

# Kvaliteta randomiziranih kontroliranih istraživanja u pacijenata koji koriste ceramide

---

Šuste, Iva

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:171:684871>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-11-26**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



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

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Šuste**

**KVALITETA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH ISTRAŽIVANJA U**  
**PACIJENATA KOJI KORISTE CERAMIDE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2022.**

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

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Iva Šuste**

**KVALITETA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH ISTRAŽIVANJA U  
PACIJENATA KOJI KORISTE CERAMIDE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2022.**

**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

**Pomoć pri izradi:**

### **KVALITETA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH ISTRAŽIVANJA U PACIJENATA KOJI KORISTE CERAMIDE**

Iva Šuste, broj indeksa: 234

#### **Sažetak**

**Cilj:** Cilj istraživanja je bio analizirati javno dostupne sažetke randomiziranih kontroliranih istraživanja i potpuna istraživanja o pacijentima koji koriste ceramide, dostupne na PubMed-u koristeći CONSORT listu.

**Materijal i metode:** CONSORT lista sastavljena od 17 stavki je korištena za ocjenu kvalitete sažetaka. CONSORT 2010 kontrolna lista za stavke koje je potrebno uključiti u članak je korištena za ocjenu kvalitete cijelih istraživanja. Izvršena je PubMed pretraga koristeći ključne riječi: *ceramides* i *skin. Randomized controlled trial* je odabran kao filter za tip članka. Kriterij uključenja su bili dostupnost sažetaka, članaka i engleski jezik. Pretraživanje je provedeno u kolovozu 2022. godine.

**Rezultati:** Pretraživanje je rezultiralo 61 dostupnim sažetkom, od kojih je 51 bio prikladan za analizu. Medijan za ukupni CONSORT zbir je 5 (interval pouzdanosti 4 do 7). Sažetak s najboljim ukupnim zbirom, imao je 12 traženih stavki, dok sažetak s najmanjim zbirom nije sadržavao nijednu potrebnu stavku. Analizirano je 40 cijelih istraživanja. Rezultati su slični kao analiza sažetaka – 9 radova je sadržavalo informacije o načinu randomizacije (22,5 %), nuspojave su navedene u 13 radova (32,5 %). Izvor financiranja naveden je u 6 istraživanja (15,0 %).

**Zaključak:** Rezultati gotovo svih istraživanja, odnosno 92,0 %, su pokazali učinak ceramida na kožu u usporedbi s učinkom placeba. U budućnosti se stoga može očekivati veći broj istraživanja na temu učinka ceramida. Ovo istraživanje je ukazalo na nisku kvalitetu dostupnih sažetaka i istraživanja, posebice nedostatak transparentnosti pri prijavljivanju nuspojava, izvoru financiranja i načinu regrutacije ispitanika. Ovakvi rezultati indiciraju potrebu da se u budućnosti poveća kvaliteta sažetaka i istraživanja.

**Ključne riječi:** ceramidi, koža, CONSORT, sažetak, randomizirano kontrolirano istraživanje

**Rad sadrži:** 45 stranica, 7 slika, 2 tablice, 34 reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. doc. dr. sc. Doris Rušić
2. doc. dr. sc. Dario Leskur
3. doc. dr. sc. Josipa Bukić

**Datum obrane:** 16. 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:** Josipa Bukić, asst. prof., PhD  
**Technical assistance:**

### THE REPORTING QUALITY OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS ON PATIENTS WHO USE CERAMIDES

Iva Šuste, index number: 234

#### Summary

**Objectives:** The aim of this study was to analyse abstracts and randomized controlled trials publicly available on PubMed, using the CONSORT checklist.

**Material and methods:** CONSORT checklist made up of 17 items was used to assess the quality of abstracts. CONSORT 2010 checklist was used to assess the quality of the randomized controlled trials. The PubMed search was carried out using the keywords: *ceramides* and *skin*. *Randomized controlled trial* was a filter used to find appropriate articles. Inclusion criteria were the availability of the abstracts, whole articles, and the English language. The search was carried out in August of 2022.

**Results:** The search resulted in 61 available abstract. 51 abstract was suitable for analysis. The median value of the total sum was 5 (confidence interval 4-7). Abstract with the highest sum had 12 necessary items, while the abstract with the lowest sum did not contain none of the necessary items from the CONSORT checklist. 40 whole articles were analysed. The results were similar to the ones from the analysed abstracts. 9 articles contained the randomisation information (22.5 %), harms were detailed in 13 articles (32.5 %). Funding was listed in 6 articles (15.0 %).

**Conclusion:** The results of almost all of the analysed randomized controlled trials (92,0 %), indicate superior ceramides skin effects when compared to placebo. In the future, it is to be expected to see a rise in research about ceramides. This study indicated a low quality of abstracts and the whole articles, especially when reporting harms, funding and the mode of selecting the participants. These results show the need to increase the quality of reporting in future trials.

**Key words:** ceramides, skin, CONSORT, abstract, randomized controlled trial

**Thesis contains:** 45 pages, 7 figures, 2 tables, 34 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. Doris Rušić, asst. prof., PhD
2. Dario Leskur, asst. prof., PhD
3. Josipa Bukić, asst. prof., PhD

**Defense date:** (September 16<sup>th</sup> 2022.)

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

# SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. Građa i funkcija kože.....	2
1.2. Ceramidi .....	4
1.3. Poremećaji kožne barijere .....	6
1.4. Ceramidi u njezi i terapiji kožnih oboljenja .....	10
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	14
3. MATERIJAL I METODE.....	16
4. REZULTATI.....	20
5. RASPRAVA.....	24
6. ZAKLJUČCI.....	27
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	29
8. SAŽETAK.....	33
9. SUMMARY .....	35
10. ŽIVOTOPIS .....	37

*Hvala mojoj mentorici, doc. dr. sc. Josipi Bukić na vodstvu i pomoći prilikom izrade ovog rada.*

*Veliko hvala i Bernardi Bradarić-Šljujo, mag.pharm., na strpljivom prenošenju znanja i ljubavi prema ljekarničkom pozivu.*

*Hvala i mojim prijateljima na beskrajnoj potpori, hrabrenju i razumijevanju.*

*Beskrajna zahvalnost mojoj obitelji: sestri, roditeljima, teti i kumovima, bez vas nijedan korak ovog puta ne bi bio moguć. Hvala na bezuvjetnoj ljubavi i podršci. U sjećanje na baku koja me usmjerila i ostavila neizbrisiv trag.*

*E quindi uscimmo a riveder le stelle.*

*Dante Alighieri*

## **POPIS KRATICA**

acylCer – acilirani ceramidi

AD – atopijski dermatitis

AMP – antimikrobni peptidi

Cer – ceramidi

Cer-Mg – krema s ceramidima i magnezijem

CerS – ceramid sintetaza

MK – masne kiseline

PAH – policiklički aromatski ugljikovodici

phytoCer – fitosfingozinski ceramidi

RCT – *randomized controlled trial*

S1P – sfingozin-1-fosfataza

SB - *stratum basale*

SC - *stratum corneum*

SG - *stratum granulosum*

SLS – natrijev lauril-sulfat

SS- *stratum spinosum*



## **1. UVOD**

## 1.1. Građa i funkcija kože

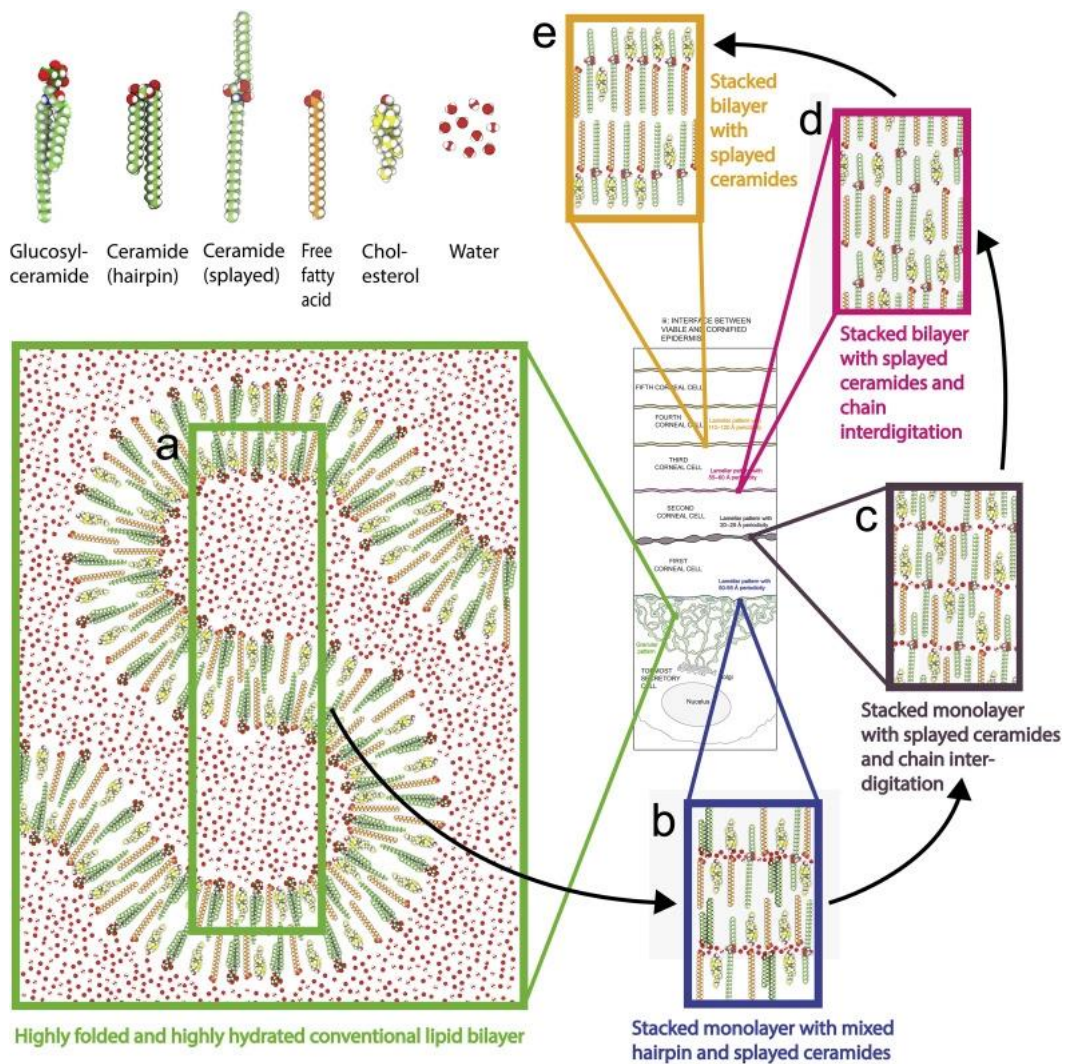
Koža kao organ ima brojne uloge: ima ulogu u termoregulaciji organizma, sprječavajući dehidraciju i pregrijavanje, dio je sustava osjetila jer sadrži brojne živce i živčane završetke, mehanička je zaštita, a naposljetku i barijera toksinima i patogenima. Koža je građena slojevito, organizirana je u tri specijalizirana sloja: hipodermis, dermis i epidermis (1).

Epidermis je vanjski dio, voodootporan je i čine ga *stratum corneum* (SC), *stratum granulosum* (SG), *stratum spinosum* (SS) i *stratum basale* (SB) (1).

Dermis je građen od papilarnog i retikularnog sloja. Kroz papilarni se protežu kapilare u epidermis, a u retikularnom sloju su folikuli dlaka, sebaceozne žlijezde i žlijezde znojnice. U oba sloja dermisa se, osim fibroblasta i miofibroblasta, nalaze i stanice imunskog sustava: makrofagi, limfociti i mastociti. Strukturu pruža ekstracelularni matriks sastavljen od kolagena, proteoglikana i elastičnih vlakana, koje proizvode fibroblasti (2).

Ispod dermisa se nalazi hipodermis, sloj masti kojeg čine adipociti, proteoglikani i glikozaminoglikani. Sloj skladišti energiju u obliku masnih kiselina. Posjeduje i endokrinu funkciju – važan je za metabolizam glukoze i metabolizam masti, a i ključan je dio termoregulacijskog mehanizma (2).

Glavna svojstva kože kao fizičke barijere proizlaze iz SC-a. SC grade lipidi ugrađeni između kornificiranih odumrlih stanica. Na Slici 1 može se vidjeti formacija kožne barijere, odnosno poredak ceramida (3). Korneociti su u SC-u uronjeni u ceramide, kolesterol i slobodne masne kiseline, odnosno molekule iz skupine lipida. Lipidne ovojnice korneocita su vezane keratinskim filamentima kako bi barijera dobila na rigidnosti (2).



Slika 1. Formacija barijere (3).

Kožni pH je između 5,4 i 5,9 kako bi nastao okoliš nepogodan za razvoj mogućih patogena, a i dalje pogodan za naseljavanje komenzalnih bakterija kao što je *Staphylococcus epidermidis*. Kiselosti kože pridonose masne kiseline iz SC kao i razlaganje filagrina, proteina koji veže keratinska vlakna na histidin te proizvodi žlijezda znojnica – kiseli elektroliti i mliječna kiselina (2).

Osim navedenih fizičkih barijera i pH-vrijednosti bitan mehanizam u održavanju fiziološke uloge kože i obrani organizma su i komenzalni mikroorganizmi. Mikrobiota kože modulira odgovore interleukina 1a, komponenti komplementa i antimikrobnih peptida (4).

Dominantni je rod bakterija, pogotovo na vlažnim mjestima, *Corynebacterium*. Slijede ga koagulaza-negativni *Staphylococci*, od kojih je istaknut *S. epidermidis*. Komenzalne

bakterije djeluju inhibirajući rast patogenih vrsta od kojih se kao najčešći patogeni mogu izvojiti: *S. aureus*, *Mycobacterium tuberculosis*, *M. ulcerans* i *Candida albicans*. Osim interakcija između mikrobiote kože domaćina s patogenima, ključna je interakcija komenzala s imunim sustavom domaćina. Upravo su studije na *S. epidermidis* pokazale da bakterije koje nastanjuju kožu aktiviraju imunološki odgovor na način ovisan o vrsti i rodu mikroorganizma (4).

Primarni mehanizam u borbi protiv patogena je narušavanje integriteta bakterijskih membrana. Najvažnije biomolekule mehanizma su antimikrobni peptidi (AMP) i lipidi. AMP su amfipatske molekule kojima pripadaju defenzini i katelicidini. Moduliraju imunološki odgovor domaćina. Lipidi koji se iz intermedijara, sfingomijelina, glukoceramida i fosfolipida konvertiraju u sfingozin i dihidrosfingozin pokazuju antibakterijsku aktivnost protiv *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pyogenes*, *Micrococcus leutus* i *Propionibacterium acnes* (2).

U znoju, žlijezde znojnice luče dermicidin, koji djeluje na patogene, a sebum sadrži laurinsku i sapiensku kiselinu (5). Osim navedenih mehanizama, koža posjeduje i imunološke – mijeloidne i limfoidne stanice koje mogu migrirati u periferne limfne čvorove i izazvati imunološki odgovor (2). Mijeloidne stanice u zdravoj koži su Langerhansove stanice, dendritičke stanice, makrofagi, mastociti i eozinofili. Neutrofile nalazimo u upalnim stanjima kože i ako je koža oštećena. Limfoidne stanice su  $\gamma\delta$  T-limfociti i  $\alpha\beta$  T-limfociti te prirodene T-stanice ubojice (2).

Signaliziranje stanica iz epitela određuje put imunološkog odgovora. Prirodni i stečeni imunski odgovor sinergistički djeluju s mikrobiotom kože i netaknutom kožnom barijerom kako bi osigurali optimalnu zaštitu od patogena (6).

## 1.2. Ceramidi

Ceramidi (Cer) su najzastupljeniji lipidi u SC-u i čine približno 50 % težine lipidnog sloja. Građeni su od sfingoidne baze povezane na lanac masnih kiselina (MK). Zbog visokog sadržaja hidrofilnih grupa u strukturi ključni su za epidermalnu vlažnost i koheziju stanica. Mogu potaknuti dijeljenje epidermalnih stanica i povećati izolaciju i zaštitnu funkciju kože te tako zaštititi od vanjskih utjecaja (7).

Sastoje se od 18 razreda, a kako bi se razlikovali koristi se nomenklatura temeljena na masnoj kiselini na koju je povezan. Neki su od razreda prikazani na Slici 2. Svaki razred se



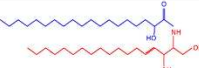
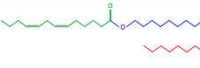



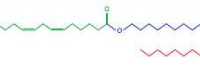


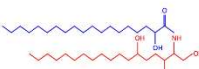
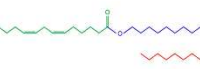

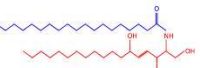

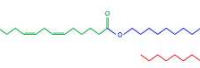
sastoji od 300 do 1000 vrsta, ovisno o kombinaciji masnih kiselina i baznih skupina. Razlikuju se i duljinom acilnog lanca, dugih lanaca (C14 – C18), jako dugih lanaca (C20 – C26) i ultra-dugih lanaca (> C26). Kod zdrave kože pronalaze se lanci od C16 do C36, većinom C24 (8).

Regulatori su apoptoze i staničnog ciklusa, a uloga im je određena duljinom lanca MK-a (9).

Postoje tri puta biosinteze: *de novo* sintezom, spasonosnim putem i sfingomijelinskim putem. Seri palmitoil transferaza i ceramid sintetaza (CerS) su ključne za *de novo* put. Spasonosni put biosinteze se temelji na degradaciji kompleksa sfingolipida za sintezu Cer, a posljedično i sfingozina i sfingozin-1-fosfata (S1P) ceramidazom. Sfingomijelinski put sintetizira Cer iz sfingomijelina i sfingomijelinaze (9).

*De novo* put je važan kod obnove kožne barijere u atopijskom dermatitisu (AD). Pokazano je da egzosomi iz ljudskih mezenhimalnih matičnih stanica iz adipoznog tkiva smanjuju simptome AD-a smanjujući razine protuupalnih citokina i povećavajući stupanj hidracije. Induciraju sintezu ceramida i dihidroceramida. Pretpostavljeni mehanizam je poticanje ekspresije gena koji održavaju integritet barijere, metabolizam lipida, stanični ciklus i upalni odgovor (10).

Kako je već spomenuto, poremećaji u strukturi i rasporedu ceramida vode do upalnih promjena na koži, posebno važnu ulogu imaju u patofiziologiji AD-a. Mjerenjem razina slobodnih sfingoidnih baza, sfingozina i sfinganina te ceramida i glukoceramida u SC-u, kod zdravih pojedinaca i pacijenata koji boluju od AD-a, s kožnim lezijama i bez, nađena je značajna razlika u koncentraciji i strukturi ceramida kod pacijenata. Posebno značajne razlike su pronađene u pacijenata s kožnim lezijama. Zabilježene su i povišene razine protuupalnih citokina i transdermalnog gubitka vode. Rezultati su korelirani s ozbiljnošću bolesti (ocjena AD-a, SCORAD, scoring atopic dermatitis). Najjača povezanost je povezana s omjerom sfinganina/sfingozina. Rezultati pokazuju značajnost slobodnih sfingoidnih baza u nastanku AD-a. Transdermalnom gubitku vode najviše pridonosi smanjenje glukoceramida. Ovakvi nalazi lipidnih biomarkera su važni u kliničkoj primjeni i praćenju bolesti i terapije (11).

Fatty acid moiety	Non-hydroxyl fatty acid	$\alpha$ -hydroxyl fatty acid	Esterified $\omega$ -hydroxyl fatty acid
<b>Sphingoid base moiety</b>	<b>[N]</b>	<b>[A]</b>	<b>[EO]</b>
<b>Sphingosine</b> 	 <b>[NS], Cer 2</b> 7.4%	 <b>[AS], Cer 5</b> 9.6%	 <b>[EOS], Cer 1</b> 6.5%
<b>Dihydrosphingosine (sphinganine)</b> 	 <b>[NdS], Cer 10</b> 9.8%	 <b>[AdS], Cer 11</b> 1.6%	 <b>[EOdS]</b> 0.4%
<b>Phytosphingosine</b> 	 <b>[NP], Cer 3</b> 22.1%	 <b>[AP], Cer 6</b> 8.8%	 <b>[EOP], Cer 9</b> 1.1%
<b>6-hydroxy-sphingosine</b> 	 <b>[NH], Cer 8</b> 14.5%	 <b>[AH], Cer 7</b> 10.8%	 <b>[EOH], Cer 4</b> 4.3%

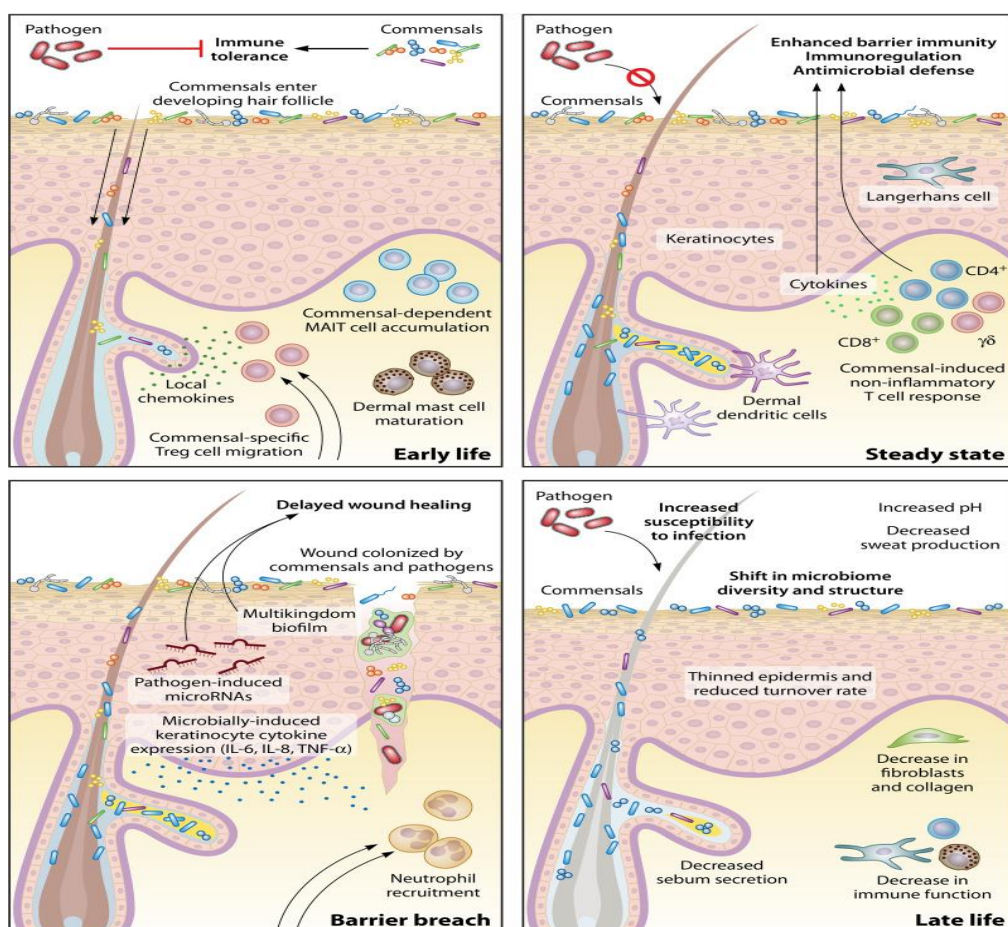
Slika 2. Glavni razredi ceramida (11).

Skraćivanje acilnog i sfingozinskog lanca te hidroksilacije na položaju C-4 ili C-6 imaju za posljedicu povećanje permeabilnosti kožne barijere. Zajedničko u građi svih Cer su hidroksilne skupine na C-1 i C-3 i amidna veza. Hidroksilacija na položaju C-1 je ključna za pravilno miješanje lipida i modifikacije hidroksilne skupine na C-1 dovode do fragmentacije i kristalizacije (12).

Modifikacija skupine na C-3, 3-deoksi-Cer, rezultirala je dobrim miješanjem s lipidima, ali većom permeabilnošću. Metilacija dušika u Cer povećala je mješljivost s kolesterolom, ali dramatično povećala permeabilnost. Rezultati govore u prilog ključnoj ulozi hidroksilne skupine na C-1 i monosupstituirane amidne veze, dok bi se u budućim terapijskim sustavima hidroksilna skupina na C-3 mogla modificirati ili zamijeniti (12).

### 1.3. Poremećaji kožne barijere

Narušavanje kožne barijere u podlozi je mnogih kožnih oboljenja. Upalna stanja ili agresivni vanjski činitelji mogu dovesti do disbalansa u homeostazi koju održavaju mikroorganizmi i stanice imunološkog sustava. Tako nastaju bolesti i kožna stanja koje za posljedicu imaju povećan transdermalni gubitak vode i neugodni pruritus koji nastaje aktivacijom okrajina živaca za svrbež u koži – pruriceptora (13). Oštećenja epidermisa, koji je prva linija obrane, može dovesti do senzitivizacije i pokretanja tipa 2 imunološkog odgovora. Smatra se da ovakva reakcija može biti prvi korak u nastanku atopijskog dermatitisa (12).



Slika 3. Utjecaj mikrobiote na stanje kože kroz život (1).

Na Slici 3 vidljivo je kako poremećaji u integritetu barijere mogu dovesti kožu u rizik od oboljenja.

Jedan od takvih disruptora su i čestice onečišćenja suspendirane u zraku aerodinamičkog promjera  $< 2.5 \mu\text{m}$  (8). *In-vitro* studija na stanicama tretiranim česticama prikupljenima tijekom zime u Seoulu pokazala je da prodiru do folikula dlaka i izazivaju upalu kože na mišjem modelu (14). Čestice se mahom sastoje od policikličkih aromatskih ugljikovodika (PAH), za koje je na životinjskim modelima pokazano da zbog lipofilne prirode prodiru kroz kožu i aktiviraju aril ugljikovidične receptore u citoplazmi i induciraju translukaciju u jezgru te tim putem reguliraju ekspresiju gena, odnosno djeluju mutageno (15).

Koža nije cijelim tijelom izložena istim utjecajima, stoga ni sastav kože nije uniforman. Pokazuje varijacije u pokrovu dlaka, sastavu mikrobiote, količini žlijezda i proizvodnji znoja

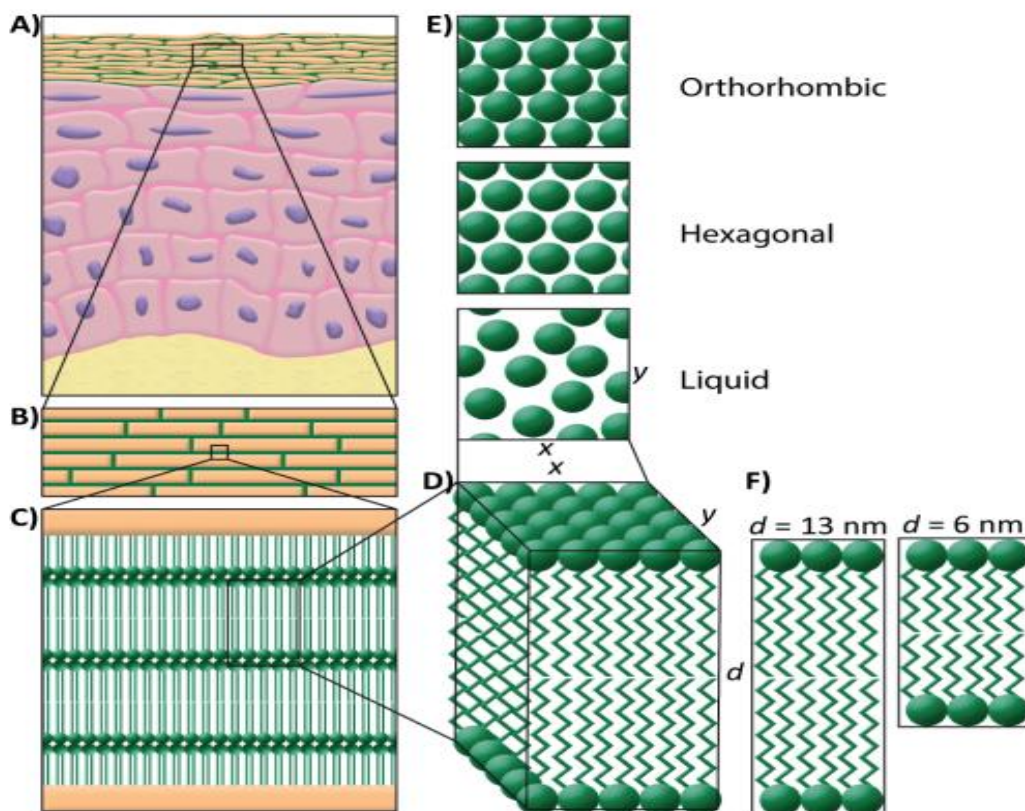
te sebuma. Svi ovi činitelji pridonose različitoj permeabilnosti na različitim mjestima kože. Područja bogata žlijezdama su slabije permeabilnosti što može imati klinički značajne primjene kod oboljenja kože (16).

Osim okolišnih onečišćenja i toksina kojima je koža svakodnevno izložena, pogrešan izbor preparativne kozmetike može dovesti od razvitka kožnih stanja ili egzacerbacije postojećih. S obzirom na razlike u interindividualnom i intraindividualnom sastavu kože, njegu treba prilagoditi potrebama. Većina čistača sadrži površinski aktivne tvari – sufraktante. Oni posjeduju potencijal narušavanja kožne barijere zbog interakcija s lipidima. Rezultati studije provedene na koži svinja, 2019. u Barceloni, pokazuju da anionski sufraktanti (npr. natrijev lauril-sulfat – SLS), imaju veći potencijal narušavanja barijere od neionskih čistača jer su agresivniji u interakciji s proteinima SC-a (17).

Nove izazove donosi i sve dulji životni vijek jer koža starenjem gubi elastičnost, mijenja joj se imunološki odgovor, a funkcija fizičke barijere slabi što znači da su stariji ljudi podložniji upalnim stanjima i infekcijama kože (5). Svi navedeni činitelji: okolišni utjecaji, nepravilna njega, sklonosti alergijama, disbalans mikrobiote i starenje, mogu, kako je već spomenuto, dovesti do razvoja kožnih oboljenja, od kojih je čest atopijski dermatitis (AD). AD je upalna bolest kože koja zahvaća 10 – 20 % djece i 2 – 10 % odraslih u razvijenim zemljama. Nastaje zbog oštećene kožne barijere i pojačanog odgovora u signalnim imunološkim putevima. Klinička prezentacija bolesti je crvena, suha koža koja svrbi. Karakteriziraju je egzacerbacije ekcema. Oboljeli su u većem riziku od kožnih infekcija, posebice *S. aureusom* (18).

AD, ali i druga oboljenja koja dovode do upale kože, mijenjaju organizaciju lipidnih slojeva kože. Pravilna se organizacija lipida može vidjeti na Slici 4. Primijećeno je da lipidi zauzimaju manje gustu lateralnu organizaciju. Stupanj narušenosti barijere utječe i na prisutnost parakeratoze, odnosno nepotpunog sazrijevanja keratinocita u koži i zadržavanja jezgri u SC-u (19). Osim u organizaciji lipida primijećena je razlika i u sastavu lipida. U istraživanju na koži inače zdravih trudnica, provedenom u Pekingu, zamijećena je promjena u sastavu kožnih lipida koja je zamijećena i u studiji provedenoj na koži adolescenata s aknama. Kod narušene barijere zamijećeno je skraćivanje u lancima ceramida (Cer) i lancima masnih kiselina (MK). Blago je povećan postotak zasićenih slobodnih masnih kiselina, a smanjen udio nezasićenih. Stoga je zaključeno da je smanjenje dugolančanih ceramida u koži važan faktor u narušavanju integriteta kožne barijere (7).





Slika 4. Organizacija lipida u *stratum corneum* (19).

Psorijaza, još jedna upalna bolest kože posredovana T-stanicama, karakterizirana je smanjenjem efikasnosti kožne barijere. Poboľšavanjem načina mjerenja i veličine uzorka promijenjeno je prvotno mišljenje da ukupna razina ceramida u koži nije narušena kod psorijaze. Ponovno je primijećena heksagonalna organizacija lipida zbog prevalencije kratkih lanaca ceramida. Zamijećeno je i da nedostatak fitosfingozinskih ceramida (phytoCer) i aciliranih ceramida (acylCer) vodi do većeg transdermalnog gubitka vode i smanjenog zadržavanja vode. PhytoCer su važni za strukturu SC-a koju održavaju formiranjem vodikovih veza i terostabilnih domena (8).

Ihtioza obuhvaća grupu nasljednih poremećaja kojima su svima zajednički poremećaji u epidermalnoj barijeri. Uzrok je u poremećajima gena povezanih sa sintezom ceramida, pogotovo acylCer. Ihtioze se razlikuju u kliničkom fenotipu, ali sve ih karakterizira smanjen ukupan sastav Cer i poremećaji lipidnog matriksa što rezultira hiperproliferacijom i keratinizacijom (8).

Kao kod navedenih kožnih oboljenja i kod akni je pronađeno skraćivanje lanaca Cer. Patofiziološki je to mehanizam nastanka suhe kože i iritacija kod pacijenata. Istraživanje provedeno nad 29 pacijenata s aknama, kojima je primijenjen ovlaživač s Cer, otkrilo je povećan broj dugolančanih ceramida i smanjen transdermalni gubitak vode (8).

Starenje kože rezultat je zaravnjivanja dermalno-epidermalnih spojeva i disorganizacije ekstracelularnog matriksa. Zabilježeno je dramatično smanjivanje postotka Cer u SC-u u koži koja stari. Nije pronađena razlika u postotku ceramida kod ispitanika koji su se štitili od sunca i onih koji nisu, što indicira intrizičke promjene u metabolizmu Cer. Rezultati su pokazali obećavajuće nalaze kod primjene topikalnih Cer kod formiranja bora i transdermalnog gubitka vlage (8).

#### **1.4. Ceramidi u njezi i terapiji kožnih oboljenja**

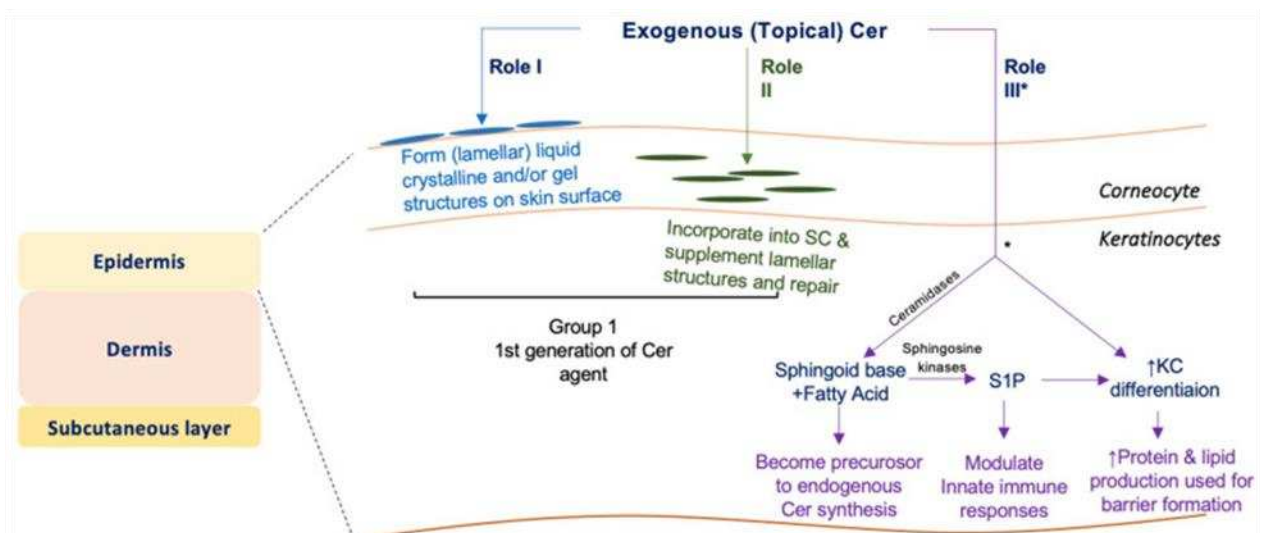
S obzirom na to da poremećaji u strukturi i rasporedu Cer vode do oboljenja, potrebno je istražiti moguće terapijske mogućnosti i upotrebu Cer u ponovnom uspostavljanju integriteta kožne barijere. Primarna linija je topikalna upotreba glukokortikoida, ali oni nemaju povoljan sigurnosni profil i liječenje je vremenski ograničeno. Nove terapijske strategije su usmjerene pronalasku sigurnijeg i održivijeg liječenja. Rezultati studija kojima je pokazano da egzogeni ceramidi imaju blagotvorne učinke na obnovu barijere, Cer su sintetizirani za terapijsku i kozmetičku svrhu. Na Slici 5 prikazani su mogući mehanizmi djelovanja topikalnih Cer i njihova klasifikacija. Pokazano je da kreme i preparati koji sadrže analog Cer, N-tetrakozanoil-(L)-serin tetradecil ester smanjuju transdermalni gubitak vode i poboljšavaju karakteristike barijere (20). Koppes i suradnici su u randomiziranoj, dvostruko slijepoj, emolijentom i glukokortikoidom kontroliranom istraživanju, usporedili kremu koja sadrži Cer i magnezij (Cer-Mg s masti koja sadrži hidrokortizon) u 100 pacijenata s AD-om te je Cer-Mg krema pokazala superiorne rezultate nakon 45 dana. Povećana je hidracija kože, smanjen transdermalni gubitak vode, a povećan prirodni faktor vlaženja (20,21).

Izazov ovakve terapije je slaba penetracija određenih Cer kroz SC, stoga se cilja na uključivanje Cer u nanonosače. Nanonosači su submikronske ( $< 1 \mu\text{m}$ ) koloidne čestice u koje se može uklopiti aktivna tvar, a površina im se može modificirati prema ciljanom mjestu. Takav sustav, Cer u nanonosaču, osigurao bi optimizirano otpuštanje lipida i sigurniji popravak barijere (20).

Topikalni preparati s ceramidima su formulirani u prvom redu za liječenje psorijaze, kseroze i AD-a. Pretpostavljena su tri moguća mehanizma kako topikalni ceramidi mogu blagotvorno djelovati na poboljšanje stanja kožne barijere: (a) formiranjem tekućih kristalnih struktura, lamelarnih struktura i gel struktura s drugim kemijskim sastojcima u formulaciji, formirajući barijeru na površini kože; (b) inkorporirajući se u lamelarne strukture, pojačavajući integritet SC-a; (c) penetrirajući u slojeve epidermisa. Stupanj apsorpcije penetracijom ovisi o stanju barijere. Apsorbirani Cer se hidroliziraju do sfingoidne baze i slobodne MK, a potom se koriste za endogenu sintezu Cer (22).

U teoriji se za formulacije mogu koristiti bilo koje vrste Cer ako formiraju stabilnu formulaciju, ali treba biti pažljiv s izborom jer je u određenim stanjima poremećena brojnost Cer u odnosu na duljinu lanca. Racemati N-acildihidrosfingozin, odnosno mješavine endogenog (2S, 3R [D-eritro]dihidrosfingozin) i ne-endogenog [(2S, 3S i 2R, 3R te 2R, 3S [L-treo] dihidrosfingozina] Cer, najčešće se nalaze u formulacijama koje se nalaze na tržištu. Poznato je da je lipidni poredak narušen kod lipidnih membrana koje sadrže L-treo Cer, stoga je potreban oprez pri dizajnu formulacija (22).

Studija provedena kako bi se ocijenilo koji Cer posjeduju veću sposobnost stvaranja prekursora, zaključila je da egzogeni N-acilhidrosfingozin ima veću sposobnost prekursora djelovanja, nego egzogeni Cer koji sadrži 4-hidroksi dihidrosfingozin (23).



Slika 5. Klasifikacija topikalnih pripravaka ceramida (23).

Osim topikalnih pripravaka, pozornost su u novije vrijeme stekli i oralni, posebice oni slični Cer iz kože, derivirani iz jestivih botaničkih izvora, s obzirom na to da su sigurniji od onih životinjskog i sintetskog podrijetla. Postoje obećavajuće studije na animalnim i humanim modelima da oralni fitoceramidi poboljšavaju funkciju barijere. Fitoceramidi pokazuju veću raznolikost nego oni iz kože sisavaca i razlikuju se u duljini lanca, hidroksilaciji i stupnju zasićenosti lanca MK-a. U proizvodnji se uglavnom koriste riža, pšenica, krumpir, slatki krumpir, kukuruz i *konjac*. Farmakokinetički aspekt primjene oralnih fitoceramida još je nedovoljno istražen (24).

Ishikawa i suradnici su u animalnoj studiji provedenoj na miševima promatrali promjene razine sfingolipida nakon oralne primjene Cer. Kod miševa hranjenih Cer primijećene su znatno više razine sfingolipida nego kod miševa iz kontrolne skupine, ali nije jasno je li to rezultat *de novo* sinteze (25).

Različiti autori su predložili moguće mehanizme djelovanja oralno primijenjenih Cer: (a) direktna upotreba i apsorpcija; (b) iskorištavanje egzogenih Cer u keratinocitima i (c) indukcija produkcije Cer u koži metabolitima (24).

Ueda i suradnici su administriranjem radioaktivnog  $^3\text{H}$ -Cer štakorima demonstrirali distribuciju Cer u dermis i epidermis. Kasnije su pokazali i distribuciju dugolančanih sfingozinskih baza. Neki dijelovi su transportirani nepromijenjeni, a neki su bili uključeni u biosintetske puteve Cer (26).

*Open-label* prospektivna studija, u kojoj su ispitanici tijekom tri mjeseca primali oralnu suplementaciju ekstraktima Cer iz riže (*Oryza sativa* L.) u obliku kapsule (40 mg), jednom dnevno, dokazala je da je potaknuta proizvodnja sebuma i Cer. Smanjen je upalni odgovor, bore, povećane su čvrstoća kože i elastičnost. Nisu prijavljeni štetni događaji, ali je ograničenje studije nedostatak placebo grupe (27).

S obzirom na primjenu *per os*, postavilo se pitanje o sigurnosti takvih pripravaka. U placebo kontroliranoj, randomiziranoj, dvostruko slijepoj paralelnoj studiji u trajanju od 12 tjedana, ispitanici su primali *Acetobacter malorum* NCI 1683. *Acetobacter malorum* NCI 1683 spada u skupinu gram-negativnih aerobnih bakterija koje produciraju acetatnu kiselinu oksidativnom fermentacijom etanola. Dobro toleriraju osmotski stres i nizak pH zbog acetatne

kiseline koju same proizvode. Molekule koje posjeduju ovakvu toleranciju su ceramidi koji se nakupljaju u stanicama. Ispitanici su primali *A. malorum*, neprekidno kroz 12 tjedana, što je ekvivalent 0,8 mg/dan *A. malorum* deriviranog ceramida – dihidroceramida. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje u hidraciji SC-a bez zabilježenih štetnih učinaka (28).

U istraživanju u kojem su ispitanici primali 1197 mg bakterija octene kiseline, koje su sadržavale 9,06 mg Cer, 4 tjedna, na temelju nalaza krvi, analize urina i fizičkih mjerenja, također nisu zabilježeni štetni učinci (29).

Nakon zaključka da se Cer bar djelomično apsorbiraju, postavilo se pitanje prolaze li krvno-moždanu barijeru. Studija je dizajnirana da se ispita prolazak kratkolančanog i dugolančanog Cer. Ispitivanje je rađeno na mišjem modelu i staničnoj kulturi, a rezultati indiciraju prolaz krvno-moždane barijere i djelomični metabolizam u sfingomijelin i glukozilceramid (30).

Osim blagotvornih učinaka za kožu, Cer mogu pomoći i kod primjene lijekova. Pretpostavljeni mehanizmi su: (a) poboljšanjem barijere; (b) poboljšanjem lipofilnosti za traženi lijek i (c) djelujući kao prijelazni kanal za pretvaranje dvosloja kože u jednosloj (31).

Posebno su obećavajuća ispitivanja na kemoterapeuticima jer poboljšavaju prodor lijeka u stanicu i pojačavaju citotoksičnost jer imaju sposobnost indukcije apoptoze (31).

Ceramidi su tako vrijedno oružje, ne samo u njezi kože i terapiji kožnih oboljenja, nego i za terapije ostalih bolesti i rješavanje farmakoloških izazova (31).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je utvrditi kvalitetu randomiziranih kontroliranih istraživanja u pacijenata koji koriste ceramide.

### **3. MATERIЈAL I METODE**



Istraživanje je provedeno kao presječno istraživanje procjene kvalitete dostupnih sažetaka i cijelih članaka randomiziranih kontrolnih istraživanja u pacijenata koji koriste ceramide. *PubMed* je odabran kao pretraživač, a strategija pretraživanja je uključivala izraze *ceramide* i *skin*. *Randomized controlled trial* je odabran kao filtar za tip članka. Kriterij uključenja su bili dostupnost sažetaka, članaka i engleski jezik. Pretraživanje je provedeno u kolovozu 2022. godine.

Za ocjenu kvalitete sažetaka, korištena je CONSORT lista sa 17 kontrolnih točaka (32). Analizirani su: naslov članka i opis istraživanja kao RCT u naslovu, dostupnost kontakta autora, dizajn ispitivanja (*parallel group, cluster randomized, crossover, factorial, superiority, equivalence or noninferiority*), određenost ključnih kriterija za ispitanike i mjesto prikupljanja podataka, intervencija za pokusnu i kontrolnu skupinu, jasno opisan cilj istraživanja, navedeni primarni ishodi, randomizacija, zasljepljivanje (tko je zasljepljen u istraživanju), broj ispitanika u pokusnoj i kontrolnoj skupini, trajanje istraživanja (traje li još ili je gotovo), broj ispitanika u svakoj skupini kojima će se analizirati primarni ishod, rezultati za primarni ishod u svakoj skupini, s procjenom veličine učinka, štetni učinci prijavljeni tijekom ispitivanja, zaključak, broj registracije i izvor financiranja istraživanja.

Uključeni su i podaci: godina izdavanja članka, naziv časopisa u kojem je članak objavljen, čimbenik utjecaja časopisa i kvartil kategorije u 2022. godini (podaci preuzeti iz *Journal citation reports* i *Web of science*). Za časopise citirane u nekoliko kategorija, odabrana je kategorija s višom vrijednošću kvartila. Analizirano je i je li istraživanje uključivalo manje ili više od 100 ispitanika, zemlja provođenja ispitivanja, je li ispitivanje farmakološko, multicentričnost, pokazuju li rezultati da je intervencija bolja od placeba, je li istraživanje provedeno u bolnici, izvor financiranja članka, broj autora i strukturiranost sažetka.

Prilikom pretrage *MEDLINE* baze podataka za ishođenje teksta članka, korištena je ista strategija pretraživanja: *ceramide* i *skin* te filtar *Randomized controlled trial*. Za ispitivanje kvalitete cijelih članaka randomiziranih kontroliranih istraživanja u pacijenata koji koriste ceramide, korišten je CONSORT 2010 kontrolni popis za informacije koje je potrebno uključiti kod izvještavanja rezultata randomiziranog kontroliranog istraživanja. Obradene stavke su navedene u Tablici 1.

Tablica 1. CONSORT 2010 kontrolna lista za stavke koje je potrebno uključiti u članak (33).

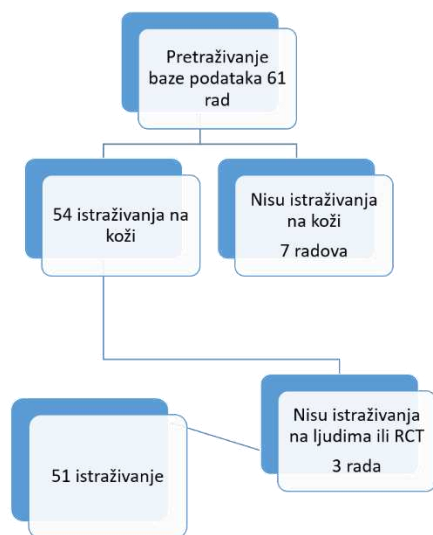
Stavka	Objašnjenje	
	1a	Identifikacija istraživanja kao randomiziranog u naslovu
	1b	Strukturirani sažetak
Pozadina istraživanja i ciljevi	2a	Znanstvena pozadina i objašnjenje
	2b	Ciljevi i hipoteza
Dizajn istraživanja	3a	Opis studije ( <i>parallel, factorial</i> )
	3b	Promjene u metodama nakon početka istraživanja, s objašnjenjem
Ispitanici	4a	Kriteriji uključanja
	4b	Mjesto prikupljanja podataka
Intervencije	5	Intervencije za kontrolnu i pokusnu skupinu, s dovoljno detalja za replikaciju
Ishodi	6a	Precizno definirani primarni i sekundarni ishodi
	6b	Promjene u ishodima nakon početka istraživanja, s objašnjenjem
Veličina uzorka	7a	Kako je određena veličina uzorka
	7b	Ako je primjenjivo, objašnjenje preliminarnih analiza
Randomizacija:		
Generiranje sekvence	8a	Metoda za generiranje nasumične alokacijske sekvence
	8b	Vrsta randomizacije i bilo kakva ograničenja
Mehanizam skrivanja alokacije	9	Mehanizmi implementacije nasumičnih alokacijskih sekvenci, opisujući korake zasljepljivanja
Implementacija	10	Tko je generirao alokaciju, unovačio ispitanike i dodijelio intervenciju
Zasljepljivanje	11a	Tko i kako je zasljepljen
	11b	Ukoliko je relevantno, sličnost intervencija
	12a	Statističke metode za primarne i sekundarne ishode

Statističke metode	12 b	Metode za dodatne analize, kao što je analiza podgrupa
Ispitanici (preporuča se dijagram toka)	13a	Za svaku skupinu, broj ispitanika analiziranih za primarni ishod
	13 b	Razlozi i broj gubitaka ispitanika za svaku skupinu
Regrutacija	14a	Datumi regrutacije i kontrola
	14 b	Zašto je istraživanje zaustavljeno
Bazni podatci	15	Tablica demografskih i kliničkih podataka za svaku skupinu
Analizirani brojevi	16	Broj analiziranih ispitanika u svakoj skupini
Ishodi	17a	Rezultati primarnih i sekundarnih ishoda za svaku skupinu s procjenom veličine učinka i preciznošću.
	17 b	Za binarne ishode je preporučeno izražavanje i apsolutne i relativne veličine
Sporedne analize	18	Rezultati bilo kakvih drugih provedenih analiza
Štetni učinci	19	Nuspojave ili štetni događaji
Ograničenja	20	Ograničenja istraživanja, izvori pogrešaka
Uopćenost istraživanja	21	Vanjska valjanost i primjenjivost istraživanja
Interpretacija	22	Interpretacija u skladu s rezultatima, uzimajući u obzir štetu i korist te ostale relevantne dokaze
<b>Ostale informacije</b>		
Registracija	23	Broj registracije i ime registra istraživanja
Protokol	24	Gdje se može pristupiti punom protokolu istraživanja
Financiranje	25	Izvori financiranja ili materijala istraživanja

Podatci su upisani u proračunske tablice u program *Microsoft Office Excel 2021*, a potom je napravljena deskriptivna statistička analiza. Rezultati su predstavljeni kao medijan, cijeli brojevi i proporcije.

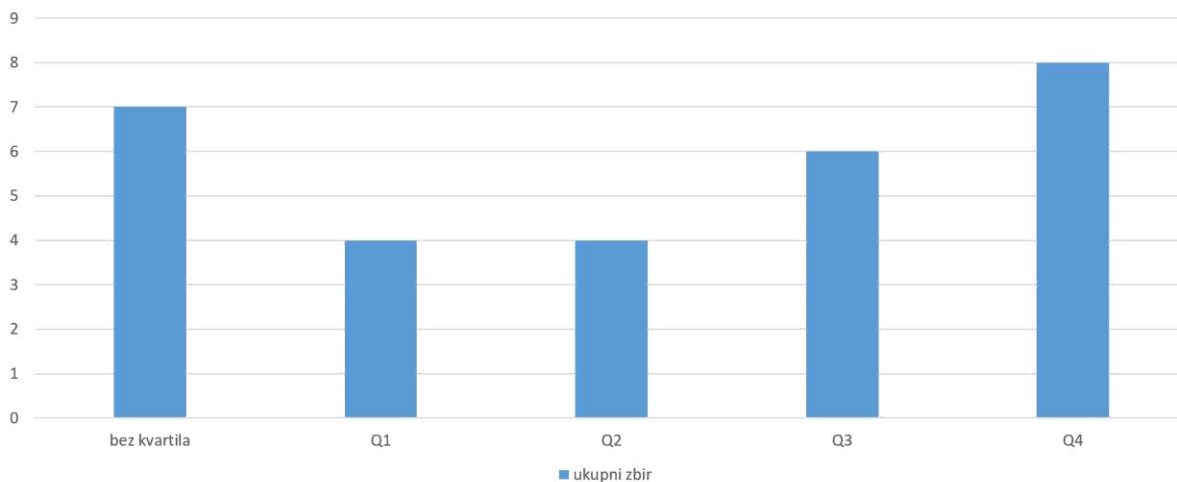
## **4. REZULTATI**

Pretraživanje *MEDLINE* baze podataka ukupno je ishodilo 61 istraživanje o ceramidima, od kojih je u konačnici 51 bilo prikladno za analizu. Slika 6 prikazuje dijagram toka uključenja istraživanja u analizu kvalitete sažetaka.



Slika 6. Dijagram toka uključenja sažetaka istraživanja o ceramidima u analizu

Sažetak s najmanje stavki CONSORT liste imao je 0 traženih točaka, dok je sažetak s najboljim ukupnim zbirom imao 12 navedenih informacija. Medijan za ukupni CONSORT zbir je 5 (interval pouzdanosti 4 do 7). Najveći udio, 27,7%, činila su istraživanja objavljena u drugome kvartilu časopisa indeksiranih u *Web of Science* bazi podataka. Slika 7 prikazuje kvalitetu časopisa (kvartil) i kvalitetu sažetaka (ukupni zbir CONSORT točaka).



Slika 7. Medijani ukupnog zbira CONSORT točaka prema kvartilima časopisa

Čak 80 % istraživanja imalo je ukupni broj ispitanika manji od 100, a 92,2 % istraživanja bilo je ustrojeno kao multicentrično istraživanje. Nadalje, gotovo sva istraživanja, 92,0 % njih, pokazala su da ceramidi imaju učinak, kada se uspoređuju s placeboom. Također, 46,0 % sažetaka imalo je strukturirani sažetak.

Ukupan broj sažetaka koji je sadržavao određenu točku CONSORT liste prikazan je u Tablici 2. Podaci su prikazani kao cijeli brojevi (udjeli). Rezultati analize su pokazali da su najmanje zastupljene bile informacije o financiranju, načinu randomizacije ispitanika te o nuspojavama ceramida. Časopisi prvog i drugog kvartila nisu sadržavali sažetke koji su imali više vrijednosti ukupnog zbira CONSORT stavki.

Ukupno je analizirano 40 cijelih istraživanja o učinku ceramida na kožu, jer 11 znanstvenih radova nije bilo dostupno, iako su analizirani sažetci za iste. Rezultati analize prema CONSORT listi pokazali su slične udjele zastupljenosti pojedinih stavki kao i rezultati analize sažetaka. Primjerice, samo je 9 radova sadržavalo informaciju o načinu randomizacije (22,5 %), nuspojave su bile sadržane u 13 radova (32,5 %), a izvor financiranja je naveden u 6 znanstvenih istraživanja (15,0 %).

Tablica 2. Broj i udio sažetaka koji su sadržavali stavke CONSORT liste

	N (%)
Naslov	19 (38,2)
Kontakt autora	17 (32,0)
Dizajn istraživanja	4 (7,8)
Ispitanici	19 (38,2)
Intervencija	22 (44,0)
Cilj	49 (98,0)
Ishodi	42 (84,0)
Način randomizacije	3 (6,0)
Zasljepljivanje	22 (44,0)
Podjela ispitanika	11 (22,0)
Regrutacija	32 (64,0)
Broj analiza	10 (20,0)
Ishodi	42 (84,0)
Nuspojave	7 (14,0)
Zaključak	42 (84,0)
Registracija	5 (10,0)
Financiranje	2 (4,0)

## **5. RASPRAVA**



Rezultati 92,0 % istraživanja pokazali su da su gotovo sva istraživanja pokazala da ceramidi imaju bolji učinak, u odnosu na placebo. Zbog navedenog se može očekivati da će u budućnosti postojati sve veći broj istraživanja o njihovom utjecaju na različita kožna stanja, ali i da će na tržištu postojati sve veći broj proizvoda koji će sadržavati različite ceramide. Zbog navedenog je veliki problem netransparentnost uočena u analizi sažetaka i cijelih istraživanja u ovome radu. Naime, s obzirom na to da se rijetko navodi izvor financiranja u istraživanjima učinaka ceramida na koži, postoji mogućnost da ovaj mogući zbunjujući čimbenik utječe na prikaz rezultata istraživanja. Također, veliki problem čini što većina istraživanja ne navodi registraciju samog istraživanja prije regrutacije ispitanika, što znači da se ne navode mjere ishoda istraživanja prije početka samog istraživanja te primjerice autori mogu prilikom objave istraživanja u znanstvenom radu navoditi samo one mjere ishoda za koje su ceramidi pokazali superiorniji učinak, u usporedbi s placebo.

Također, veliki nedostatak koji je uočen u ovome istraživanju je nedostatak informacija o učestalosti nuspojava ceramida na koži. Prema istraživanju koje je provedeno na podacima Američke agencije za hranu i lijekove nisu pronađene ozbiljnije nuspojave ove skupine kozmetičkih proizvoda, u vidu karcinogenog ili genotoksičnog učinka, na osnovu rezultata istraživanja na životinjama. Međutim, u istome istraživanju se navodi kako su korisnici prijavili nuspojave u vidu alergijskih reakcija, osipa i preosjetljivosti te je za očekivati da su nuspojave bile uočene barem u dijelu istraživanja uključenih u ovoj analizi (34).

Zanimljivo je da u ovome istraživanju nije uočeno da je veća kvaliteta sažetaka radova o ceramidima uočena u kvalitetnijim časopisima (prvog i drugog kvartila). Iako je bilo očekivano da kvalitetniji časopisi imaju rigorozniji sustav recenziranja radova te posljedično češće koriste CONSORT listu prilikom izvještavanja istraživanja, ovaj trend nije uočen u analizi dostupnih sažetaka o ceramidima. Za pretpostaviti je da se CONSORT lista za sažetke i cijele radove još uvijek nije implementirala u dermatološka istraživanja, barem ne ona koja uključuju kozmetičke proizvode, kao što su ceramidi. Bez obzira na to što se radi o kozmetičkim proizvodima kao intervenciji, svi randomizirani kontrolirani klinički pokusi bi trebali biti kvalitetno izvještavani, što uključuje korištenje CONSORT liste prilikom pisanja znanstvenih radova.

Naše istraživanje ima određena ograničenja. Naime, u istraživanju je uključena samo jedna baza podataka, a to je *MEDLINE*. Iako ona obuhvaća veliki broj istraživanja i prednost je što je javno dostupna baza podataka, buduća istraživanja trebala bi uključivati i *Google*

*Scholar* gdje se može naći veliki broj istraživanja, uključujući i ona koja nisu objavljena u znanstvenim časopisima. Međutim, za očekivati je da je kvaliteta istraživanja indeksiranih u ovoj bazi podataka niska. Nadalje, drugo ograničenje istraživanja je to što je za procjenu kvalitete sažetaka i cijelih istraživanja korišten samo jedan alat, a to je CONSORT lista. Za pretpostaviti je da bi se rezultati istraživanja razlikovali da su korišteni drugi dostupni i validirani alati te bi buduća istraživanja trebala usporediti rezultate kvalitete procijenjene različitim dostupnim alatima.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da:

1. Časopisi prvog i drugog kvartila nisu sadržavali sažetke koji su imali više vrijednosti ukupnog zbira CONSORT stavki.
2. Medijan ukupnog zbira CONSORT liste za sažetke randomiziranih kontroliranih pokusa ceramida na koži bio je 5 (interkvartilni raspon 4-7).
3. Rezultati gotovo svih istraživanja (92,0 %) pokazali su učinak ceramida na kožu, u usporedbi s učinkom placeba.
4. Najmanje zastupljene stavke CONSORT liste i za sažetke i za cijele radove bili su podaci o načinu randomizacije ispitanika, nuspojavama te izvoru financiranja.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Swaney MH, Kalan LR. Living in Your Skin: Microbes, Molecules, and Mechanisms. *Infect Immun.* 2021;89:00695-20.
2. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1811.
3. Norlén L, Lundborg M, Wennberg C, Narangifard A, Daneholt B. The Skin's Barrier: A Cryo-EM Based Overview of its Architecture and Stepwise Formation. *J Invest Dermatol.* 2022;142:285-92.
4. Chen YE, Fischbach MA, Belkaid Y. Skin microbiota-host interactions. *Nature.* 2018;553:427-36.
5. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology.* 2020;160:116-25.
6. Kobayashi T, Naik S, Nagao K. Choreographing Immunity in the Skin Epithelial Barrier. *Immunity.* 2019;50:552-65.
7. Yang M, Zhou M, Li Y, Huang H, Jia Y. Lipidomic analysis of facial skin surface lipid reveals the causes of pregnancy-related skin barrier weakness. *Sci Rep.* 2021;11:3229.
8. Li Q, Fang H, Dang E, Wang G. The role of ceramides in skin homeostasis and inflammatory skin diseases. *J Dermatol Sci.* 2020;97:2-8.
9. Robida PA, Chumanevich AP, Gandy AO, Fuseler JW, Nagarkatti P, Nagarkatti M i sur. Skin Mast Cell-Driven Ceramides Drive Early Apoptosis in Pre-Symptomatic Eczema in Mice. *Int J Mol Sci.* 2021;22:7851.
10. Shin KO, Ha DH, Kim JO, Crumrine DA, Meyer JM, Wakefield JS i sur. Exosomes from Human Adipose Tissue-Derived Mesenchymal Stem Cells Promote Epidermal Barrier Repair by Inducing de Novo Synthesis of Ceramides in Atopic Dermatitis. *Cells.* 2020;9:680.
11. Tonicic RJ, Jakasa I, Hadzavdic SL, Goorden SM, Vlugt KJG, Stet FS i sur. Altered Levels of Sphingosine, Sphinganine and Their Ceramides in Atopic Dermatitis Are Related to Skin Barrier Function, Disease Severity and Local Cytokine Milieu. *Int J Mol Sci.* 2020;21:1958.
12. Kováčik A, Pullmannová P, Pavlíková L, Maixner J, Vávrová K. Behavior of 1-Deoxy-3-Deoxy- and N-Methyl-Ceramides in Skin Barrier Lipid Models. *Sci Rep.* 2020;10:3832.
13. Yosipovitch G, Misery L, Proksch E, Metz M, Ständer S, Schmelz M. Skin Barrier Damage and Itch: Review of Mechanisms, Topical Management and Future Directions. *Acta Derm Venereol.* 2019;99:1201-9.

14. Jin SP, Li Z, Choi EK, Lee S, Kim YK, Seo EY i sur. Urban particulate matter in air pollution penetrates into the barrier-disrupted skin and produces ROS-dependent cutaneous inflammatory response in vivo. *J Dermatol Sci.* 2018;S0923-1811(18)30202-0.
15. Kim BE, Kim J, Goleva E, Berdyshev E, Lee J, Vang KA i sur. Particulate matter causes skin barrier dysfunction. *JCI Insight.* 2021;6:e145185.
16. Kapitány A, Medgyesi B, Jenei A, Somogyi O, Szabó L, Gáspár K i sur. Regional Differences in the Permeability Barrier of the Skin-Implications in Acantholytic Skin Diseases. *Int J Mol Sci.* 2021;22:10428.
17. Barba C, Semenzato A, Baratto G, Coderch L. Action of surfactants on the mammal epidermal skin barrier. *G Ital Dermatol Venereol.* 2019;154:405-12.
18. Edslev SM, Agner T, Andersen PS. Skin Microbiome in Atopic Dermatitis. *Acta Derm Venereol.* 2020;100:adv00164.
19. Berkers T, Visscher D, Gooris GS, Bouwstra JA. Degree of Skin Barrier Disruption Affects Lipid Organization in Regenerated Stratum Corneum. *Acta Derm Venereol.* 2018;98:421-27.
20. Almeida C, Filipe P, Rosado C, Pereira-Leite C. Nanodelivery Strategies for Skin Diseases with Barrier Impairment: Focusing on Ceramides and Glucocorticoids. *Nanomaterials (Basel).* 2022;12:275.
21. Koppes SA, Charles F, Lammers L, Frings-Dresen M, Kezic S, Rustemeyer T. Efficacy of a Cream Containing Ceramides and Magnesium in the Treatment of Mild to Moderate Atopic Dermatitis: A Randomized, Double-blind, Emollient- and Hydrocortisone-controlled Trial. *Acta Derm Venereol.* 2016;96:948-53.
22. Uchida Y, Park K. Ceramides in Skin Health and Disease: An Update. *Am J Clin Dermatol.* 2021;22:853-66.
23. Shin KO, Mihara H, Ishida K, Uchida Y, Park K. Exogenous Ceramide Serves as a Precursor to Endogenous Ceramide Synthesis and as a Modulator of Keratinocyte Differentiation. *Cells.* 2022;11:1742.
24. Tessema EN, Gebre-Mariam T, Neubert RHH, Wohlrab J. Potential Applications of Phyto-Derived Ceramides in Improving Epidermal Barrier Function. *Skin Pharmacol Physiol.* 2017;30:115-38.
25. Ishikawa J, Takada S, Hashizume K, Takagi Y, Hotta M, Masukawa Y i sur. Dietary glucosylceramide is absorbed into the lymph and increases levels of epidermal sphingolipids. *J Dermatol Sci.* 2009;56:220-2.

26. Ueda O, Uchiyama T, Nakashima M. Distribution and metabolism of sphingosine in skin after oral administration to mice. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2010;25:456-65.
27. Leo TK, Tan ESS, Amini F, Rehman N, Ng ESC, Tan CK. Effect of Rice (*Oryza sativa* L.) Ceramides Supplementation on Improving Skin Barrier Functions and Depigmentation: An Open-Label Prospective Study. *Nutrients.* 2022;14:2737.
28. Tsuchiya Y, Ban M, Kishi M, Ono T, Masaki H. Safety and Efficacy of Oral Intake of Ceramide-Containing Acetic Acid Bacteria for Improving the Stratum Corneum Hydration: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study over 12 Weeks. *J Oleo Sci.* 2020;69:1497-508.
29. Tsuchiya Y, Ban M, Kishi M, Ono T. Safety Evaluation of the Excessive Intake of Ceramide-Containing Acetic Acid Bacteria - A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study Over a 4-week Period. *J Oleo Sci.* 2021;70:417-30.
30. Eguchi K, Mikami D, Sun H, Tsumita T, Takahashi K, Mukai K i sur. Blood-brain barrier permeability analysis of plant ceramides. *PLoS One.* 2020;15:e0241640.
31. Alrbyawi H, Poudel I, Dash RP, Srinivas NR, Tiwari AK, Arnold RD i sur. Role of Ceramides in Drug Delivery. *AAPS PharmSciTech.* 2019;20:287.
32. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG i sur. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *Plos One.* 2008;6:221-32.
33. Consort - Welcome to the CONSORT Website [Internet]. [Consort-statement.org](http://www.consort-statement.org). 2022 [pristupljeno 21. kolovoza 2022]. Dostupno na: <http://www.consort-statement.org/>.
34. Burnett CL, Boyer IJ, Bergfeld WF, Donald VB, Ronald AH, Curtis DK i sur. Safety assessment of ceramides as used in cosmetics. *Int J Toxicol.* 2020;39:3:5-25.



## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja je bio analizirati javno dostupne sažetke randomiziranih kontroliranih istraživanja i potpuna istraživanja o pacijentima koji koriste ceramide, dostupne na PubMed-u koristeći CONSORT listu.

**Materijal i metode:** CONSORT lista sastavljena od 17 stavki je korištena za ocjenu kvalitete sažetaka. CONSORT 2010 kontrolna lista za stavke koje je potrebno uključiti u članak je korištena za ocjenu kvalitete cijelih istraživanja. Izvršena je PubMed pretraga koristeći ključne riječi: *ceramides* i *skin. Randomized controlled trial* je odabran kao filter za tip članka. Kriterij uključenja su bili dostupnost sažetaka, članaka i engleski jezik. Pretraživanje je provedeno u kolovozu 2022. godine.

**Rezultati:** Pretraživanje je rezultiralo 61 dostupnim sažetkom, od kojih je 51 bio prikladan za analizu. Medijan za ukupni CONSORT zbir je 5 (interval pouzdanosti 4 do 7). Sažetak s najboljim ukupnim zbirom, imao je 12 traženih stavki, dok sažetak s najmanjim zbirom nije sadržavao nijednu potrebnu stavku. Analizirano je 40 cijelih istraživanja. Rezultati su slični kao analiza sažetaka – 9 radova je sadržavalo informacije o načinu randomizacije (22,5 %), nuspojave su navedene u 13 radova (32,5 %). Izvor financiranja naveden je u 6 istraživanja (15,0 %).

**Zaključak:** Rezultati gotovo svih istraživanja, odnosno 92,0 %, su pokazali učinak ceramida na kožu u usporedbi s učinkom placeba. U budućnosti se stoga može očekivati veći broj istraživanja na temu učinka ceramida. Ovo istraživanje je ukazalo na nisku kvalitetu dostupnih sažetaka i istraživanja, posebice nedostatak transparentnosti pri prijavljivanju nuspojava, izvoru financiranja i načinu regrutacije ispitanika. Ovakvi rezultati indiciraju potrebu da se u budućnosti poveća kvaliteta sažetaka i istraživanja.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** The Reporting Quality of Randomized Controlled Trials on Patients Who Use Ceramides

**Objectives:** The aim of this study was to analyse abstracts and randomized controlled trials publicly available on PubMed, using the CONSORT checklist.

**Materials and methods:** CONSORT checklist made up of 17 items was used to assess the quality of abstracts. CONSORT 2010 checklist was used to assess the quality of the randomized controlled trials. The PubMed search was carried out using the keywords: *ceramides* and *skin*. *Randomized controlled trial* was a filter used to find appropriate articles. Inclusion criteria were the availability of the abstracts, whole articles, and the English language. The search was carried out in August of 2022.

**Results:** The search resulted in 61 available abstract. 51 abstract was suitable for analysis. The median value of the total sum was 5 (confidence interval 4-7). Abstract with the highest sum had 12 necessary items, while the abstract with the lowest sum did not contain none of the necessary items from the CONSORT checklist. 40 whole articles were analysed. The results were similar to the ones from the analysed abstracts. 9 articles contained the randomisation information (22.5 %), harms were detailed in 13 articles (32.5 %). Funding was listed in 6 articles (15.0 %).

**Conclusion:** The results of almost all of the analysed randomized controlled trials (92,0 %), indicate superior ceramides skin effects when compared to placebo. In the future, it is to be expected to see a rise in research about ceramides. This study indicated a low quality of abstracts and the whole articles, especially when reporting harms, funding and the mode of selecting the participants. These results show the need to increase the quality of reporting in future trials.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Iva Šuste
- Datum i mjesto rođenja: 23. listopada 1998. u Sinju
- Državljanstvo: hrvatsko
- E-mail: [susteiva@gmail.com](mailto:susteiva@gmail.com)

**Obrazovanje:**

- 2017. – 2022. - Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet  
- Integrirani preddiplomski i diplomski studij farmacije
- 2013. – 2017. - Franjevačka klasična gimnazija s pravom javnosti u Sinju, jezični odjel
- 2005. – 2013. - Osnovna škola Marka Marulića, Sinj

**Radno iskustvo:**

- veljača, 2022. – rujna 2022. – stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije (Ljekarna *Grad*)
- 2019. – 2020. Pakiranje proizvoda za predstavništvo • *La Roche-Posay Laboratoire Dermatologique*
- 2013. – 2021. Turistički koordinator i informator • Turistička zajednica grada Sinja

**Posebne vještine:**

- Aktivno poznavanje engleskog jezika u govoru i pismu (samoprocjena C1)
- Aktivno služenje talijanskim jezikom u govoru i pismu (samoprocjena B2)
- Pasivno poznavanje njemačkog jezika (samoprocjena A2)
- Aktivno služenje operativnim sustavima Windows i Linux, računalnim programima paketa Office, MedCalc i programa za obradu podataka