: epidermisa, dermisa i hipodermisa, od kojih se sva tri značajno razlikuju po svojoj anatomiji i funkciji (1). Najvažnija funkcija kože je stvaranje barijere između unutrašnjosti i okoline organizma. Ta barijera sprječava invaziju patogena i brani od mehaničkih i kemijskih utjecaja, infekcija, elektromagnetskog zračenja te nereguliranog gubitka vode i otopljenih tvari (2). Osim zaštite, koža je zadužena za: osjete (sadrži receptore za bol, temperaturu, pritisak i dodir), termoregulaciju (kosa i znojne žlijezde pomažu u regulaciji tjelesne temperature s ciljem održavanja homeostaze) i metabolizam (masno tkivo u hipodermisu ključno je za proizvodnju vitamina D i skladištenje lipida) (3).

Prvi i vanjski sloj kože naziva se epidermis. Sastoji se od višeslojnog pločastog epitela koji se kontinuirano obnavlja. Njegova glavna funkcija je zaštita kože od potencijalno opasnih prijetnji iz okoliša. Pruža fizičku, kemijsku, adaptivnu imunološku i biokemijsku barijeru koja uključuje antimikrobnu i urođenu imunost.

Bazalni sloj (ili *stratum basale*) najdublji je i najbliži dermisu. Mitotički je aktivan i sadrži melanocyte, jedan red keratinocita i matične stanice. Trnasti sloj (ili *stratum spinosum*) zahvaća veći dio epidermisa i sadrži nekoliko slojeva stanica povezanih desmosomima koji omogućuju stanicama da ostanu čvrsto vezane jedna za drugu. Zrnati sloj (ili *stratum granulosum*) sadrži nekoliko slojeva stanica koje su bogate granulama, ispunjenim lipidima. U ovom sloju stanice odumiru i gube svoje jezgre udaljavajući se od hranjivih tvari smještenim u dubljim slojevima kože. Svijetli sloj (ili *stratum lucidum*) postoji samo u debeloj koži tabana i dlanova, a sastoji se uglavnom od mrtvih stanica. Rožnati sloj (ili *stratum corneum*) predstavlja vanjski dio epidermisa, a po svojoj funkciji je zaštitni sloj kože. Zbog keratinizacije i sadržaja lipida, ovaj sloj omogućuje regulaciju gubitka vode sprječavajući unutarnje isparavanje tekućine (2-4).

Dermis je sloj vezivnog tkiva smješten između epidermisa i hipodermisa, a dijelimo ga na retiukularni (sloj koji stvara fluidnu granicu s hipodermisom) i papilarni sloj (oblikuje definiranu valovitu granicu s epidermisom). Dermis se sastoji od kolagena, elastičnog tkiva i drugih izvanstaničnih komponenti koje uključuju: krvne žile, živčane završetke, folikule dlake i žlijezde. Uloga dermisa je poduprijeti i zaštititi kožu i dublje slojeve, pomoći u termoregulaciji i osjetu. Fibroblasti su primarne stanice unutar dermisa, ali histiociti, mastociti i adipociti također igraju važnu ulogu u održavanju normalne strukture i funkcije dermisa (5).

Hipodermis je treći sloj kože koji se nalazi neposredno ispod dermisa, a služi za povezivanje kože s fascijom. Hipodermis sadrži adipocite, krvne žile, živce i masne stromalne stanice. Važno je naglasiti da ovaj sloj nije značajan samo za održavanje mehaničkih i termoregulacijskih mehanizama zdrave kože, već također igra važnu ulogu u regulaciji gornjih slojeva kože; dermisa i epidermisa. Hipodermis podržava proliferaciju keratinocita i fibroblasta, zacjeljivanje rana i regulira ciklus folikula dlake (6).

## 1.2. Starenje kože

Starenje kože dio je prirodnog ljudskog "mozaika starenja" koji s vremenom postaje izražen i prati različite putanje u različitim organima, tkivima i stanicama. Dok su znakovi starenja unutarnjih organa maskirani okolnim "očima", na koži se uočavaju prvi tragovi vremena koje prolazi. Starenje kože složen je biološki proces koji dovodi do progresivnih strukturnih i fizioloških promjena koje se uočavaju u svim njenim slojevima. Također dovodi do promjena u izgledu kože, osobito na onim dijelovima izloženim sunčevom svjetlu (7). S obzirom na svoj strateški položaj na granici tijela, koža je podvrgnuta intrinzičnom (kronološkom) starenju koje je općenito pod genetskim i hormonalnim utjecajem te ekstrinzičnom starenju uzrokovanom okolišnim čimbenicima, prvenstveno UV zračenjem, pušenjem, prehranom, kemikalijama, traumom itd. Učinci UV zračenja na kožu toliko su snažni da se zasebno označavaju kao fotostarenje (8).

Intrinzično starenje kože odvija se neprimjetno sporo i pokazuje značajnu varijabilnost između populacija, pojedinaca iste etničke pripadnosti te čak između različitih mjesta na jednoj osobi. Intrinzično starenje kože može se vidjeti tek u dubokoj starosti, a karakterizira ga glatka, blijeda, suha, manje elastična koža s finim borama (8,9). Promjene se događaju kao rezultat kumulativnog endogenog oštećenja uzrokovano stvaranjem reaktivnih kisikovih radikala, nastalih oksidacijom. Navedene promjene događaju se sve do razine deoksiribonukleinske kiseline. Također postoji i genetska pozadina intrinzičnog starenja, a nastaje i zbog smanjena razine spolnih hormona. Telomera, terminalni dio eukariotskog kromosoma, također igra važnu ulogu. Svakom diobom stanice, duljina ljudskih telomera se skraćuje. Čak i u fibroblastima kože, koja se ne dijeli visokim intenzitetom, gubi se više od 30% duljine telomera tijekom odrasle dobi (10).

Ekstrinzično starenje se u velikoj mjeri može spriječiti, po prirodi i po definiciji. Čimbenici egzogenog, odnosno vanjskog podrijetla, kao što su pušenje, neuravnotežena prehrana, zagađen okoliš te posebno izlaganje suncu, glavni su uzroci preranog starenja kože. Među navedenim, UV zračenje je najznačajniji čimbenik koji doprinosi čak do 80%. Najvažniji je čimbenik starenja kože, posebno kod preranog starenja (10,11). Prevencija i liječenje vanjskih promjena strukture i izgleda kože postala je s vremenom predmet velikog interesa. Međutim, utjecaj vanjskih pokretača starenja ne može se u potpunosti odvojiti od načina na koji koža reagira na kronološko starenje (8).

Preuranjeno starenje kože, ili fotostarenje, uglavnom je rezultat opetovanog izlaganja ultraljubičastom zračenju sunca. Fotostarenje je klinički karakterizirano borama, hiperpigmentacijskim mrljama, grubom kožom i gubitkom tonusa kože. Glavne histološke promjene leže u dermisu (12). Fotostarenje je izraženije kod osoba svijetle puti (13). Ozbiljno fotooštećenje također može biti uzrok raka kože. Unatoč sve učestalijim upozorenjima o rizicima dugotrajnog izlaganja suncu i dalje ostaje značajan broj pojedinaca koji nisu upoznati s činjenicom da je „zdrava preplanulost“ zapravo dokaz fotooštećenja i pokazatelj preranog starenja. Dužnost svih zdravstvenih radnika, a posebno dermatologa, je edukacija populacije o štetnom utjecaju sunčevih zraka, važnosti njihova izbjegavanja, odnosno pravilnoj zaštiti koja je prilagođena vremenskim uvjetima i individualnim potrebama svakog pacijenta (14).

Tijekom posljednjih nekoliko desetljeća, kulturni i društveni značaj procesa starenja i starosti sve više poprima negativne značajke. Često se normalno intrinzično starenje promatra kao medicinski i društveni problem za kojeg bi se u suradnji sa zdravstvenim radnicima trebalo pobrinuti (15). Stabilan je porast broja starijih pojedinaca koji postaju strastveni potrošači proizvoda i postupaka koji odgađaju ili prikrivaju znakove starenja. Sve veći broj pojedinaca u mnogo mlađoj dobi postaje zabrinut zbog promjena na koži povezanih sa starenjem. U istraživanju Gupta M.A. i suradnika pokazano je kako je prevalencija nezadovoljstva izgleda kože u žena mlađih od 30 godina visoka (>50%), a ako pridružimo k tome i poremećaje u prehrani, prevalencija raste (16).

### 1.3. Prevencija i terapija starenja kože

Strategije protiv starenja kože, kojima se pokušava preokrenuti dermalne i epidermalne znakove foto- i kronološkog starenja, mogu se grupirati u sljedeće pristupe prikazane u Tablici 1 (17).

**Tablica 1.** Pristupi protiv starenja kože

Kozmetička njega	Svakodnevna njega kože, ispravna zaštita od sunca, estetski neinvazivni zahvati
Lokalna medicinska sredstva ili topikalna sredstva	Antioksidansi, stanični regulatori
Invazivni postupci	Kemijski pilinzi, uređaji za vidljivo svjetlo, intenzivno pulsirajuće svjetlo (IPL), ablativno i neablativno lasersko foto-pomlađivanje, radiofrekvencija (RF), injekcijska biostimulacija i pomlađivanje kože, prevencija dinamičkih bora, korekcija statičkih, anatomskih bora, obnavljanje (redistribucija) masnog tkiva i gubitak volumena, povećanje kože i oblikovanje
Sistemske agense	Hormonska nadomjesna terapija, antioksidansi
Izbjegavanje egzogenih čimbenika starenja, korekcija stila života i navika	Pušenje, onečišćenje, sunčevo UV zračenje, stres, prehrana, restrikcija prehrane, dodaci prehrani, tjelesna aktivnost, kontrola općeg zdravlja

### 1.3.1. Zaštita od sunca

Sunčeva svjetlost, kao važan izvor vitamina D, donosi pozitivan utjecaj na zdravlje kostiju, a svojim utjecajem na razinu serotonina, i na raspoloženje (18). Nažalost, zbog ozbiljnih, štetnih, utjecaja sunčevih zraka iznimno je važna pravilna zaštita od sunca. Razina izloženosti kože ultraljubičastom zračenju, ovisi o dobu dana, sezoni, nadmorskoj visini i geografskom položaju (19). *Sun Protection Factor* (SPF) najvažniji je podatak za kvantificiranje učinkovitosti proizvoda za sunčanje koji je univerzalno prihvaćen. Metoda se temelji na određivanju minimalne eritematozne doze (MED), definirane kao najmanja količina energije potrebna za izazivanje eritema, na područjima zaštićene i nezaštićene kože. Vrijednost SPF-a tada se izračunava kao omjer između MED-a zaštićene i nezaštićene kože (20).

Pri odabiru proizvoda za zaštitu od sunca, osim vrijednosti SPF-a, nužno je uzeti u obzir pravilan način korištenja, vodootpornost, zaštitu od ultraljubičastih zraka tipa A i fotostabilnost (20). Pravilan način korištenja proizvoda za sunčanje podrazumijeva dostatnu količinu samog proizvoda ovisno o površini na koju se nanosi te vrijeme kada nanosimo i obnavljamo proizvod (19).

### 1.3.2. Botulinum toxin

Jedna od najotrovnijih bioloških tvari, *botulinum toxin* (BTX), je neurotoksin koji proizvodi bakterija *Clostridium botulinum*. Njegovo djelovanje zasniva se na ometanju prijenosa živčanih impulsa blokiranjem otpuštanja acetilkolina; glavnog neurotransmitera u neuromišićnoj spojnici. Blokodom otpuštanja acetilkolina dolazi do paralize mišića (21). Nema učinka na teksturu kože i ne može zaustaviti intrinzični proces starenja, ali redovitim injekcijama BTX-a dolazi do usporavanja vidljivih znakova starenja tako što kontrolira dinamiku facijalnih linija i bora (17). Osim u *anti-age* svrhe, BTX danas se koristi u terapiji migrene, hipersalivacije, hiperhidroze, a koristan je čak i kao alternativa u kirurškoj intervenciji kod kroničnih analnih fisura. (21). U Cochrane meta-analizi dokazano je kako BTX smanjuje učestalost migrene za dva dana mjesečno te ono što je veoma važno, dokazano je da ima povoljan sigurnosni profil (22).

Godine 1981. po prvi puta u estetske svrhe koristio se Botox™. Botox Cosmetic, do danas poznat kao Botox, odobrila je i Američka agencija za hranu i lijekove 21 godinu kasnije. Jedna bočica Botoxa sadrži 50 ili 100 jedinica *Botulinum toxin* tip A (14).

### 1.3.3. Kozmetički pripravci

Ključna molekula uključena u vlažnost kože je hijaluronska kiselina (HA) koja ima jedinstvenu sposobnost zadržavanja vode. Sudjeluje u obnovi kože, potiče zacjeljivanje rana i regeneraciju tkiva, a osim toga dokazano je da djeluje protuupalno i ima imunomodulatorna svojstva. Dermis sadrži više koncentracije HA u odnosu na epidermis, a papilarni dio dermisa sadrži više HA nego retikularni sloj. Temeljitom analizom literature pokazano je kako formulacije sa HA (serumi, esencije, kreme, dermalni filleri, gelovi, losioni, implantati, itd.) pokazuju izvanredan *anti-age* učinak. Takav učinak temelji se na augmentaciji mekog tkiva, povećanoj hidrataciji kože, stimulaciji proizvodnje kolagena i elastina te vraćanju volumena kože lica (23,24).

Vitamin C je najzastupljeniji antioksidans u ljudskoj koži. Za razliku od biljaka i nekih životinja, ljudi ne mogu sintetizirati vitamin C zbog nedostatka enzima L-glukono-gama lakton oksidaze. Stoga je izuzetno važno konzumirati namirnice bogate vitaminom C kako bismo pridonijeli homeostazi kože, ali i cijelog organizma (25). Iako ga ne možemo sintetizirati, visoke razine vitamina C u koži upućuju na njegove mnogobrojne funkcije. Najznačajnije su: sinteza kolagena, sposobnost hvatanja slobodnih radikala i uklanjanja toksičnih oksidansa, inhibicija melanogeneze, interakcija sa staničnim signalnim putovima i modulacija epigenetskih putova. U dvostruko-slijepom istraživanju Fitzpatrick R.E. i suradnika dokazano je da formulacije s vitaminom C imaju klinički vidljiva i statistički značajna poboljšanja naborane kože kada se primjenjuje lokalno 12 tjedana (26).

Vitamin A (retinol) je prvi vitamin koji je Američka agencija za hranu i lijekove odobrila kao tvar za borbu protiv bora mijenjajući površinu kože i tako djelujući *anti-age*. Njegova važnost otkrivena je za vrijeme Prvog svjetskog rata, a kasnija su istraživanja pokazala da njegov nedostatak dovodi do kseroze i folikularne hiperkeratoze. Nadalje, 1968. godina bila je početak istraživanja kemijske manipulacije molekule retinola s ciljem sinteze novih molekula koje su klinički učinkovite i sigurne (27,28).

Vitamin A pripada u skupinu liposolubilnih vitamina, odnosno vitamina topivih u mastima, a po svojoj kemijskoj strukturi klasificira se kao retinoid. Osim retinola, u tu skupinu pripadaju strukturno srodne tvari s biološkim svojstvima retinola. Budući da je biološka aktivnost retinoida različita, u svrhu standardizacije navedena je u ekvivalentima retinola. Vitamin A i njegovi derivati su među najučinkovitijim tvarima koje se bore protiv starenja kože, ali i već nastalim promjenama i oštećenjima. S obzirom na strukturne karakteristike i vrijeme kada su se pojavili na tržištu, retinoide dijelimo u četiri generacije (28).

Retinoidi sudjeluju u regulaciji stanične apoptoze, proliferacije i diferencijacije. *Anti-age* učinak temelji se na proliferaciji keratinocita, jačanju zaštitne funkcije epidermisa, sprječavanju transepidermalnog gubitka vode, zaštiti kolagena od razgradnje i inhibiciji aktivnosti metaloproteinaze. Aktivnost retinoida povezana je s visokim afinitetom za nuklearne receptore: RAR – retinoidne kiselinske receptore i RXR – retinoidne X receptore (27,28).

Tretinoin je najpotentniji i najviše proučavan retinoid, no njegova visoka sklonost iritacijama kože preusmjerila je dermatologe ka korištenju manje iritirajućih, a usporedivo učinkovitih, retinoida poput adapalena i u nekim slučajevima retinola i retinaldehida. Receptor specifični retinoidi poput seletinoida G razvijeni su s istom vizijom, a za sada pokazuju sličnu učinkovitost i sigurnost u manjim studijama koje su provedene (29).

Karotenoidi čine obitelj koja obuhvaća više od 600 pigmenata koji se sintetiziraju *de novo* u višim biljkama, mahovinama, algama, bakterijama i gljivama. Astaksantin (ASX) jedan je od navedenih pigmenata koji pripada obitelji ksantofila; oksidacijskih produkata karotenoida čija sinteza kreće iz likopena. ASX je usko povezan s drugim karotenoidima, poput zeaksantina, luteina i  $\beta$ -karotena; stoga dijeli brojne metaboličke i fiziološke funkcije koje se pripisuju karotenoidima. Međutim, ASX više je bioaktivan od zeaksantina, luteina i  $\beta$ -karotena. To je uglavnom zbog prisutnosti keto- i hidroksilne skupine na svakom kraju njegove molekule. Za razliku od drugih karotenoida, ASX se ne metabolizira do vitamina A (30).

Astaksantin je privukao veliki interes javnosti zbog svojih potencijalnih farmakoloških učinaka. Pripisuju mu se antikancerogena, antidiabetička, protuupalna i antioksidativna svojstva. Osim navedenog, štiti živčane stanice, krvne žile te kožu i oči (31). U koži astaksantin djeluje na više razina oksidativnog stresa dok istovremeno inhibira medijatore upale. U nekoliko kliničkih studija potvrđeno je djelovanje ASX-a protiv hiperpigmentacijskih nepravilnosti, inhibirajući sintezu melanina i usporavajući oštećenja nastalih fotostarenjem te smanjuje nastanak novih bora (30,32).

ASX dobiven iz mikroalge *Haematococcus pluvialis* odobren je kao obojeni dodatak u hrani za losose i kao dodatak prehrani za ljude u Europi, Japanu i SAD-u. Američka agencija za hranu i lijekove odobrila je doziranje ASX-a do 12 mg dnevno u dodacima prehrani te ne više od 24 mg dnevno ako se koristi mjesec dana (31).

Kozmetička industrija je naizgled u vječnoj potrazi za novim „*holy grail*“ molekulama koje će pomoći u borbi protiv promjena na koži povezanih sa starenjem kože. Jedna od posljednjih molekula koje su popularne jest bukuchiol (33). Bukuchiol je pročišćeni meroterpenski fenol koji se uglavnom nalazi u sjemenkama indijske biljke *Psoralea corylifolia* (babchi). Smatra se kako je bukuchiol jednako potentan, ali puno sigurniji analog retinola. Rane studije sugeriraju da je bukuchiol funkcionalni analog topikalnih retinoida, jer pokazalo da oba spoja induciraju sličnu ekspresiju gena u koži i dovode do poboljšanja fotooštećenja kože, no daljnje studije su potrebne kako bi se dokazalo je li učinkovit jednako kao i retinoidi. (33,34).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja koja ispituju učinkovitost proizvoda u terapiji bora.

### **3. MATERIJALI I METODE**

Provedeno je presječno istraživanje procjene kvalitete javno dostupnih sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa u pacijenata s borama. Provedena je *PubMed* pretraga svih dostupnih sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa koji uključuju ključnu riječ „*wrinkles*“. Strategija pretraživanja određena je izrazima „*wrinkles*“ i „*randomized controlled trial*“ kao vrstom članka. Kriterij za uključivanje bila je dostupnost sažetaka, engleski jezik i period od 2017. – 2022. godine. Istraživanje je provedeno u kolovozu 2022. godine.

Kako bi se ocijenila kvaliteta sažetaka korištena je CONSORT lista sa sedamnaest točaka, čije stavke su prikazane na Slici 1 (35). Ovih sedamnaest točaka uključuje najbitnije informacije koje bi sažetak randomiziranog kontroliranog kliničkog pokusa trebao sadržavati u opisu metoda i rezultatima, ali i stavke poput financiranja, kontakta dopisnog autora i druge koje olakšavaju pretraživanje radova drugim znanstvenicima. Uz same stavke CONSORT liste, također su analizirane godine objavljivanja znanstvenih radova odnosno sažetaka te intervencije koje su korištene u istraživanjima o terapiji bora.

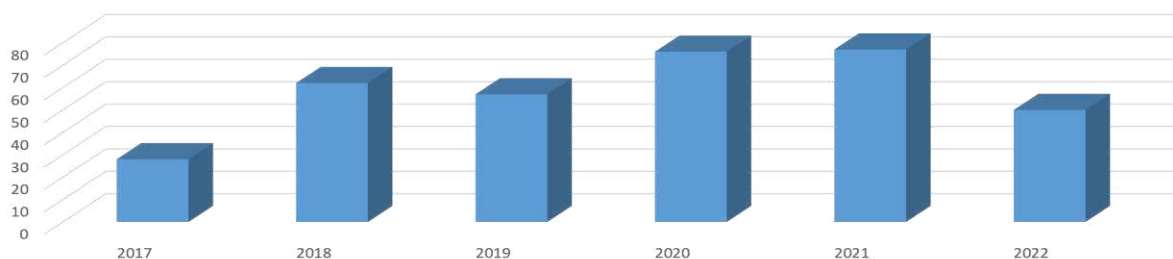
**Tablica 2.** Stavke prema CONSORT-u koje je potrebno uključiti prilikom obrade sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa

STAVKA	OPIS
Naslov	određivanje istraživanja kao randomiziranog
Autori	kontakt autora
Dizajn ispitivanja	opis ispitivanja (npr. paralelno)
Ispitanici	kriteriji uključivanja u ispitivanje i mjesto prikupljanja podataka
Intervencije	intervencije u pojedinoj grupi
Cilj	cilj ili hipoteza istraživanja
Ishod	jasno definiran primarni ishod istraživanja
Randomizacija	način raspodjele u pojedine grupe
Zasljepljivanje	zasljepljenost sudionika i voditelja istraživanja (npr. računalnim programom)
Raspodjela ispitanika	broj ispitanika u pokusnoj i kontrolnoj skupini
Regrutacija	trajanje ispitivanja
Broj analiziranih ispitanika	broj ispitanika kojima se analizira primarni ishod
Ishod	rezultati primarnog ishoda u skupinama s procjenom veličine učinka
Štetni učinci	nuspojave i neželjeni učinci
Zaključak	interpretacija rezultata istraživanja
Registracija istraživanja	broj registracije i ime registra
Financiranje	izvor financiranja

Stavke CONSORT liste, godina objave istraživanja i korištena intervencija su uneseni u proračunsku tablicu programa *Microsoft Office Excel* 2021. te je napravljena deskriptivna statistička analiza. Rezultati su predstavljeni kao medijan, cijeli brojevi i udjeli.

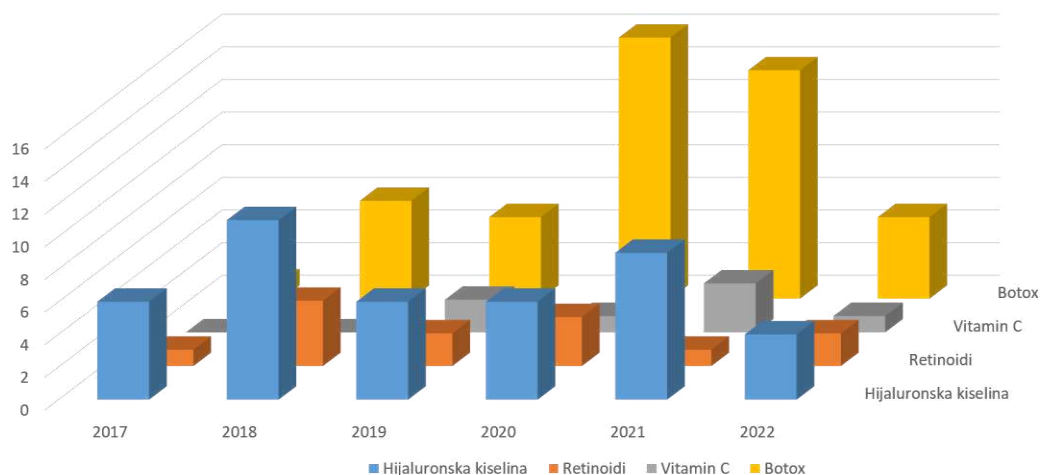
## **4. REZULTATI**

Pretraživanjem ključnih riječi ukupno je u zadanom vremenskom periodu objavljeno 350 znanstvenih radova. U konačnoj analizi bilo je obuhvaćeno 292 rada jer 54 istraživanja nisu ispitivala učinak tvari na kožu, a 4 sažetka nisu bila dostupna. Slika 2 prikazuje ukupan broj sažetaka po godinama promatranog perioda. Uočen je blagi trend porasta broja istraživanja o terapiji bora u promatranom periodu.



**Slika 1.** Broj istraživanja terapije bora u svakoj godini promatranog perioda

Najčešće intervencije u istraživanjima, prema godinama promatranog perioda, prikazane su na Slici 3. Najčešće istraživani bili su *Botox* u 47 sažetaka (18,1%), HA, 42 sažetka (16,2%), zatim retinoidi u 13 istraživanja (5,0%) te vitamin C u 7 istraživanja (2,7%). Najveći porast u broju istraživanja u promatranom periodu, uočen je za ispitivanja *Botoxa*.



**Slika 2.** Broj istraživanja najčešćih intervencija u promatranom periodu

Medijan ukupnog zbroja svih stavki CONSORT liste bio je 7 (IKR 6-7) za ukupni promatrani period. Najmanja zabilježena vrijednost bila je 0, a najveća 12. Usporedbe radi, 2017. godine je medijan iznosio 6 (IKR 2-8), a 2022. godine 7 (IKR 6-8), što ukazuje na porast kvalitete sažetaka u promatranom periodu. U Tablici 2 prikazane su učestalosti prikazivanja sastavnica CONSORT liste u pregledanim sažecima. Financiranje, način randomizacije i podaci o ispitanicima (kriteriji uključivanja i mjesto prikupljanja podataka), bili su navedeni u manje od 1% pregledanih sažetaka.

**Tablica 3.** CONSORT stavke u sažecima istraživanja o terapiji bora

CONSORT stavke	(N%)
Naslov	165 (55,7)
Autori	19 (6,5)
Dizajn ispitivanja	26 (8,9)
Ispitanici	2 (0,7)
Intervencije	281 (96,2)
Cilj	289 (99,0)
Ishod	276 (94,5)
Randomizacija	1 (0,3)
Zasljepljivanje	188 (64,4)
Raspodjela ispitanika	238 (81,5)
Regrutacija	10 (3,4)
Broj analiziranih ispitanika	30 (10,3)
Ishod	151 (51,5)
Štetni učinci	75 (25,7)
Zaključak	265 (90,8)
Registracija istraživanja	24 (8,2)
Financiranje	0 (0)



## **5. RASPRAVA**

Rezultati analize sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa pokazali su da su sažeci generalno niske kvalitete, kada se procjenjuju prema stavkama CONSORT liste. Štoviše, određene stavke kao što su financiranje, način randomizacije i podaci o ispitanicima (kriteriji uključivanja i mjesto prikupljanja podataka) gotovo uopće nisu bili zastupljeni u sažecima analiziranih istraživanja. S obzirom na to da se u navedenim istraživanjima ispituje učinkovitost proizvoda koji će donositi, ili već donose, financijsku korist proizvođačima, od velike je važnosti da se navede tko financira istraživanje, jer financiranje od strane proizvođača može biti zbunjujući čimbenik. Također, s obzirom na to da se ne navode kriteriji uključivanja, a niti randomizacije, postoji mogućnost da se ispitanicima koji imaju bolje početno stanje kože davala intervencija, a onim ispitanicima koji su imali početne parametre gore placebo. Isto vrijedi i za uključne kriterije, mora se navoditi koja dobna skupina je uključena jer nije isto ispitivati učinkovitost proizvoda za bore u dobnoj kategoriji do 30 godina i u kategoriji, primjerice, iznad 60 godina.

Nadalje, rezultati ovog istraživanja pokazali su da je u promatranom periodu došlo do porasta broja istraživanja iz područja kozmetologije, preciznije terapije bora. Ovaj trend je uočen i u kozmetičkoj industriji, gdje na godišnjim razinama rastu brojevi prihoda za pojedine proizvođače kozmetičkih proizvoda, ali raste i broj različitih tretmana koji se mogu koristiti u svrhe pomlađivanja (38). Sigurnost ovih, posebno injekcijskih, intervencija za starenje kože treba biti na prvome mjestu, a nakon toga bi bilo poželjno da imaju i određene dokaze o učinkovitosti opisane u literaturi. Po rastućem trendu istraživanja iz ovog područja se može pretpostaviti da će u budućnosti sve veći broj proizvođača provoditi randomizirane kontrolirane kliničke pokuse te će se na taj način povećati sigurnost, ali i kvaliteta kozmetičkih proizvoda dostupnih na tržištu.

Zanimljivo je da je najveći broj sažetaka kao lokalnu intervenciju uključivao HA, jer se danas u javnosti retinoidi najviše plasiraju kao proizvodi izbora u terapiji bora. Iako HA, zbog svog svojstva vlaženja kože, pomaže osim hidrataciji i boljoj komunikaciji stanica pa posljedično djeluje kod fotostarenja kože, u obzir treba uzeti da je puno sigurnija lokalna primjena kozmetičkih proizvoda, u usporedbi s intradermalnim filerima. Lokalno bolju učinkovitost pokazuju proizvodi koji sadrže HA male molekulske mase, ali će fileri imati veću učinkovitost u usporedbi čak i s tom vrstom proizvoda. Međutim, u određenom malom udjelu pacijentica može doći do ozbiljnih komplikacija primjene filera, kao što je primjerice sljepoća.

Ovo istraživanje, iako je uključilo veliki broj sažetaka istraživanja o terapiji bora na koži, ima neka ograničenja. Prvo bi se trebalo naglasiti da su u istraživanjima generalno zastupljene tri vrste intervencija, kozmetički proizvodi koji se koriste na koži, proizvodi koji se koriste oralno u obliku dodataka prehrani te proizvodi koji se intradermalno apliciraju u kožu. Buduća istraživanja u kojima će se analizirati sažeci znanstvenih radova trebala bi se fokusirati na jedan način primjene proizvoda u terapiji bora. Nadalje, drugo ograničenje je što se koristila samo jedna baza podataka te bi buduća istraživanja trebala koristiti i druge pretraživače, uključujući i one koje će omogućiti pristup kongresnim priopćenjima.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su:

1. U promatranom periodu došlo je do povećanja broja istraživanja o terapiji bora.
2. Najčešće intervencije u terapiji bora su Botox, hijaluronska kiselina, retinoidi i vitamin C.
3. Sažeci randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa najčešće su sadržavali 7 od ukupno 17 stavki CONSORT liste.
4. Najmanje su dostupne informacije o financiranju, randomizaciji i podaci o ispitanicima.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. National Library of Medicine [Internet]. Anatomy, Skin ( Integument), Epidermis [citirano 1. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK470464/>
2. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol.* 2012;30:257-62.
3. National Library of Medicine [Internet]. Histology, Skin [citirano 1. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537325/>
4. Krmpotić-Nemanić J, Marušić A. Anatomija čovjeka. 2. izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2007. 395 str.
5. National Library of Medicine [Internet]. Histology, Dermis [citirano 1. rujna 2022]. Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30570967/>
6. Zimoch J, Zielinska D, Michalak-Micka K, Rüttsche D, Böni R, Biedermann T i sur. Bio-engineering a prevascularized human tri-layered skin substitute containing a hypodermis. *Acta Biomater.* 2021;134:215-27.
7. Zouboulis CC, Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Elewa R, Makrantonaki E. Aesthetic aspects of skin aging, prevention, and local treatment. *Clin Dermatol.* 2019;37:365-72.
8. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability.* 2017;26:37-46.
9. Gilchrest BA. Skin aging and photoaging: an overview. *J Am Acad Dermatol.* 1989;610-3.
10. Puizina-Ivić N. Skin aging. *Acta Dermatovenerol Alp Pannonica Adriat.* 2008;47-54.
11. Yaar M, Eller MS, Gilchrest BA. Fifty years of skin aging. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2002;7:51-8.
12. Kang S, Fisher GJ, Voorhees JJ. Photoaging: pathogenesis, prevention, and treatment. *Clin Geriatr Med.* 2001;17:643-59.
13. Han A, Chien AL, Kang S. Photoaging. *Dermatol Clin.* 2014;32:291-9.
14. Baumann L. *Cosmetic Dermatology: Principles and Practice.* 2. izdanje. Miami: Mc Graw Hill; 2002. 34 str.
15. Gupta MA, Gilchrest BA. Psychosocial aspects of aging skin. *Dermatol Clin.* 2005;23:643-8.
16. Gupta MA, Gupta AK. Dissatisfaction with skin appearance among patients with eating disorders and non-clinical controls. *Br J Dermatol.* 2001;145:110-3.
17. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:308-19.

18. Mead MN. Benefits of sunlight: a bright spot for human health. *Environ Health Perspect.* 2008;11:A160-7. Erratum in: *Environ Health Perspect.* 2008;116:197.
19. Eucerin. Koža i sunce – Kako UVA, UVB i HEV svjetlosne zrake utječu na kožu [citirano 4. rujna 2022]. Dostupno na: [https://www.eucerin.hr/o-kozi/osnovni-podaci-o-kozi/sunce-i-koza\\_](https://www.eucerin.hr/o-kozi/osnovni-podaci-o-kozi/sunce-i-koza_)
20. Schalka S, Reis VM. Sun protection factor: meaning and controversies. *An Bras Dermatol.* 2011;86:507-15.
21. Nigam PK, Nigam A. Botulinum toxin. *Indian J Dermatol.* 2010;55:8-14.
22. Herd CP, Tomlinson CL, Rick C, Scotton WJ, Edwards J, Ives NJ. Cochrane systematic review and meta-analysis of botulinum toxin for the prevention of migraine. *BMJ Open.* 2019;9:027953.
23. Papakonstantinou E, Roth M, Karakiulakis G. Hyaluronic acid: A key molecule in skin aging. *Dermatoendocrinol.* 2012;4:253-8.
24. Bukhari SNA, Roswandi NL, Waqas M, Habib H, Hussain F, Khan S. Hyaluronic acid, a promising skin rejuvenating biomedicine: A review of recent updates and pre-clinical and clinical investigations on cosmetic and nutricosmetic effects. *Int J Biol Macromol.* 2018;120:1682-95.
25. Al-Niimi F, Chiang NYZ. Topical Vitamin C and the Skin: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10:14-7.
26. Fitzpatrick RE, Rostan EF. Double-blind, half-face study comparing topical vitamin C and vehicle for rejuvenation of photodamage. *Dermatol Surg.* 2002;28:231-6.
27. Ramos-e-Silva M, Hexsel DM, Rutowitsch MS, Zechmeister M. Hydroxy acids and retinoids in cosmetics. *Clin Dermatol.* 2001;19:460-6.
28. Zasada M, Budzisz E. Retinoids: active molecules influencing skin structure formation in cosmetic and dermatological treatments. *Postepy Dermatol Alergol.* 2019;36:392-7.
29. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging.* 2006;1:327-48.
30. Higuera-Ciapara I, Félix-Valenzuela L, Goycoolea FM. Astaxanthin: a review of its chemistry and applications. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2006;46:185-96.
31. Davinelli S, Nielsen ME, Scapagnini G. Astaxanthin in Skin Health, Repair, and Disease: A Comprehensive Review. *Nutrients.* 2018;10:522.
32. Tominaga K, Hongo N, Karato M, Yamashita E. Cosmetic benefits of astaxanthin on humans subjects. *Acta Biochim Pol.* 2012;59:43-7.



33. Spierings NMK. Cosmetic commentary: Is bakuchiol the new "skincare hero"? *J Cosmet Dermatol.* 2020;19:3208-9.
34. Dhaliwal S, Rybak I, Ellis SR, Notay M, Trivedi M, Burney W. Prospective, randomized, double-blind assessment of topical bakuchiol and retinol for facial photoageing. *Br J Dermatol.* 2019;18:289-96.
35. Hopewell S, Clarke M, Moher D. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med.* 2008;5:20.
36. Shin JW, Kwon SH, Choi JY, et al. Molecular Mechanisms of Dermal Aging and Antiaging Approaches. *Int J Mol Sci.* 2019;20:2126.
37. Kapoor KM, Kapoor P, Heydenrych I, Bertossi D. Vision Loss Associated with Hyaluronic Acid Fillers: A Systematic Review of Literature. *Aesthetic Plast Surg.* 2020;44:929-44.
38. Statista [Internet]. Consolidated sales of L'Oréal worldwide from 2009 to 2021 [citirano 4. rujna 2022]. Dostupno na: <https://www.statista.com/statistics/243986/consolidated-sales-of-loreal-worldwide/>

## **8. SAŽETAK**

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja koja ispituju učinkovitost proizvoda u terapiji bora.

**Materijal i metode:** Obavljena je PubMed pretraga svih randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja na temu bora objavljenih između 2017. i 2022. godine. Sažetci su pretraživani koristeći ključnu riječ „wrinkles“, a uključeni su svi kojima je bio dostupan sažetak te su bili na engleskom jeziku. Pretraživanje je obavljeno u kolovozu 2022. Kako bi se ocijenila kvaliteta sažetaka uključenih ispitivanja korišten je CONSORT alat koji sadrži sedamnaest stavki.

**Rezultati:** Pubmed pretraga rezultirala je sa 350 sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja, od kojih je izuzeto 58. Medijan ukupnog zbroja svih stavki CONSORT liste bio je 7 ( interval pouzdanosti 6-7) za ukupni promatrani period. Najveća zabilježena vrijednost bila je 12 od ukupno 17 stavki koje bi prema CONSORT-u sažetak trebao sadržavati. Ni jedan sažetak nije imao svih 17 stavki navedenih u sažetku te podatke o financiranju istraživanja. Najmanje su dostupne informacije o financiranju, randomizaciji i podaci o ispitanicima.

**Zaključak:** Kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja o terapiji bora je niska.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** The reporting quality of abstracts of randomized controlled trials on wrinkles

**Objectives:** To analyze the quality of abstracts of randomized controlled trials on wrinkles available on PubMed using the CONSORT checklist.

**Material and methods:** A PubMed search of all randomized controlled clinical trials on wrinkles published between 2017 and 2022 was performed. Abstracts were searched using the term „wrinkles“. Criteria of inclusion was available abstract and English language. The search was performed in August 2022. In order to evaluate the quality of the abstracts of the included trials, the CONSORT checklist containing seventeen items was used.

**Results:** A PubMed search resulted in 350 abstracts of randomized controlled clinical trials, of which 58 were excluded. The median of the total sum of items from the CONSORT checklist was 7 ( confidence interval 6-7) for the entire observed period. The highest recorded value was 12 items out of a total of 17 that, according to CONSORT checklist, an abstract should contain. Not a single abstract had all of the 17 items listed in the abstract and data on the research funding. The least available information is about research funding, randomization and data on research participants.

**Conclusion:** The quality of abstracts of randomized controlled trials on wrinkles is low.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Jure Bogić
- Datum i mjesto rođenja: 23. travnja 1997., Split, Hrvatska
- Državljanstvo: hrvatsko
- E-mail: jure.bogic@gmail.com

**Obrazovanje:**

- 2004. – 2012. Osnovna škola Bijaći, Kaštel Novi, Kaštela
- 2012. – 2016. Prirodoslovna škola Vladimira Preloga, Zagreb
- 2016. – 2022. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

**Radno iskustvo:**

- listopad 2018. – veljača 2022. Estetski savjetnik u L'Occitane trgovinama, Stillmark, Zagreb
- 21. veljače – 26. kolovoza 2022. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Kaštel Sućurac

**Posebne vještine:**

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski – aktivno, njemački – pasivno
- Posjedovanje organizacijskih, administrativnih i socijalnih vještina