

# Istraživanje učinaka topikalnih pripravaka gotu kole (Centella asiatica) na parametre kože u ljudskim modelima oštećenja kože : pronalazak najboljih dokaza

---

**Strinić, Ivan**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2020**

*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://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:171:051698>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-10-04**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Strinić**

**ISTRAŽIVANJE UČINAKA TOPIKALNIH PRIPRAVAKA GOTU KOLE  
(*CENTELLA ASIATICA*) NA PARAMETRE KOŽE U LJUDSKIM MODELIMA  
OŠTEĆENJA KOŽE – PRONALAZAK NAJBOLJIH DOKAZA**

**Diplomski rad**

**Akademski godina:**

**2019. / 2020.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Darko Modun**

**Split, listopad 2020.**

**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivan Strinić**

**ISTRAŽIVANJE UČINAKA TOPIKALNIH PRIPRAVAKA GOTU KOLE  
(CENTELLA ASIATICA) NA PARAMETRE KOŽE U LJUDSKIM MODELIMA  
OŠTEĆENJA KOŽE – PRONALAZAK NAJBOLJIH DOKAZA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2019. / 2020.**

**Mentor:**

**Prof. dr. sc. Darko Modun**

**Split, listopad 2020.**

## 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  
**Nastavni predmet:**  
**Tema rada** je odobrena na 64. sjednici Vijeća studija Farmacija te odobrena na 28. sjednici Fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 26. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta  
**Mentor:** Prof. dr. sc. Darko Modun  
**Pomoć pri izradi:** Dario Leskur, mag. pharm.

### ISTRAŽIVANJE UČINAKA TOPIKALNIH PRIPRAVAKA GOTU KOLE (*CENTELLA ASIATICA*) NA PARAMETRE KOŽE U LJUDSKIM MODELIMA OŠTEĆENJA KOŽE – PRONALAZAK NAJBOLJIH DOKAZA

Ivan Strinić, broj indeksa: 169

#### Sažetak:

**Cilj istraživanja:** Pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i učinkovitosti primjene gotu kole u poboljšanju parametara kože na ljudskim modelima oštećenja kože i zdrave kože.

**Materijal i metode:** Temelj istraživanja je pretraga literature na bazama Medline (Pubmed) i Central koristeći tražene izraze uz uporabu Booleovih operatera. Pronađeni su klinički pokusi te u skladu s ulaznim i izlaznim kriterijima odabrana su istraživanja koje uključujemo u studiju. Sustavni pregled napravljen je koristeći PRISMA smjernice.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno sedam kontroliranih kliničkih pokusa. Tri od četiri studije koje su mjerile parametre vlažnosti kože na neoštećenoj koži dobile su statistički značajno poboljšanje navedenog parametra u odnosu na placebo. Jedna studija je proučavala vlažnost na modelu oštećenja kože te nije dobila značajno poboljšanje u odnosu na placebo. Dvije od tri studije su za parametre čvrstoće i rastezljivosti kože dobile pozitivne rezultate na neoštećenoj koži. Elastičnost na neoštećenoj koži su mjerile dvije studije te je jedna dobila rezultate poboljšanja istog parametra u odnosu na placebo. Jedna studija je mjerila elastičnost na modelu oštećenja te je zabilježila poboljšanje u odnosu na placebo. Gustoću kolagena je mjerila samo jedna studija na modelu zdrave kože te je dobila poboljšanje istog parametra u odnosu na placebo. Utjecaj pripravaka na reljef kože proučavale su dvije studije. Obje studije su imale modele oštećenja kože i dobile su statistički značajna poboljšanja, jedna od njih nije imala placebo, nego djelatnu tvar kao kontrolni pripravak te nije postojala značajna razlika među testnog i kontrolnog pripravka. Transepidermalni gubitak vode (TEWL) se mjerio u dvije studije, a obje su dobile značajno smanjenje TEWL-a u odnosu na placebo. Jedna od njih je mjerila TEWL nakon *tape-stripping* procedure, dok je druga mjerila TEWL na modelu upale kože uzrokovane metilnikotinatom. Količinu eritema su mjerile dvije studije, jedna na modelu oštećenja kože, a druga na zdravoj koži. Obje studije su dobile statistički značajno smanjenje eritema. Jedna od njih nije imala placebo već djelatnu tvar kao kontrolni pripravak te nije dobivena statistički značajna razlika između dvaju pripravaka. Druga studija je koristila testni pripravak kao predtretman oštećenju. pH kože je mjerila samo jedna studija te je dobila statistički značajno smanjenje pH kože nakon izlaganja kože iritansu u odnosu na placebo.

**Zaključak:** Dokazi o djelotvornosti gotu kole su vrlo ograničeni i neuvjerljivi zbog malog broja ispitanika, upitne metodološke kvalitete ispitivanja i nedosljednosti rezultata te se ne može dati pouzdan zaključak o djelovanju gotu kole na parametre kože.

**Ključne riječi:** centella, gotu kola, Indian pennyworth, asiaticoside, madecassoside, skin parameters, elasticity, melanin, erythema, hydration, TEWL, non-invasive measurement

**Rad sadrži:** 66 stranica, 4 slike, 10 tablica, 0 priloga, 34 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

**Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. Doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin – predsjednik
2. Prof. dr. sc. Maja Valić – član
3. Prof. dr. sc. Darko Modun – član – mentor

**Datum obrane:** (27. listopad 2020.)

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Kemijsko-tehnološkog fakulteta Split, Ruđera Boškovića 35 i 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 Splitu, Croatia

**Scientific area:** Biomedical sciences  
**Scientific field:** Pharmacy  
**Course title:**  
**Thesis subject** was approved by Council of Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, session no. 64 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 28 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 26  
**Mentor:** Darko Modun MD, PhD  
**Technical assistance:** Dario Leskur, mag. pharm.

### INVESTIGATION OF THE EFFECTS OF TOPICAL PREPARATIONS OF GOTU KOLA (CENTELLA ASIATICA) ON SKIN PARAMETERS IN HUMAN MODELS OF SKIN DAMAGE – FINDING THE BEST EVIDENCE

Ivan Strinić, index number: 169

#### Summary:

**Objectives:** Finding the best available evidence of efficacy and safety of gotu kola in improving the parameters of human skin in models of damaged skin and healthy skin.

**Material and methods:** The basis of the research is a search of the literature on the Medline (Pubmed) and Central database using required keywords using Boolean operators. Clinical trials were found and the studies we included in the study were selected according to the input and output criteria. A systematic review was made using PRISMA guidelines.

**Results:** Seven controlled clinical trials were included in the study. Three of the four studies that measured skin hydration on intact skin got a statistically significant improvement in that parameter over placebo. One study examined skin hydration in a skin damage model and found no significant improvement over placebo. Two out of three studies obtained positive results on undamaged skin for skin firmness and elasticity parameters. Elasticity on healthy skin was measured by two studies and only one of them obtained results of improving the same parameter compared to placebo. One study measured elasticity on a damaged skin and noted an improvement over placebo. Collagen density was measured in only one study in a healthy skin model and showed an improvement in the same parameter compared to placebo. The effect of the preparations on skin relief was studied by two studies. Both studies had model of skin damage and recieved statistically significant improvements. One of them did not have a placebo but the active substance as a control and there was no significant difference between the test and control preparation. Transepidermal water loss (TEWL) was measured in two studies, both of them recieved a significant reduction in TEWL compared to placebo. One of them measured TEWL after the tape-stripping procedure, while the other measured TEWL in a model of skin inflammation caused by methylnicotinate. The amount of erythema was measured by two studies, one on a skin damage model and the other on healthy skin. Both studies received a statistically significant reduction in erythema. One of them did not have a placebo but an active substance as a control preparation and no statistically significant difference was obtained between the two preparations. Another study used a test preparation as a pre-treatment for damage. Skin pH was measured by only one study and obtained a statistically significant decrease in skin pH after skin exposure to irritant compared to placebo.

**Conclusion:** Evidence of the effectiveness of gotu kola is limited and inconclusive due to the small number of included subjects, questionable methodological quality of studies and inconsistency of results. Therefore no reliable conclusions can be given on the effects of gotu kola on skin parameters.

**Key words:** centella, gotu kola, Indian pennyworth, asiaticoside, madecassoside, skin parameters, elasticity, melanin, erythema, hydration, TEWL, non-invasive measurement

**Thesis contains:** 66 pages, 4 figures, 10 tables, 0 supplements, 34 references

**Original in:** Croatian

**Defence committee:**

1. Ana Šešelja Perišin, asst. prof., PhD
2. Maja Valić, MD, PhD
3. Darko Modun, MD, PhD

chair person  
member  
supervisor

**Defence date:** (October 27<sup>TH</sup> 2020.)

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of Faculty of Chemistry and Technology Split, Ruđera Boškovića 35 and Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

*Hvala roditeljima i braći što su mi bili podrška tijekom studija.*

*Hvala djevojci koja je uvijek uz mene u najstresnijim trenucima, hvala joj i na najboljim pauzama od učenja.*

*Hvala svim prijateljima koji su imali razumijevanja zašto nekada nemam vremena za druženje.*

*„Float like a butterfly, sting like a bee.“*

*-Muhammad Ali*



## SADRŽAJ

|   |    |
|---|----|
| <b>1. UVOD</b> .....                                | 1  |
| 1.1. <i>Centella asiatica</i> (gotu kola) .....     | 2  |
| 1.2. Kemijski sastav gotu kole .....                | 3  |
| 1.3. Farmakološki učinci gotu kole .....            | 4  |
| 1.4. Parametri kože .....                           | 5  |
| <b>2. CILJ ISTRAŽIVANJA</b> .....                   | 9  |
| <b>3. MATERIJAL I METODE</b> .....                  | 11 |
| 3.1. Pregled literature .....                       | 12 |
| 3.2. Kriteriji uključenja .....                     | 12 |
| 3.2.1. Vrste studija .....                          | 12 |
| 3.2.2. Vrste ispitanika .....                       | 12 |
| 3.2.3. Vrste intervencija .....                     | 12 |
| 3.2.4. Vrste mjerenih ishoda .....                  | 13 |
| 3.3. Procjena pristranosti istraživanja .....       | 13 |
| <b>4. REZULTATI</b> .....                           | 15 |
| 4.1. Dijagram tijeka pretraživanja literature ..... | 16 |
| 4.2. Karakteristike uključenih studija .....        | 17 |
| 4.3. Procjena pristranosti .....                    | 32 |
| 4.4. Rezultati istraživanja .....                   | 33 |
| <b>5. RASPRAVA</b> .....                            | 37 |
| <b>6. ZAKLJUČCI</b> .....                           | 43 |
| <b>7. POPIS CITIRANE LITERATURE</b> .....           | 45 |
| <b>8. SAŽETAK</b> .....                             | 49 |
| <b>9. SUMMARY</b> .....                             | 51 |
| <b>10. POPIS KRATICA</b> .....                      | 54 |
| <b>11. ŽIVOTOPIS</b> .....                          | 56 |

## **1. UVOD**

### 1.1. *Centella asiatica* (gotu kola)

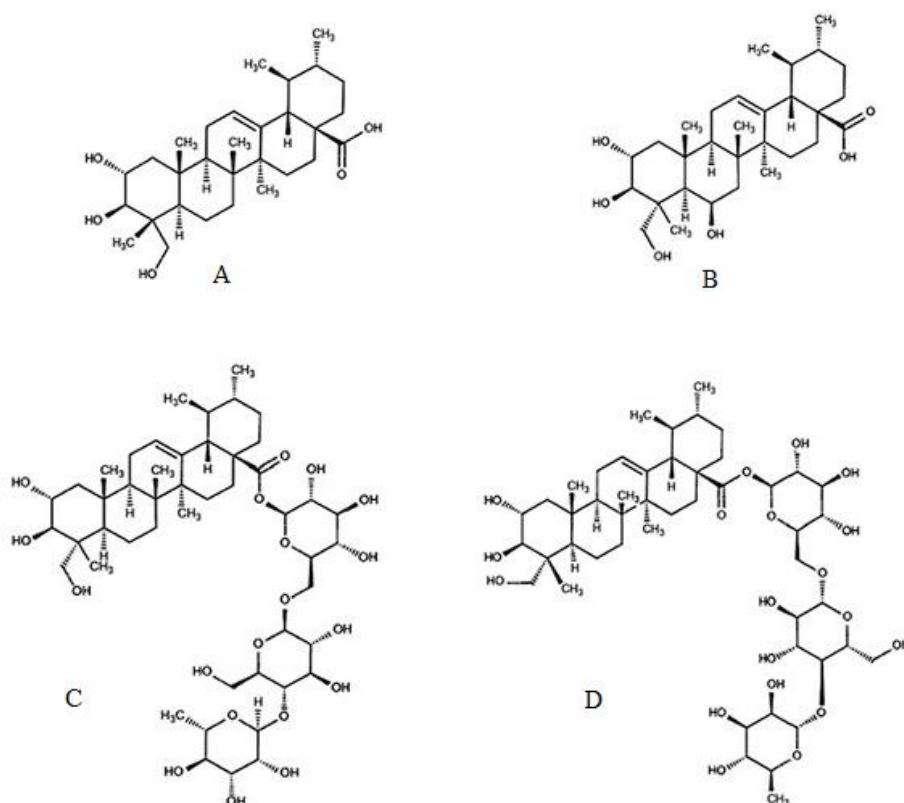
*Centella asiatica* ubraja se u tropske zeljaste biljke iz porodice *Apiaceae* (štitarke) (Slika 1.). Biljka potječe iz zemalja južne Azije kao što su Indija, Šri Lanka, Kina i nekoliko zemalja iz jugoistočne Azije uključujući Tajland. Raste i u Pakistanu, Madagaskaru, ekvatorskoj Africi te centralnom dijelu Amerike. List biljke je u obliku bubrega ili lepeze s plitkim rubom te je približno veličine kovanice starog britanskog penija, odakle joj i naziv indijski *pennyworth*. Povezujemo je i s drugim nazivima kao što su tigrova trava, indijski vodeni pupak te divlja ljubičica. Poznata je i pod imenom gotu kola koja je ime dobila od engleskog naziva za jezik Sinhala koji se koristi u Šri Lanci. Gotu kola je biljka puzavica čije stabljike formiraju čvorove, ali njezina veličina i oblik mogu se razlikovati ovisno o geografskim i ekološkim uvjetima. Kao predstavnik roda *Centella*, koji uključuje više od pedeset vrsta biljaka, upravo je *C. asiatica* najpoznatija i najraširenija vrsta. Raste u toplijim močvarnim krajevima te mokrom i pjeskovitom području u blizini rijeka i potoka (1-4).



Slika 1. *Centella asiatica* (Linn.) Urb. (5)

## 1.2. Kemijski sastav gotu kole

Aktivnim sastojcima gotu kole smatraju se pentaciklički triterpeni. Triterpenske saponine čine dva triterpenska glikozida (azijatikozyd i madekasozid) te odgovarajući aglikoni (azijatična kiselina i madekasična kiselina) (Slika 2.). Biljka je također bogata i fenolima koji se smatraju zaslužnim za brojna pozitivna djelovanja uz triterpenoide. Uz sve to, bogat je izvor željeza, fosfora, natrija, vitamina C, vitamina A, karotena te biljnih vlakana. Prema europskoj farmakopeji, *Centella* (*Centellae asiaticae herba*) se sastoji od sušenih, fragmentiranih zračnih dijelova te sadržava najmanje 6,0% navedenih triterpenoida (1, 2). Količine djelatnih tvari (pentaciklički triterpenoide) izoliranih iz lista biljke mogu se razlikovati obzirom na različite uvjete uzgoja, različito mjesto rasta i razdoblja branja u godini. Za primjer, provedeno je istraživanje kako je *Centella* prikupljena u mjestu Trang dala najveći postotak triterpenoida kada je bila ubrana u ožujku, dok je *Centella* iz mjesta Songkhal najveći prinos imala u prosincu. Suprotno tome, *Centella* prikupljena u mjestima Nakornsrihammarata i Ratchaburia dala je vrlo nizak sadržaj ukupnih triterpenoida neovisno o mjesecu u godini (6).



Slika 2. Djelatne tvari gotu kole. A-azijatična kiselina, B-madekasična kiselina, C-azijatikozyd, D-madekasozid (7).

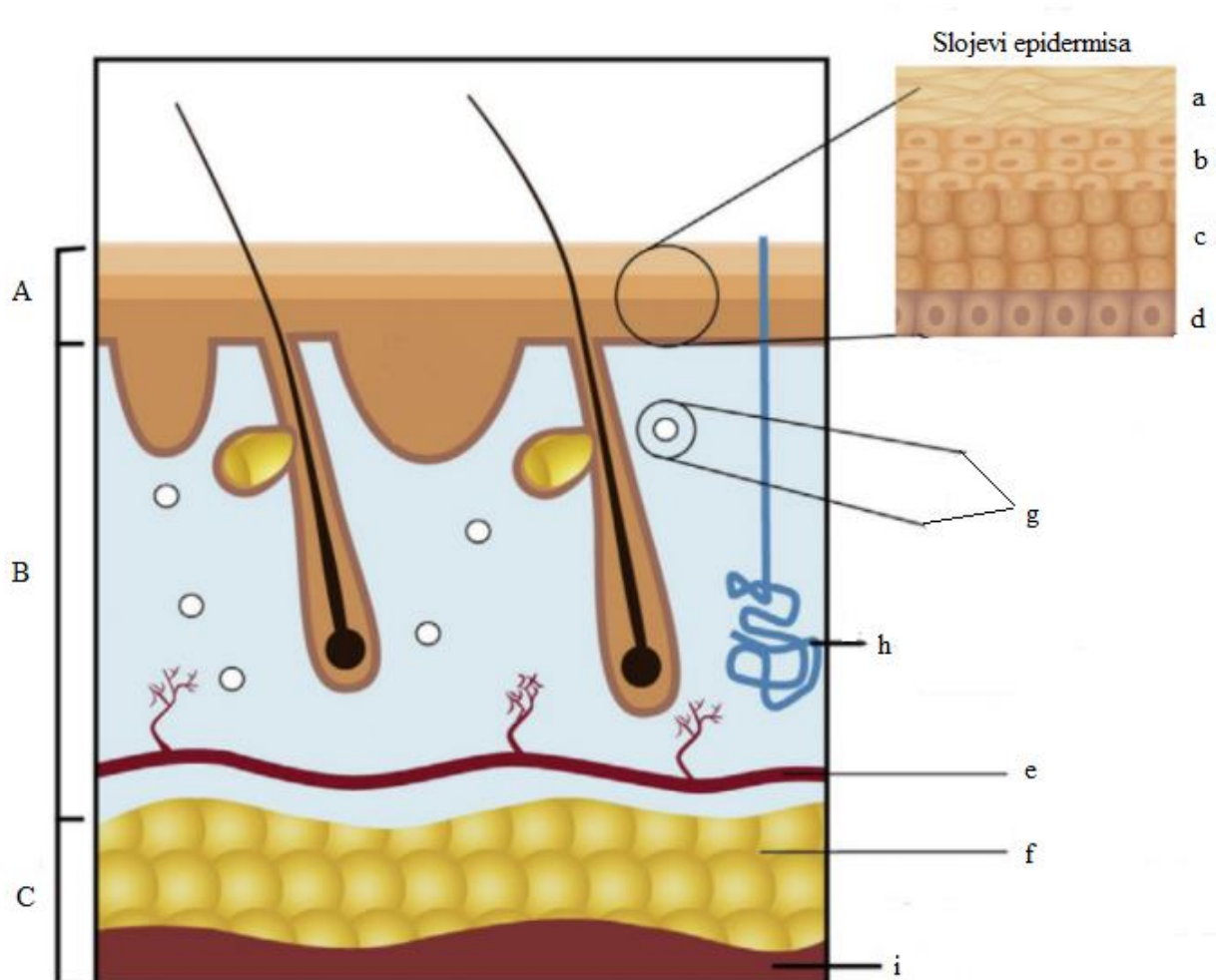
### 1.3. Farmakološki učinci gotu kole

U tradicionalnoj medicini gotu kola se koristila za liječenje raznih kožnih bolesti i stanja (psorijaza, dermatitis, ekcem), cijeljenje rana, opekline te nestanak ožiljaka. Od davnina se koristila i kao „hrana za mozak i memorijski pojačivač“, kao adaptogen i kardiotonik. Pronašla je svoje mjesto i u liječenju nekih mentalnih stanja, epilepsije, anksioznosti, histerije, za sprječavanje tjelesne i mentalne iscrpljenosti te gubitak pamćenja. Poznato je i njezino djelovanje kao diuretik kod povišenog krvnog tlaka (1, 3). *In vitro* istraživanje pokazalo je potencijalnu djelotvornost pripravka sa *Centellom* u smanjenju proliferacije keratinocita što bi moglo činiti alternativnu mogućnost liječenja psorijaze (8). Neuroprotektivna djelotvornost u *in vitro* i *in vivo* studiji čistog ekstrakta *Centelle* je također ispitana. U studiji je pokazana statistički značajno smanjenje aktivnosti acetilkolinesteraze, smanjenje upalnih stanica i oksidativnog stresa u odnosu na kontrolni pripravak (9). Smanjenje upalnih stanica (citokina), povećanje vlažnosti kože kroz djelovanje na akvaporin-3, lorikrin i involukrin te lučenje hijaluronske kiseline iz fibroblasta pokazana je i u *in vitro* studiji koja je implicirala potencijalnu medicinsku i kozmetičku primjenu madekasozida u zaštiti kože (10). Potencijalna korist madekasozida u smanjenju melanin indeksa na koži izloženoj UV-zračenjem proučavala se u *in vitro* studiji gdje je testni pripravak pokazao značajno smanjenje melanin indeksa te hiperpigmentacije kože (11). Korist pripravka s gotu kolom u sprječavanju fotostarenja kože pokazana je u studiji gdje su se mjerili parametri kože nakon tretmana s 1% i 3%-tnim ekstraktom gotu kole. Povećanje SPF-a (faktor zaštite od sunca, engl. *sun protection factor*), smanjenje melanina, zajedno s povećanjem vlažnosti kože te viskoelasticiteta bilo je statistički značajno veće u odnosu na druge biljne pripravke (12). Studija na zečevima, gdje se pratila brzina cijeljenja rane, pokazala je pozitivne učinke pripravka s ekstraktom gotu kole. Rezultati su pokazali brže cijeljenje rane u odnosu i na kontrolni pripravak i na ne tretiranu ranu (13). Pripravci s gotu kolom pokazali su brojna poboljšanja parametara ljudske i životinjske kože. Na životinjskom modelu (štakor) primijećeno je statistički značajno brže cijeljenje rane s pripravkom gotu kole u odnosu na kontrolni pripravak te na miševima s atopijskim dermatitisom pokazana su antioksidativna i protuupalna svojstva testnih pripravaka (1, 14). Povoljno djelovanje na cijeljenje opeklina te bržu reepitelizaciju tkiva pokazano je i na ljudima gdje je ekstrakt gotu kole povoljno djelovao na suhoću kože te smanjio svrbež i iritaciju izazvanu zarastanjem tkiva (15). Smanjenje nastanka ožiljaka kod dijabetičara te svojstva zaštite zdravih stanica koja se izlažu zračenjem također je pokazana na ljudskim modelima (1). Mehanizam kojim gotu kola djeluje na poboljšanje cijeljenja rane smatra se da se krije u povećanju vaskularnog

endotelnog faktora rasta (VEGF), stimulaciji fibroblasta, sintezi kolagena i dodatno povećanju unutarstaničnog fibronektina, tenzijske snage novostvorene kože te inhibiciji upalne faze hipertrofičnih ožiljaka i keloida (2, 6, 16).

#### 1.4. Parametri kože

Ljudska koža nije samo organ koji pokriva tijelo, već specijalizirani organ s višestrukim funkcijama, a prvenstveno obrambenim i regulatornim, uključujući i zaštitu tijela (Slika 3.). Zbog složenosti strukture i funkcija kože jedan parametar nije dovoljan kako bismo u cijelosti opisali fiziološka svojstva samog organa te dobili što kvalitetnije znanstvene dokaze o potencijalnoj djelotvornosti testnih pripravaka na poboljšanje parametara kože (17). Pristup mjerenja više parametara te kvantifikacija istih potrebna je za što veću kvalitetu znanstvenih dokaza u istraživanju.



Slika 3. Morfologija ljudske kože. A-epidermis, B-dermis, C-potkožno masno tkivo, a-rožnati sloj kože, b-zrnati sloj kože, c-trnasti sloj kože, d-bazalni sloj kože, e-krvna žila, f-masno tkivo, g-neutrofilni granulociti, h-znojna žlijezda, i-potkožno tkivo (18).

Mjerenje vlažnosti kože dobilo je interes posljednjih godina jer upravo sadržaj vode u rožnatom sloju kože utječe na različite fizičke karakteristike kože kao što je funkcija vodene barijere, penetracija lijekova, mehanička svojstva, ljuštenje kože te sam njezin vizualan izgled. Vlažnost kože može se procijeniti mjerenjem električnog kapaciteta i provodljivosti (19). Uz vlažnost kože izuzetno bitan parametar je i transepidermalni gubitak vode (TEWL). Mjerenje TEWL-a koristi se u mnogim istraživanjima za proučavanje funkcije vodene barijere kože (17). Uređaj za mjerenje TEWL-a funkcionira na principu mjerenja gustoće isparavanja vode iz kože indirektno pomoću dva para senzora. Senzori bilježe temperaturu i relativnu vlažnost u komori na uređaju. Izmjerene vrijednosti opisuju stopu isparavanja koja se izražava u jedinici  $\text{g/h/m}^2$  (20). Sadržaj vode nužan je i za pravilno sazrijevanje rožnatog sloja kože. Ljudska površina kože prekrivena je tom izuzetno tankom membranskom barijerom koju proizvodi epidermis. Rožnati sloj kože štiti tkiva od prodora toksičnih tvari te ostalih štetnih utjecaja okoline, ali i onemogućava pretjeran gubitak vode iz dubljih dijelova kože. Sastoji se od rožnatih stanica tj. mrtvih stanica epidermalnih keratinocita koji su okruženi lipidnim komponentama (20). Vlakanasti keratin je odgovoran za tvrdoću i otpornost epidermisa. Relativno debeli sloj dermisa s potkožnim masnim tkivom daju koži tvrdoću i elastičnost zajedno s kolagenom i elastičnim vlaknima (17). Za mjerenje elastičnosti i tvrdoće kože koristili su se uređaji koji rade na principu kutometra i balistometra. Princip kutometra temelji se na metodi usisavanja gdje negativni tlak mehanički deformira kožu te je uvlači u otvor sonde uređaja. Unutar sonde određuje se dubina prodiranja kože beskontaktnim optičkim mjeračem. Balistometar funkcionira tako što se kuglično njihalo otpušta s visine od 2 cm na površinu kože uzrokujući udubljenje na koži, dok uređaj aktometar registrira i očitava pokret sonde i odbijanje kuglice od površinu kože (21, 22). Najuočljiviji parametar kože je svakako boja kože. Ona ovisi o valnoj duljini svjetlosti koja obasjava kožu te o optici tkiva. Interakcije fotona i komponenti kože rezultiraju izmjenom dolazne svjetlosti na način da kožne komponente mogu dijelom apsorbirati, a dijelom raspršiti ili reflektirati dolaznu svjetlosnu zraku. Apsorpcija i raspršivanje su dva načina na koje se bijela svjetlost pretvara u obojeno svjetlo interakcijom s kožom i njenim komponentama. Te komponente se nazivaju kromofori, a imaju sposobnost apsorpcije/raspršivanja svjetlosti. Kožne kromofore čine melanin (eumelanin i feomelanin), karotenoidi, hemoglobin (oksihemoglobin i reducirani hemoglobin) te bilirubin. Navedeni kromofori obično se nalaze u epidermisu kože. Nama zanimljivi u istraživanju su melanin koji daje smeđo-žutu do crvenkasto-smeđu boju i hemoglobin koji je zaslužan za crvenu boju, a posljedično i za mjeru eritema. Crvenilo kože određuje krv, hematokrit te relativni udio hemoglobina. Crvenija područja na koži vidimo

tamo gdje je rožnati sloj kože izrazito tanak ili je odsutan, a primjer su usnice. Melanin daje koži smeđu do crnu boju, a na koži bogatoj melaninom teže se zapaža hemoglobin i eritem. Također, vlažnost rožnatog sloja kože također ima ulogu u obojenju kože. Koža bogata vodom obično će biti sjajne boje, dok će suha koža raspršiti svjetlosne zrake te će sjaj biti manje izražen. Prisutnost zraka, a ne vlage, u rožnatom sloju kože kod suhe kože će davati dojam bijelog obojenja (23). Biometrijsko skeniranje kože pomoću uređaja korišteno je za mjerenje boje (melanin, crvenilo, hiperpigmentacija), reljefa i teksture kože (19). Za mjerenje promjena u boji kože ispitanika koristio se i uređaj koji također radi na principu obasjavanja kože svjetlošću te refleksijom/raspršivanjem iste svjetlosti pomoću navedenih kromofora iz kože (24). Gustoća kolagena je još jedan parametar često kvantificiran u istraživanjima kože. Uređaj za mjerenje tog parametra temelji se na principu fotografiranja površine kože u kratkim intervalima. Svjetlost emitirana iz sonde uređaja obasjava površinu kože te prodire u unutrašnjost do kolagena. Količina svjetlosti emitirana iz uređaja se apsorbira od strane kolagena, a dio se reflektira što uređaj analizira. Uređaj na temelju toga može odrediti položaj i količinu kolagena, proizvesti sliku te zatim rezultate kvantificirati i analizirati (25, 26). Parametar koji se često mjeri je pH kože, a vrlo je važan u kontroli enzimskih aktivnosti staničnog metabolizma i obnove. Na pH kože najviše utječu tvari koje se izlučuju znojenjem, stvaranjem sebuma te difuzijom ugljikovog dioksida na površinu kože. Zbog navedenog na koži se mjeri prividni pH. Različiti parametri utječu na same rezultate, a to su: mjesto na koži na kojem se mjeri, spol, dob, tip kože, vrijeme u danu kada se mjeri te okolišni čimbenici. Također i higijenska procedura ispitanika utječe na samo mjerenje. Opisani parametar se mjeri pH-metrom (27).

Na temelju dosadašnjih istraživanja provedenih za lokalne pripravke s gotu kolom očekujemo pozitivno djelovanje na različite parametre zdrave ljudske kože te kože s nekom vrstom oštećenja (model upale kože). Istraživanja koja smo odabrali za detaljni pregled i međusobnu usporedbu su istraživanja s objektivnim mjerama ishoda (objektivna mjerenja parametara kože) zbog svih njihovih prednosti u odnosu na druga mjerenja. Prednosti objektivnih mjerenja parametara ljudske kože su ponajprije sama objektivnost te reproducibilnost u odnosu na subjektivnu kliničku procjenu koja je nerijetko korištena kao glavna mjera ishoda mnogih studija. Dodatno, prednost je i u neinvazivnosti mjerenja parametara kože u odnosu na metode gdje se parametri mjere nakon uzorkovanja kože biopsijom. U istraživanju očekujemo pozitivne učinke pripravaka i na zdravoj i na oštećenoj koži. Povećanje vlažnosti i elastičnosti kože, smanjenje TEWL-a, poboljšanje same teksture



kože, smanjenje crvenila i eritema te općenito brže i potpunije cijeljenje kožnih oštećenja na ljudskim modelima. Cilj ovog istraživanja je pronaći dokaze o postojanju djelotvornosti pripravaka gotu kole na poboljšanje navedenih parametara kože (21, 28).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj diplomskog rada je pronaći najbolje dokaze o djelotvornosti i sigurnosti primjene lokalnih pripravaka s gotu kolom na poboljšanje parametara u ljudskim modelima zdrave kože ili oštećenja kože. Vodeći se načelima farmakoterapije utemeljene na dokazima, cilj je pronaći najpouzdanije izvore dokaza.

### **3. MATERIЈAL I METODE**

### **3.1. Pregled literature**

Pregled literature temeljio se na pretrazi radova koji su istraživali učinak pripravka gotu kole i djelatnih tvari podrijetlom iz gotu kole na parametre kože u ljudskim modelima oštećenja kože i zdrave kože. Sustavni pregled napravljen je koristeći PRISMA smjernice (29). Kriteriji odabira odgovaraju kriterijima uključenja i isključenja osnovnog pregleda.

Pretražene su baze MEDLINE (Pubmed) i CENTRAL koristeći izraze centella, gotu kola, Indian pennyworth, asiaticoside, madecassoside, skin parameters, elasticity, melanin, erythema, hydration, TEWL, non-invasive measurement uz uporabu Booleovih operatera. Točan izraz kojim je izvršena pretraga glasi: (centella OR gotu kola OR Indian pennyworth OR asiaticoside OR madecassoside) AND (skin parameters OR elasticity OR melanin OR erythema OR hydration OR TEWL OR non-invasive measurement). Iz rezultata dobivenih korištenjem prethodno spomenutih ključnih riječi u bazama Medline i Central su izdvojena klinička ispitivanja. Nakon uklanjanja duplikata iz dviju baza, pronađenim radovima su pregledani naslovi i sažeci s ciljem izdvajanja onih koji ne odgovaraju našim kriterijima uključenja. Dobivena je uža lista radova kojima se napravio pregled cijelog teksta u svrhu konačnog ocjenjivanja uključivosti.

### **3.2. Kriteriji uključenja**

#### **3.2.1. Vrste studija**

Vrste studija koje uključujemo u istraživanje su klinička ispitivanja u kojima se ispituje klinički učinak lokalnog pripravka s gotu kolom ili djelatnim tvarima iz gotu kole na parametre zdrave ljudske kože ili kože s nekom vrstom oštećenja.

#### **3.2.2. Vrste ispitanika**

Ispitanici su ljudi bez obzira na dob, spol i rasu. Ne uključujemo studije na životinjama, *in vitro* istraživanja, kao ni istraživanja s izoliranom kožom ili kulturom ljudskih stanica. Istraživanja provedena na zdravoj, neoštećenoj koži i modelima oštećenja kože uključeni su u studiju.

#### **3.2.3. Vrste intervencija**

Intervencije koje se uključuju u istraživanje se odnose na topikalne pripravke gotu kolu ili djelatnih tvari podrijetlom iz gotu kole. Ne uključuje se oralna primjena pripravaka. Kombinacija pripravaka gotu kole s drugim djelatnim tvarima (drugi biljni ekstrakt) se uključuju u studiju kao i primjena tvari podrijetlom iz gotu kole koje se smatraju aktivnim tvarima.

### **3.2.4. Vrste mjerenih ishoda**

Samo studije koje kao mjeru ishoda koriste objektivna i neinvazivna mjerenja parametara kože uključuju se u studiju. Ne uključuju se studije kojima je glavna mjera ishoda bila subjektivna procjena parametara kože ili invazivna metoda poput biopsije.

### **3.3. Procjena pristranosti istraživanja**

Metodološka kvaliteta studija ocijenjena je pomoću sljedećih karakteristika, a metoda je modificirana prema metodi iz rada Geng i sur. (30).

#### **Metoda randomizacije:**

A - nizak rizik pristranosti – adekvatne informacije o generiranju sekvence ostvarene upućivanjem na objavljenu listu nasumičnih brojeva ili listu nasumičnih dodjela stvorenih računalno, centralnom randomizacijom, ponavljanim bacanjem novčića, kocki, ždrijebom, miješanjem karata ili omotnica prije početka ispitivanja se smatraju niskim rizikom pristranosti.

B – nejasan rizik pristranosti -nedovoljne informacije o procesu generiranju sekvence i koji samo spominju nasumičnost se smatraju nejasnim rizikom pristranosti.

C – visok rizik pristranosti -nekakve sustavne ili „kvazi-nasumične“ metode korištene u procesu generiranja sekvence kao što su na temelju datuma rođenja, pristupa ispitivanju, bolničkog ili kliničkog evidencijskog broja se smatraju visokim rizikom pristranosti.

#### **Prikrivanje razvrstavanja:**

A – nizak rizik pristranosti -adekvatne mjere prikrivanja razvrstavanja tako da sudionici ni istraživači koji vrše upis ne mogu predvidjeti podjelu, na primjer centralna randomizacija od strane treće stranke, rednim brojevima označeni identični spremnici lijeka ili neprozirne, zapečaćene omotnice označene rednim brojevima se smatraju niskim rizikom pristranosti.

B – nejasan rizik pristranosti - metoda prikrivanja nije opisana ili nije dovoljno detaljno opisana da omogući nedvosmislen sud se smatra nejasnim rizikom pristranosti.

C – visok rizik pristranosti -bilo koje procedure prikrivanja koje se mogu predvidjeti prije dodjele kao otvorene liste nasumičnih brojeva se smatraju visokim rizikom pristranosti.

### **Zasljepljivanje:**

A – nizak rizik pristranosti - bez zasljepljivanja, ali autori procjenjuju da nije vjerojatno da nedostatak zasljepljivanja utječe na ishod i mjere ishoda; zasljepljivanje ispitanika i ključnog osoblja osigurano i nije vjerojatno da će biti kompromitirano; ispitanici ili dio ključnog osoblja nije bio zasljepljen, ali procjena ishoda su bile slijepe i nezasljepljivanje vjerojatno nije dovelo do pristranosti- smatraju se niskim rizikom pristranosti.

B – nejasan rizik pristranosti - nedovoljno informacija onemogućava jasan da ili ne odgovor; studija ne opisuje taj ishod- smatraju se nejasnim rizikom pristranosti.

C – visok rizik pristranosti -nema zasljepljivanja ili je ono nepotpuno i na ishode ili mjere ishoda je vjerojatno utjecao nedostatak zasljepljivanja; zasljepljivanje ključnih ispitanika i članova osoblja pokušano, ali vjerojatno probijeno; bilo ispitanici ili ključni članovi osoblja nisu bili zasljepljeni i to je vjerojatno dovelo do pristranosti- smatraju se visokim rizikom pristranosti.

### **Odustajanje/povlačenje/gubitak ispitanika:**

A- Nizak rizik pristranosti: ispitivanja u kojima je moguća analiza po planiranom protokolu (engl. *intention-to-treat analysis*) i odustajanje/gubitak ispitanika je nisko.

B- Umjeren rizik pristranosti: ispitivanja u kojima je stopa isključenja bila oko 10% neovisno o korištenju analize po planiranom protokolu.

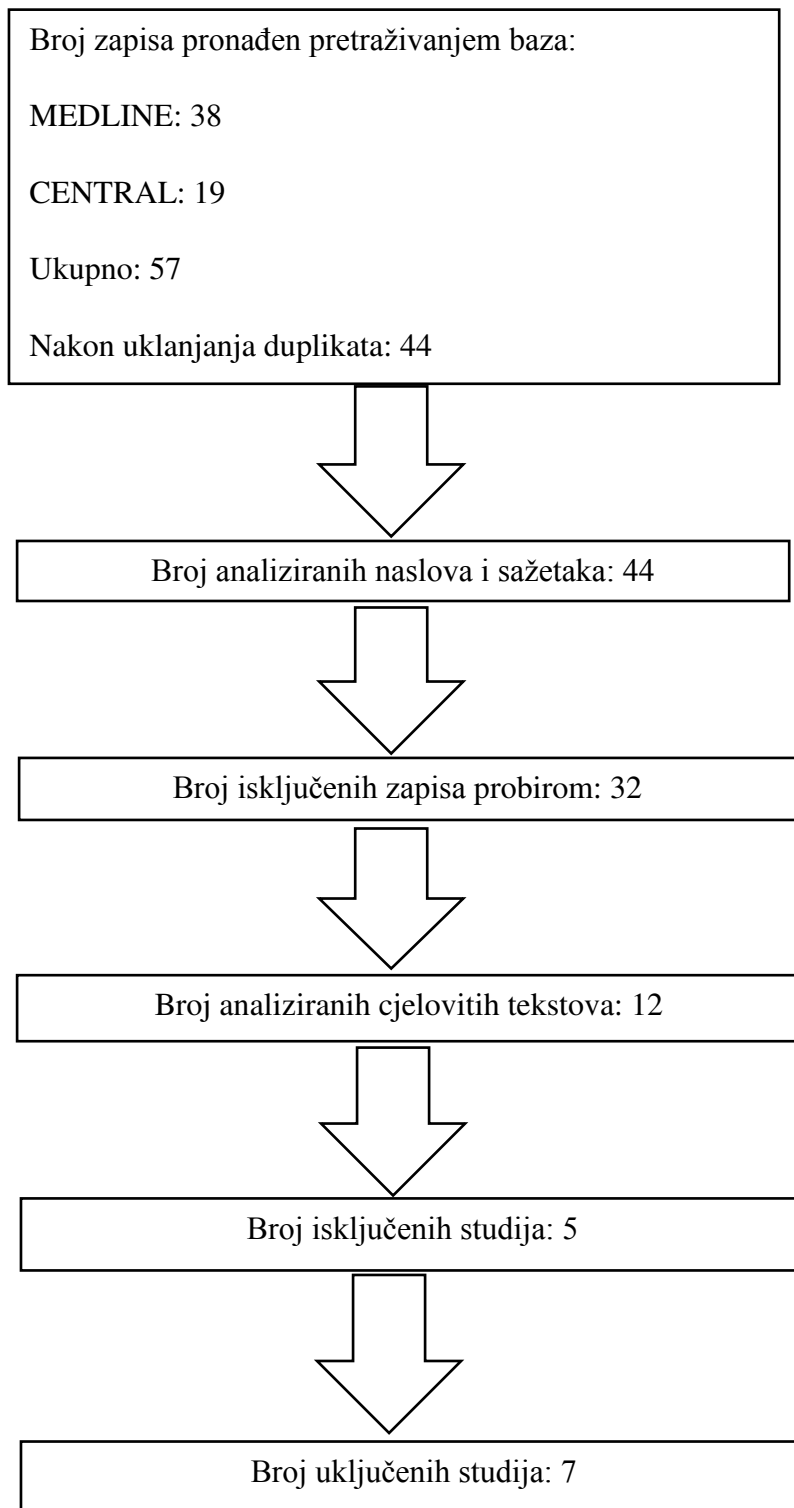
C – Visok rizik pristranosti: stopa isključenja najmanje 15% ili velike razlike u isključenju dviju grupa neovisno o upotrebi analize po protokolu.

D – Nejasan rizik pristranosti: nije naveden podatak o broju ispitanika koji su završili studiju.

#### **4. RESULTATI**



#### 4.1. Dijagram tijeka pretraživanja literature



Slika 4. Dijagram tijeka pretraživanja literature

## 4.2. Karakteristike uključenih studija

| <b>Tablica 1</b>  |   |
|---|---|
| Uključena studija                                       | <b>Ahshawat i sur. (22)</b>   |
| Cilj istraživanja                                       | Formiranje i evaluacija biljnih kozmetičkih krema u poboljšanju kožnoga viskoelasticiteta i vlažnosti   |
| Ustroj istraživanja                                     | Kontrolirani klinički pokus   |
| Mjesto provođenja istraživanja                          | Raipur, India   |
| Vrijeme provođenja istraživanja i trajanje istraživanja | U trajanju od 6 tjedana, s mjerenjima neposredno nakon prve aplikacije, 1 tjedan i 6 tjedana od početka istraživanja  |
| Ispitanici  | Dobrovoljci sa suhom kožom sklonom svrbeži u dobi između 22 i 50 godina   |
| Kriteriji uključenja                                    | Osobe s jako suhom kožom i kožom sklonom svrbežu, koji su dali informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju te u povijesti bolesti nemaju preosjetljivosti i alergije na sastojke ispitivanih pripravaka    |
| Kriteriji neuključivanja                                | Ne pristanak ispitanika   |
| Kriteriji isključivanja                                 | Ljudi s poznatom preosjetljivosti na neki od sastojaka koji se koriste u istraživanju, prisutnost alergija ili kožne preosjetljivosti bilo kojega tipa, ljudi s ranama i ozljedama na unutrašnjoj strani podlaktice |
| Broj ispitanika uključenih u studiju                    | 18  |
| Broj ispitanika koji su dovršili studiju                | 18  |
| Demografski podaci                                      | Dob: raspon dobi od 22 do 50 godina<br>Spol: 66.66% žene i 33.33% muškarci<br>Nema podataka o boji kože ispitanika  |
| Intervencija  | Dvije kreme koje sadrže kombinaciju biljnih ekstrakata, uključujući gotu kolu, u različitim koncentracijama.  |

|   |  |
|---|--|
| Sadržaj djelatnih tvari                   | Sadržaj ekstrakta gotu kole:<br>1. krema: 0,642% w/w<br>2. krema: 0,75% w/w  |
| Način primjene                            | Testni pripravci se apliciraju $5\pm 1$ mg/cm <sup>2</sup> na 2 cm <sup>2</sup> kože u trajanju od 6 tjedana, 2 puta dnevno u laboratoriju   |
| Kontrola                                  | Intervencija uspoređivana s grupom ljudi (6 ispitanika) kojima se aplicira samo kontrolni placebo pripravak, te se također uspoređuje i s ostatkom ispitanika (12 ispitanika podijeljenih u 2 grupe) koji primaju istovremeno na različitim mjestima jednu od testnih pripravaka i kontrolni pripravak |
| Svojstva kože                             | Jako suha koža sklona svrbežu  |
| Anatomska lokacija testnih mjesta na koži | Volarna strana podlaktica  |
| Mjere ishoda                              | Vlažnost kože i viskoelastična svojstva (rastezljivost i čvrstoća kože)  |
| Financiranje                              | AICTE (F.No: 8023/BOR/RPS-153/2006-07) i stipendija Sveučilišta: University grant commission [F. No.32-133/2006(SR)], New Delhi  |
| Sukob interesa                            | Nije navedeno  |
| Dodatne bilješke                          | Osim objektivne, uključuje i subjektivnu evaluaciju svojstava kože samih ispitanika te ispitivača  |

| <b>Tablica 2</b>               |   |
|--------------------------------|---|
| Uključena studija              | <b>Haftek i sur. (31)</b>   |
| Cilj istraživanja              | Klinička, biometrička i strukturalna evaluacija dugotrajnoga utjecaja topikalne primjene askorbinske kiseline i madekasozida na ljudskoj, suncem oštećenoj koži |
| Ustroj istraživanja            | Randomizirani dvostruko slijepi klinički pokus  |
| Mjesto provođenja istraživanja | Besançon, Francuska   |
| Vrijeme provođenja             | U trajanju od 6 mjeseci, mjerenja su izvođena prije početka istraživanja, nakon 1.5, 3, 4.5 i 6 mjeseci   |

|   |   |
|---|---|
| istraživanja i trajanje istraživanja      |   |
| Ispitanici                                | 20 zdravih žena u postmenopauzi, između 45 i 60 godina  |
| Kriteriji uključivanja                    | Žene u postmenopauzi koje su dale informirani pristanak, s kronično suncem oštećenom kožom i aktinski ostarjelom kožom  |
| Kriteriji neuključivanja                  | Ne pristanak ispitanica, korištenje drugih pripravaka protiv starenja kože, korištenje bilo kakvih drugih topikalnih pripravaka tijekom trajanja istraživanja   |
| Kriteriji isključivanja                   | Alergija na sastojke ispitivanih pripravaka, akutne i kronične bolesti zbog kojih osobe koriste kortikosteroide, topikalna primjena vitamina A ili drugih alfavhidroksi kiselina mjesec dana prije istraživanja, pretjerano konzumiranje alkohola ili toksičnih supstanci |
| Broj ispitanika uključenih u studiju      | 20  |
| Broj ispitanika koji su dovršili studiju  | 20  |
| Demografski podaci                        | Dob: $51.1 \pm 4.3$ god. (srednja vrijednost $\pm$ SD)<br>Spol: 100% žene<br>Nema podataka o boji kože ispitanika   |
| Intervencija                              | Testna krema s 5% vitaminom C i 0,1% madekasozida (Redermic; La Roche-Posay lab. pharm.)  |
| Sadržaj djelatnih tvari                   | 0,1% madekasozida   |
| Način primjene                            | 2 puta dnevno, količina pripravka koja stane na vrh prsta (engl. <i>fingertip unit</i> ), kroz 6 mjeseci  |
| Kontrola                                  | Placebo - kontrolnu kremu čini Toleraine (La Roche- Posay lab. Pharm.)  |
| Svojstva kože                             | Kronično suncem oštećena koža i aktinski ostarjela koža   |
| Anatomska lokacija testnih mjesta na koži | Lice, vrat, gornji dio prsišta i ruka   |
| Mjere ishoda                              | Vlažnost, elastičnost kože i reljef kože  |
| Financiranje                              | Nije navedeno   |

|                  |  |
|------------------|--|
| Sukob interesa   | Nije navedeno  |
| Dodatne bilješke | Osim objektivnoga mjerenja, ispitana je i evaluacija psiholoških i subjektivnih dojmova te histološka mjerenja na temelju biopsija 14 ispitanica |

| <b>Tablica 3</b>  |   |
|---|---|
| Uključena studija                                       | <b>Lueangarun i sur. (19)</b>   |
| Cilj istraživanja                                       | Evaluiranje učinkovitosti i sigurnosti korištenja emolijensa koji sadržava 5% pantenol, madekasozid i kombinaciju bakra, cinka i mangana, u usporedbi sa 0,02% triamcinolon acetonid kremom, u smanjivanju nepovoljnih učinaka nakon laserske ablacije frakcijskim ugljikovim dioksidom, te u poboljšavanju cijeljenja rana i prevenciji nekih nuspojava koje se povezuju sa steroidima kao što je postinflamatorna hiperpigmentacija (PIH) |
| Ustroj istraživanja                                     | Randomizirani kontrolirani dvostruko slijepi klinički pokus   |
| Mjesto provođenja istraživanja                          | Pathumthani, Tajland  |
| Vrijeme provođenja istraživanja i trajanje istraživanja | 7 dana apliciranja nakon tretmana laserom, uz mjerenja prije lasera, odmah nakon laser tretmana, te 3., 5., 7., 14., 30. i 60. dan nakon tretmana   |
| Ispitanici  | 20 zdravih osoba, starijih od 18 god, raspon 26 do 46 godina  |
| Kriteriji uključenja                                    | Osobe koje su potpisale obrazac za sudjelovanje u istraživanju, osobe sa atrofičnim ožiljcima od akni na oba obraza koji su stariji od 6 mjeseci i više   |
| Kriteriji neuključivanja                                | Trudnoća i dojenje, inficirana i fotosenzitivna koža, koža sklona keloidnim ožiljcima   |
| Kriteriji isključivanja                                 | Isotretinoin primljen, osobe koje su podvrgnute invazivnim facijalnim procedurama 3 mjeseca prije istraživanja, konkomitantni tretman na testnim mjestima   |
| Broj ispitanika uključenih u studiju                    | 20  |

|   |  |
|---|--|
| Broj ispitanika koji su dovršili studiju  | 20   |
| Demografski podaci                        | Dob: 37.55±9.41 god. (srednja vrijednost±SD)<br>Spol :40% žena i 60% muškaraca<br>Boja kože: fototip III (30%), fototip IV (55%) i fototip V (10%)   |
| Intervencija                              | Pantenol, madekasozid, bakar, cink, mangan (Cicaplast baume B5; La Roche Posay, lab. Pharm.)   |
| Sadržaj djelatnih tvari                   | 5% pantenol, madekasozid, bakar, cink, mangan  |
| Način primjene                            | Nakon operativnog zahvata, testne kreme su primjenjivane 2 puta dnevno kroz 7 dana. Kontrolna i testna krema su primjenjivane na polovici lica, strana lica na koju ide svaka krema je određena nasumično. Ispitanici su samoaplicirali kreme.   |
| Kontrola                                  | 0,02% triamcinolonacetamid krema   |
| Svojstva kože                             | Koža sa atrofičnim ožiljcima od akni starijih od 6 mjeseci nakon laserske ablacije   |
| Anatomska lokacija testnih mjesta na koži | Lice   |
| Mjere ishoda                              | Eritem, razina melanina, ljuštenje kože, pore, depresije kože, boja i tekstura kože (biometrijsko skeniranje)  |
| Financiranje                              | Nema podataka  |
| Sukob interesa                            | Autori tvrde da ne postoji sukob interesa  |
| Dodatne bilješke                          | 1/20 ispitanika razvio akniformne erupcije treći dan nakon laserske terapije na obje strane obraza.<br>Spominje se usporedba s drugom studijom koja je koristila topikalno primijenjen visoko potentni steroid klobetazol propionat (0,05%).<br>Ljudi sa tamnom kožom će vjerojatnije razviti PIH.<br>Također korištena subjektivna evaluacija kože. |

| <b>Tablica 4</b>  |   |
|---|---|
| Uključena studija                                       | <b>Maramaldi i sur. (32)</b>  |
| Cilj istraživanja                                       | Gotu kola u tretiranju bora   |
| Ustroj istraživanja                                     | Jednostruko slijepi, placebo kontrolirani klinički pokus  |
| Mjesto provođenja istraživanja                          | Longjumeau, Francuska   |
| Vrijeme provođenja istraživanja i trajanje istraživanja | 6 tjedana   |
| Ispitanici  | 20 zdravih ispitanika u dobi između 40 i 70 godina  |
| Kriteriji uključivanja                                  | Osobe koje su potpisale pisani pristanak za sudjelovanje u istraživanju u dobi između 40 i 70 godina                        |
| Kriteriji neuključivanja                                | Nisu navedeni   |
| Kriteriji isključivanja                                 | Nisu navedeni   |
| Broj ispitanika uključenih u studiju                    | 20  |
| Broj ispitanika koji su dovršili studiju                | Nije navedeno   |
| Demografski podaci                                      | Dob: 55±9 godina (srednja vrijednost±SD)<br>Nema podataka o spolu ispitanika<br>Nema podataka o boji kože ispitanika        |
| Intervencija  | Centevita- emulzija s 0,5% ekstrakta gotu kole koja sadrži sva 4 terpenoida biljke i sadržaja polifenolne frakcije preko 7% |
| Sadržaj djelatnih tvari                                 | 0,5% w/w ekstrakt gotu kole   |
| Način primjene  | Samoaplikacija.<br>Ispitanici nanose dva pripravka na po jednu stranu lica tijekom 6  |

|   |   |
|---|---|
|   | tjedana<br>Odabir strane gdje ide testni i placebo pripravak je nasumično odabran                 |
| Kontrola                                  | Placebo - emulzija bez ekstrakta gotu kole  |
| Svojstva kože                             | Normalna koža sa znakovima fotostarenja   |
| Anatomska lokacija testnih mjesta na koži | Lice  |
| Mjere ishoda                              | Opseg zahvaćenosti borama, čvrstoća i elastičnost kože, gustoća kolagena                          |
| Financiranje                              | Company Indena SpA, Milano, Italija   |
| Sukob interesa                            | Autori tvrde da ne postoji sukob interesa   |
| Dodatne bilješke                          | Sadržava i <i>in vitro</i> testiranja, koje je potvrđeno navedenim kliničkim dijelom istraživanja |

| <b>Tablica 5</b>  |  |
|---|--|
| Uključena studija                                       | <b>Martelli i sur. (33)</b>  |
| Cilj istraživanja                                       | Evaluacija učinaka topikalno primijenjene OTC formulacije koja sadrži ekstrakt gotu kole, silibinin i bosveličnu kiselinu , u usporedbi s placebom, na elastičnost i čvrstoću kože |
| Ustroj istraživanja                                     | Randomizirani, dvostruko slijepi, klinički pokus   |
| Mjesto provođenja istraživanja                          | Nije navedeno  |
| Vrijeme provođenja istraživanja i trajanje istraživanja | Mjesec dana  |
| Ispitanici  | 20 žena, starosti između 20 i 25 godina  |
| Kriteriji uključivanja                                  | Žene dobi između 20 i 25 godina koje imaju zdravu kožu i koje su potpisale informirani pristanak za sudjelovanje u istraživanju  |
| Kriteriji neuključivanja                                | Ne pristanak ili odbijanje korištenja drugih proizvoda za vrijeme trajanja istraživanja  |



|   |  |
|---|--|
| Kriteriji isključivanja                   | Nisu navedeni  |
| Broj ispitanika uključenih u studiju      | 20   |
| Broj ispitanika koji su dovršili studiju  | Nije navedeno  |
| Demografski podaci                        | Dob – raspon od 20 do 25 godina<br>Spol: 100% žene<br>Nema podataka o boji kože ispitanika                                 |
| Intervencija                              | Abilast: bosvelična kiselina, silibinin i ekstrakt gotu kole   |
| Sadržaj djelatnih tvari                   | Nije navedeno  |
| Način primjene                            | Na jednu ruku aplikacija testnog, a na drugu kontrolnog pripravka, 2 puta dnevno u trajanju od mjesec dana, samoaplikacija |
| Kontrola                                  | Placebo emulzija bez gore navedenih djelatnih tvari  |
| Svojstva kože                             | Zdrava, normalna koža  |
| Anatomska lokacija testnih mjesta na koži | Ruka   |
| Mjere ishoda                              | Rastezljivost i čvrstoća kože, vlažnost kože   |
| Financiranje                              | Ondaline Cosmetici i Eurochem Ricerche su osigurali uzorke aktivne i placebo formulacije                                   |
| Sukob interesa                            | Nije navedeno  |
| Dodatne bilješke                          | Dodatna mjera ishoda, klinička procjena iritacije, deskvamacije i suhoće kože  |

|                   |   |
|-------------------|---|
| <b>Tablica 6</b>  |   |
| Uključena studija | <b>Milani i sur. (34)</b>   |
| Cilj istraživanja | Evaluacija i usporedba učinaka 24 satnih učinaka pripravka koji sadrži matične stanice gotu kole, glicerol i hijaluronsku kiselinu na vlažnost kože i transepidermalni gubitak vode, u usporedbi s placebom |

|   |   |
|---|---|
| Ustroj istraživanja                                     | Jednstruko slijepi randomizirani, kontrolirani klinički pokus   |
| Mjesto provođenja istraživanja                          | Milano, Italija   |
| Vrijeme provođenja istraživanja i trajanje istraživanja | Jednodnevno istraživanje sa mjerenjima prije aplikacije, 1h, 8h i 24h nakon aplikacije testiranih pripravaka  |
| Ispitanici  | 20 zdravih žena   |
| Kriteriji uključivanja                                  | Informirani pristanak, normalna koža bez akutnih kožnih bolesti   |
| Kriteriji neuključivanja                                | Prisutna suhoća kože pri kojoj je izmjerena vlažnost manja od 30 AU, korištenje drugih preparata koji mogu djelovati na teksturu kože, sudjelovanje u drugom istraživanju   |
| Kriteriji isključivanja                                 | Pušači, osobe s kožnim bolestima, trudnoća, dojenje, primjena sustavnih kortikosteroida ili citostatika 30 dana od početka istraživanja, bilo koje stanje kože koje može interferirati s ispravnom procjenom kože   |
| Broj ispitanika uključenih u studiju                    | 20  |
| Broj ispitanika koji su dovršili studiju                | Nije navedeno   |
| Demografski podaci                                      | Dob: 40±10 godina (srednja vrijednost±SD)<br>Spol: 100% žene<br>Nema podataka o boji kože ispitanika  |
| Intervencija  | JCS: 1% hijaluronska kiselina, 5% glicerol, matične stanice gotu kole   |
| Sadržaj djelatnih tvari                                 | Nije navedeno   |
| Način primjene  | Prepravke postavlja zaslijepljeni istraživač u standardiziranim uvjetima (soba 23°C i 30% rel. vlažnosti), 0,4 ml testnog pripravka aplicira se na testnu površinu kože od 5x15 cm, nakon čega slijedi <i>tape-stripping</i> procedura s ponavljanim stavljanjem prozirne trake od 15 mm na svako testno područje (40 puta) |
| Kontrola  | Placebo, nasumično odabrano mjesto primjene testnog i kontrolnog  |

|   |   |
|---|---|
|   | pripravka   |
| Svojstva kože                             | Zdrava, bez akutnih kožnih bolesti  |
| Anatomska lokacija testnih mjesta na koži | Unutrašnja strana podlaktice  |
| Mjere ishoda                              | Vlažnost kože i TEWL  |
| Financiranje                              | Difa Cooper, SpA: tvrtka koja komercijalizira testirani pripravak   |
| Sukob interesa                            | Oba autora prijavljuju sukob interesa: prvi autor je direktor tvrtke koja komercijalizira testirani pripravak, dok je drugi autor financiran od strane iste tvrtke. |
| Dodatne bilješke                          |   |

| <b>Tablica 7</b>  |  |
|---|--|
| Uključena studija                                       | <b>Ratz-Lyko i sur. (24)</b>   |
| Cilj istraživanja                                       | Istraživanje djelovanja kozmetičkih formulacija koje sadržavaju ekstrakt gotu kole u obliku kreme i hidrogela na parametre zdrave kože te utjecaj na nastanak oštećenja kože nakon njenog izlaganja metilnikotinat u modelu upale kože |
| Ustroj istraživanja                                     | Kontrolirani klinički pokus  |
| Mjesto provođenja istraživanja                          | Nije navedeno  |
| Vrijeme provođenja istraživanja i trajanje istraživanja | 4 tjedna   |
| Ispitanici  | 25 zdravih ispitanika, starosti od 18 do 55 godina   |
| Kriteriji uključenja                                    | Osobe koje su prošle <i>patch test</i> pripremljene kozmetike, zdravi i bez kožnih bolesti, koji su pristali ne koristiti drugu kozmetiku 2 tjedna prije početka istraživanja i za vrijeme istraživanja te izbjegavati izlaganje suncu |
| Kriteriji neuključivanja                                | Ne pristanak   |

|   |   |
|---|---|
| Kriteriji isključivanja                   | Dermatološki bolesnici  |
| Broj ispitanika uključenih u studiju      | 25  |
| Broj ispitanika koji su dovršili studiju  | Nije navedeno   |
| Demografski podaci                        | Dob: raspon od 18 do 55 godina<br>Nema podataka o spolu ispitanika<br>Nema podataka o boji kože ispitanika  |
| Intervencija                              | 1. Emulzije (kreme) s 2,5 i 5% ekstrakta gotu kole<br>2. Gelovi s 2,5 i 5% ekstrakta gotu kole  |
| Sadržaj djelatnih tvari                   | Pripravci s 2,5% i 5% ekstrakta gotu kole   |
| Način primjene                            | Testna krema na unutrašnju stranu lijeve podlaktice, a testni gel na unutrašnju stranu desne podlaktice iste osobe, 0,1 ml testnih uzoraka aplicira se špricom od strane istraživača na površinu od 3x4 cm u ujednačenom sloju. |
| Kontrola                                  | Placebo: kontrolna krema i kontrolni gel bez ekstrakta, koje su aplicirane na vanjskoj strani unutarnjih strana podlaktice pojedine ruke  |
| Svojstva kože                             | Zdrava koža i koža nakon oštećenja metilnikotinatom (model upale kože)  |
| Anatomska lokacija testnih mjesta na koži | Unutrašnja strana podlaktica obje ruke  |
| Mjere ishoda                              | Vlažnost kože, TEWL, eritem, pH kože  |
| Financiranje                              | Vlastitim resursima   |
| Sukob interesa                            | Autori tvrde da ne postoji sukob interesa   |
| Dodatne bilješke                          | Nakon 4 tjedna terapije aktivnim i placebo pripravcima, koža ispitanika je izložena metilnikotinatu s ciljem istraživanja utjecaja terapije na nastalu upalu uslijed izlaganja kože noksi                                       |

## Ciljevi istraživanja

Cilj istraživanja u sedam studija uključenih u istraživanje bio je utjecaj pojedinih lokalnih pripravaka na neke od parametara kože kao što su: vlažnost, rastezljivost, čvrstoća, elastičnost, transepidermalni gubitak vode, eritem i pH kože. Studija Ahshawat i sur. (22) je gledala utjecaj primjene biljnih kozmetičkih krema u poboljšanju viskoelasticiteta (rastezljivost i čvrstoća) i vlažnosti kože. Studija Haftek i sur. (31) je pratila utjecaj primjene pripravka na koži oštećenoj kronično izlaganjem suncu mjereći parametre vlažnosti i elastičnosti kože. Studija Lueangarun i sur. (19) je promatrala utjecaj lokalnog pripravka na smanjenje nepovoljnih učinaka laserske ablacije frakcijskim ugljikovim dioksidom, poboljšanje cijeljenja rana te prevenciju postinflamatorne hiperpigmentacije. Cilj istraživanja studije Maramaldi i sur. (32) je bilo praćenje učinka lokalnog pripravka na tretiranje bora mjereći parametre elastičnost kože i gustoća kolagena. Studija Martelli i sur. (33) je ispitala učinak kozmetičkog pripravka na elastičnost i čvrstoću kože. Studija koja je uz vlažnost kože ispitala i transepidermalni gubitak vode bila je studija Milani i sur. (34), a studija Ratz-Lyko i sur. (24) je na modelu oštećenja kože uzrokovan metilnikotinom (upala kože) mjerila utjecaj lokalnog pripravka na vlažnost, transepidermalni gubitak vode, eritem i pH kože.

## Ustroj i mjesto održavanja istraživanja

Sve studije uključene u istraživanje su kontrolirani klinički pokusi. Karakteristike pojedinih studija s obzirom na provođenje randomizacije, način zasljepljivanja i mjesto istraživanja prikazani su u tablici 8.

| <b>Tablica 8</b>              |                      |                        |                            |
|-------------------------------|----------------------|------------------------|----------------------------|
| Uključene studije:            | <b>Randomizacija</b> | <b>Zasljepljivanje</b> | <b>Mjesto istraživanja</b> |
| <b>Ahshawat i sur. (22)</b>   | Nije provedena       | Nije provedeno         | Raipur, Indija             |
| <b>Haftek i sur. (31)</b>     | Provedena            | Dvostruko slijepo      | Besancon,<br>Francuska     |
| <b>Lueangarun i sur. (19)</b> | Provedena            | Dvostruko slijepo      | Pathumthani,<br>Tajland    |
| <b>Maramaldi i sur. (32)</b>  | Nije provedena       | Jednostruko slijepo    | Longjumeau,<br>Francuska   |

|                              |                |                     |                 |
|------------------------------|----------------|---------------------|-----------------|
| <b>Martelli i sur. (33)</b>  | Provedena      | Dvostruko slijepo   | Nije navedeno   |
| <b>Milani i sur. (34)</b>    | Provedena      | Jednostruko slijepo | Milano, Italija |
| <b>Ratz-Lyko i sur. (24)</b> | Nije provedena | Nije provedeno      | Nije navedeno   |

### **Ispitanici**

U tri studije svi ispitanici su bili ženskog spola, dok dvije studije nemaju podatak o spolu ispitanika (24, 31-34). U studiji Ahshawat i sur. (22) sudjelovalo je 12 žena i 6 muškaraca, a u studiji Lueangarun i sur. (19) je sudjelovalo 8 žena te 12 muškaraca. Nijedna studija nema podatak o boji kože ispitanika.

Tri studije su imale ispitanike s nekim modelom oštećenja kože. Studija Haftek i sur. (31) u svom istraživanju su imali ispitanice s kronično suncem oštećenom kožom te aktinski ostarjelom kožom. U studiji Lueangarun i sur. (19) oštećenje kože je bilo u obliku kože s atrofičnim ožiljcima od akni starijih od 6 mjeseci nakon laserske ablacije. Oštećenje kože izazvano metilnikotinom (model upale kože) u osoba sa zdravom kožom bez kožnih bolesti imali su ispitanici studije Ratz-Lyko i sur. (24). Vrlo suhu kožu sklonu svrbeži imali su ispitanici studije Ahshawat i sur. (22), normalnu kožu sa znakovima fotostarenja su imali ispitanici studije Maramaldi i sur. (32), dok su u studijama Martelli i sur. (33) i Milani i sur. (34) ispitanice imale zdravu i normalnu kožu.

U svim studijama ispitanici su stariji od 18 godina te nema starijih od 70 godina. U šest studija podatak o dobi ispitanika dan je kroz raspon godina; Ahshawat i sur. (22) raspon od 22 do 50 godina, Haftek i sur. (31) raspon od 45 do 60 godina, Lueangarun i sur. (19) raspon od 26 do 46 godina, Maramaldi i sur. (32) raspon od 40 do 70 godina, Martelli i sur. (33) raspon od 20 do 25 godina, Ratz - Lyko i sur. (24) raspon od 18 do 55 godina, a u studiji Milani i sur. (34) dob ispitanica je prikazan u obliku  $40 \pm 10$  godina.

### **Intervencija**

Od sedam studija uključenih u istraživanje, četiri studije su koristile ekstrakt gotu kole kao testni pripravak. Dvije od njih su koristile kombinacije ekstrakta gotu kole s drugim biljnim tvarima, dok su dvije studije koristile čisti ekstrakt gotu kole u različitim koncentracijama (22, 24, 32, 33). Studija Ahshawat i sur. (22) je koristila dvije kreme koje sadrže kombinacije biljnih ekstrakata sa masenim udjelima ekstrakta gotu kole od 0,642 % te

0,75 %. Kombinaciju ekstrakta gotu kole s drugim djelatnim tvarima je koristila studija Martelli i sur. (33), ali koncentracija ekstrakta gotu kole nije navedena. Čisti ekstrakt gotu kole koristile su studije Maramaldi i sur. (32) te Ratz-Lyko i sur. (24). Studija Maramaldi i sur. koristila je emulziju s 0,5 % ekstrakta gotu kole, ista studija jedina ima naveden podatak kako ekstrakt sadrži sva 4 terpenoida biljke te sadržaj polifenolne frakcije od najmanje 7 % (32). Najveće koncentracije ekstrakta gotu kole imala je studija Ratz-Lyko i sur. koja je koristila emulziju (kremu) sa sadržajem ekstrakta gotu kole od 2,5 te 5 % i gel također sa sadržajem ekstrakta gotu kole od 2,5 i 5 % (24). Dvije studije su koristile gotove pripravke koje u sebi sadrže djelatnu tvar iz gotu kole (19, 31). Studija Haftek i sur. (31) je koristila testnu kremu s 5 % vitaminom C te 0,1 % madekasozida, a studija Lueangarun i sur. (19) je koristila pripravak koji sadrži 5 % pantenol, madekasozid, bakar, cink te mangan, dok koncentracija madekasozida u pripravku nije poznata. Jedina studija koja je u testnom pripravku koristila matične stanice gotu kole bila je studija Milani i sur. (34), a uz matične stanice nepoznate koncentracije, pripravak je sadržavao 1 % hijaluronsku kiselinu te 5 % glicerin.

Sve studije su imali kontrolni pripravak koji nije sadržavao djelatnu tvar, osim studije Lueangarun i sur. (19) koja je kao kontrolni pripravak imala kremu s kortikosteroidom. Dvije studije su imale pripravke s različitim koncentracijama djelatnih tvari (22, 24). Dodatno, studija Ratz-Lyko i sur. (24) je imala i dva različita oblika pripravka (krema i gel).

Količina pripravka koja se nanosila na kožu precizirana je u studiji Milani i sur. (34) gdje su ispitivači nanosili 0,4 mL pripravka na površinu kože veličine 5 x 15 cm jednokratno te mjerenja vršili kroz 24 sata od aplikacije. U studiji Ahshawat i sur. (22) također je precizirana količina koja se aplicirala na kožu, a iznosila je  $5 \pm 1 \text{ mg/cm}^2$  na  $2 \text{ cm}^2$  tijekom 6 tjedana. Studija Ratz-Lyko i sur. (24) također je precizirala količinu apliciranu na kožu, a iznosila je 0,1 mL dva puta dnevno tijekom 4 tjedna. Ostale studije nisu navele točnu količinu pripravka koji se nanosi na kožu. Studija Haftek i sur. (31) kao mjeru količine pripravka koristi količinu pripravka koji stane na prst (engl. *finger tip unit*) dva puta dnevno tijekom 6 mjeseci. Studije Lueangarun i sur. (19), Maramaldi i sur. (32) te Martelli i sur. (33) navode samoaplikaciju dva puta dnevno u trajanju 7 dana, 6 tjedana i mjesec dana. Studija koja je najduže vodila istraživanje je studija Haftek i sur. (31) gdje su ispitanici kroz 6 mjeseci nanosili pripravak, a najkraće tj. jednokratno nanošenje pripravka bilo je u studiji Milani i sur. (34) gdje su mjerenja i završetak studije napravili kroz 24 sata.

Dvije studije su koristile lice kao jedino mjesto aplikacije pripravka. Testnu kremu su nanosili na jednu stranu lica, a kontrolnu kremu na drugu (19, 32). Studija koja je osim na lice, pripravak nanosila i na vrat, gornji dio prsišta i ruku je bila studija Haftek i sur. (31). Studije Milani i sur. (34) te Ratz-Lyko i sur. (24) testni pripravak su nanosili na unutrašnju stranu podlaktice. U studiji Milani i sur. (34) kontrolna otopina se nanosila na jednu ruku, a testna otopina na drugu. Studija Ratz-Lyko i sur. (24) je koristila obje ruke i za testne pripravke i kontrolne pripravke. Testna krema nanosila se na lijevu podlakticu s unutrašnje strane, a testni gel na desnu podlakticu s unutrašnje strane. Kontrolni pripravak (krema/gel) nanosio se na vanjsku stranu unutrašnje podlaktice lijeve i desne ruke. Studija Ahshawat i sur. (22) testnu kremu je nanosila na volarnu stranu podlaktice te na drugo mjesto nanosili također i kontrolnu kremu. Šest ispitanika nije nanosilo testnu kremu, već samo kontrolnu, dok je 12 ljudi nanosilo i testnu i kontrolnu kremu na različitim mjestima. Studija koja nije precizirala mjesto primjene je studija Martelli i sur. (33) gdje je navedena primjena testne kreme na jednoj ruci, a kontrolne kreme na drugoj.

Kontrolni pripravci u studijama navedeni su kao placebo bez ekstrakta djelatne tvari iz gotu kole. Studija Haftek i sur. (31) koristi gotovi pripravak tj. kremu Toleraine (La Roche - Posay lab. pharm.) kao kontrolnu kremu, dok jedina studija koja nije koristila placebo, već 0,02% triamcinolonacetoniid (niskopotentni kortikosteroid) kremu kao kontrolni pripravak je studija Lueangarun i sur. (19).

### **Sukob interesa**

Tri studije nisu navele podatak o sukobu interesa (22, 31, 33). Autori triju studija tvrde kako ne postoji sukob interesa (19, 24, 32). U studiji Milani i sur. (34) prijavljen je sukob interesa, prvi autor je direktor tvrtke koja komercijalizira testni pripravak, dok je drugi autor financiran od strane iste tvrtke, a istraživanje je također financirano od strane iste tvrtke (Difa Cooper, SpA).



### 4.3. Procjena pristranosti

| <b>Tablica 9. Rizik pristranosti ovisno o metodi randomizacije, prikrivanju razvrstavanja, zasljepljivanju i gubitku ispitanika</b> |                             |                                  |                        |                           |
|---|-----------------------------|----------------------------------|------------------------|---------------------------|
|   | <b>Metoda randomizacije</b> | <b>Prikrivanje razvrstavanja</b> | <b>Zasljepljivanje</b> | <b>Gubitak ispitanika</b> |
| <b>Ahshawat i sur. (22)</b>   | Visok                       | Nejasan                          | Visok                  | Nizak                     |
| <b>Haftek i sur. (31)</b>   | Nejasan                     | Nizak                            | Nejasan                | Nizak                     |
| <b>Lueangarun i sur. (19)</b>   | Nejasan                     | Nejasan                          | Nejasan                | Nizak                     |
| <b>Maramaldi i sur. (32)</b>  | Nejasan                     | Nejasan                          | Nejasan                | Nejasan                   |
| <b>Martelli i sur. (33)</b>   | Nejasan                     | Nejasan                          | Nejasan                | Nejasan                   |
| <b>Milani i sur. (34)</b>   | Nizak                       | Nejasan                          | Nejasan                | Nejasan                   |
| <b>Ratz – Lyko i sur. (24)</b>  | Visok                       | Visok                            | Visok                  | Nejasan                   |

#### **Pregled rizika pristranosti**

Sve uključene studije imaju najmanje jednu domenu ocijenjenu nejasnim rizikom pristranosti, a za čak dvije studije rizik pristranosti je procijenjen nejasnim u svim domenama (32, 33). Navedeni podatak je posljedica nedovoljno opisane metodologije istraživanja. Dvije studije imaju visok rizik pristranosti jer navedene podatke uopće nisu proveli u istraživanju (22, 24). Jedna od navedenih studija ima tri od četiri domene ocijenjene visokim rizikom pristranosti, dok druga ima dvije (22, 24). Četiri studije imaju nizak rizik pristranosti što je posljedica detaljno navedenih podataka ili opisane metodologije istraživanja (19, 22, 31, 34). Samo jedna studija od navedenih ima dvije domene ocijenjene s niskim rizikom pristranosti, dok ostale imaju po jednu (31).

#### **Randomizacija**

Dvije studije nisu provele randomizaciju u svom istraživanju te zbog istog razloga rizik pristranosti je visok (22, 24). Metoda randomizacije u studiji Milani i sur. (34) bila je opisana, a ispitivači su je proveli na računalu koristeći princip *blocks of four*. Zbog navedenog studiji je dana ocjena niskog rizika pristranosti. Preostale studije navode primjenu randomizacije, međutim sama metoda randomizacije nije adekvatno opisana. Stoga nije bilo moguće dati jasnu procjenu rizika pristranosti te je on ocijenjen nejasnim (19, 31-33).

## Prikrivanje razvrstavanja

Samo u jednoj studiji opisana je metoda prikrivanja razvrstavanja gdje su ispitanici dobili po tri para naizgled identičnih tuba u kojima su se nalazili različiti pripravci. Tube su na sebi imale oznake „lijevo“, „desno“ i „lice“, a kodovi su bili otkriveni na kraju istraživanja (31). U jednoj studiji razvrstavanje nije prikriveno te je ista studija ocijenjena s visokim rizikom pristranosti (24). Ostale studije nisu detaljno opisale način na koji su prikrili razvrstavanja, stoga nije moguće dati jasnu procjenu rizika pristranosti koji je onda ocijenjen nejasnim (19, 22, 32-34).

## Zasljepljivanje

Pet studija su provele zasljepljivanje u svojim istraživanjima, no nijedna od njih nije jasno opisala metodu. Rizik pristranosti za njih je procijenjen nejasnim (19, 31-34). Dvije studije zasljepljivanje nisu provele, a sukladno s tim rizik pristranosti je procijenjen visokim (22, 24).

## Gubitak ispitanika

Tri studije su navele da su svi ispitanici završili studiju, stoga je rizik pristranosti nizak (19, 22, 31). U ostalim studijama rizik pristranosti je procijenjen nejasnim jer nije moguće zaključiti koliko je ispitanika završilo studiju (24, 32-34).

## 4.4. Rezultati istraživanja

| Tablica 10                  |  |
|-----------------------------|--|
| Uključena studija:          | Rezultati i zaključak  |
| <b>Ahshawat i sur. (22)</b> | Primjenom testnih pripravaka s ekstraktom gotu kole pokazano je značajno poboljšanje vlažnosti kože u odnosu na kontrolni pripravak C7 (placebo) nakon 7 dana i 6 tjedana. Nije bilo značajne razlike između testnog pripravka CAA4 (0,642% ekstrakt gotu kole) i CAA5 (0,75% ekstrakt gotu kole). Formulacije CAA4 i CAA5 također su dovele do poboljšanja rastezljivosti i čvrstoće kože u odnosu na placebo. Zabilježeni su minimalni negativni učinci i može se zaključiti kako su formulacije CAA4 i CAA5 sigurne za uporabu. |
| <b>Haftak i sur. (31)</b>   | Statistički značajno poboljšanje vlažnosti kože i smanjenje bora oko očiju nakon 3 mjeseca primjene testne kreme (Redermic – krema   |

|                               |   |
|-------------------------------|---|
|                               | <p>koja sadrži 5% vitamin C i 0,1% madekasozida). Primjena iste kreme dovela je do značajnog povećanja elastičnosti kože nakon 6 mjeseci. Rezultati statistički značajno bolji u odnosu na kontrolni pripravak (Toleraine – emolijentna krema koja ne sadrži aktivne komponente iz gotu kole), što nije slučaj kod vlažnosti kože gdje su i kontrolna i testna krema pokazale značajno poboljšanje u odnosu na početne vrijednosti.</p>   |
| <b>Lueangarun i sur. (19)</b> | <p>Primjenom testnog (5% pantenol, madekasozid, bakar, cink, mangan) i kontrolnog (0,2% triamcinolonacetamid) pripravka pokazano je značajno poboljšanje u cijeljenju rane, smanjenju vremena potrebnog za oporavak, poboljšanje u smanjenju oteklina i crvenila u 5 do 7 dana te poboljšanje pri stvaranju krasti i ljuštenja kože u 7 dana. Nema značajne razlike na smanjenje eritema, uzvišenja, melanina, udubljenja (atrofičnih ožiljaka) te poboljšanja teksture kože između testnog i kontrolnog pripravka. Minimalni intenzitet PIH uočen je nakon 14 dana od zahvata u oba pripravka, bez značajne razlike u smanjenju na kraju istraživanja između kontrolnog i testnog pripravka. Melanin indeks u oba slučaja se nije značajno povećao, a razlike između kontrolnog i testnog pripravka nisu statistički značajne. Zaključno, nema značajne razlike između testnog i kontrolnog pripravka u poboljšanju parametara kože nakon operativnog zahvata.</p> |
| <b>Maramaldi i sur. (32)</b>  | <p>Primjena testne kreme s ekstraktom gotu kole pokazala je povećanje gustoće kolagena u odnosu na placebo. Također je navedeno i povećanje elastičnosti i čvrstoće kože, ali bez statističkog značaja u odnosu na placebo.</p>   |
| <b>Martelli i sur. (33)</b>   | <p>Primjena pripravka s ekstraktom gotu kole dovela je do statistički značajnog poboljšanja rastezljivosti, čvrstoće te elastičnosti kože u odnosu na kontrolni pripravak. Povećanje vlažnosti kože zabilježeno je prilikom primjene i testnog i kontrolnog pripravka bez značajne razlike između pripravaka.</p>   |
| <b>Milani i sur. (34)</b>     | <p>Primjenom pripravka s matičnim stanicama gotu kole došlo je do statistički značajnog povećanja vlažnosti kože u odnosu na placebo</p>  |

|                              |   |
|------------------------------|---|
|                              | <p>kroz sva mjerenja tijekom 24 sata. Primjena pripravka s gotu kolom dovela je do statistički značajnog smanjenja TEWL – a nakon <i>tape-stripping</i> postupka u odnosu na placebo kroz sva mjerenja tijekom 24 sata.</p>   |
| <b>Ratz-Lyko i sur. (24)</b> | <p>Primjena pripravaka s ekstraktom gotu kole je statistički značajno poboljšala vlažnost kože u odnosu na placebo nakon jednog i nakon četiri tjedna u odnosu na početno mjerenje. 5 % emulzija pokazala je veću učinkovitost u povećanju vlažnosti kože u odnosu na 5 % hidrogel.</p> <p>Primjena pripravaka s ekstraktom gotu kole dovela je do statistički značajnog smanjenja TEWL-a u odnosu na placebo i nakon jednog i nakon četiri tjedna. Najveće smanjenje TEWL-a zabilježeno je kod primjene 5 % emulzije, nakon koje slijedi 5 % hidrogel.</p> <p>Smanjenje eritema, TEWL-a i pH kože nakon izlaganja metilnikotinatu najveće je kod 5 % emulzije u odnosu na placebo.</p> |

Pet studija dobile su podatke o statistički značajnom poboljšanju vlažnosti kože nakon primjene testnih pripravaka (22, 24, 31, 33, 34). Dvije od njih nisu pokazale bolju učinkovitost testnih pripravaka u odnosu na placebo (31, 33).

Rastezljivost kože je mjerila studija Ahshawat i sur. (22) te Martelli i sur. (33), a obje studije su pokazale statistički značajna poboljšanja rastezljivosti kože primjenom testnih u odnosu na kontrolne pripravke. Uz rastezljivost kože iste studije su ispitivale i čvrstoću kože, isto tako pokazale su statistički značajna poboljšanja u odnosu na placebo. U studiji Maramaldi i sur. (32) primjena testnog pripravka dovela je do poboljšanja čvrstoće kože, ali koje statistički nije značajno u odnosu na kontrolni pripravak.

Elastičnost kože je mjerena u studiji Haftek i sur. (31) te Maramaldi i sur (32). Statistički značajno poboljšanje elastičnosti u odnosu na placebo imala je studija Haftek i sur., dok studija Maramaldi i sur. nije pokazala veću učinkovitost testnog pripravka u odnosu na kontrolni.

Povećanje gustoće kolagena s primjenom pripravka s gotu kolom pokazano je u studiji Maramaldi i sur. (32) te su rezultati statistički značajno bolji u odnosu na placebo.

Transepidermalni gubitak vode mjerile su studije Milani i sur. (34) te Ratz-Lyko i sur. (24). Obje studije dobile su statistički značajno smanjenje TEWL – a kod primjene testnog pripravka u odnosu na kontrolni.

Dvije studije su partile učinkovitost testnih pripravaka na smanjenje površine zahvaćenosti bora na licu (31, 32). U studiji Haftek i sur. (31) pokazano je statistički značajno smanjenje bora oko očiju u odnosu na placebo, dok je u studiji Maramaldi i sur. (32) pokazano smanjenje dubine i volumena bora također značajno u odnosu na placebo.

Dvije studije su mjerile utjecaj testnog i kontrolnog pripravka na eritem i crvenilo kože te su rezultati pokazali statistički značajno smanjenje eritema (19, 24). U studiji Lueangarun i sur. (19) smanjenje eritema bilo je prisutno i kod primjene testnog i kontrolnog pripravka bez statistički značajne razlike između njih, dok je u studiji Ratz-Lyko i sur. (24) statistički značajno smanjenje eritema je bilo veće kod primjene testnog pripravka u odnosu na placebo. Uz to, studija Ratz-Lyko i sur. (24) jedina je mjerila utjecaj testnog pripravka na pH kože gdje je primjena testnog pripravka pokazala statistički značajno smanjenje pH kože u odnosu na placebo. Dodatno, studija Lueangarun i sur. (19) pokazala je kako je i testni i kontrolni pripravak poboljšao parametre kože nakon zahvata na licu. Smanjenje otekline, eritema, crvenila, stvaranje krasti, ljuštenje kože, poboljšanje kod udubljenja i uzvišenja i teksture kože te smanjenje vremena potrebnog za oporavak bilo je prisutno i kod primjene testnog i kontrolnog pripravka bez statistički značajne razlike između njih. U istoj studiji mjerila se i razina melanina gdje se melanin indeks nije značajno povećao ni kod testnog, ni kontrolnog pripravka.

## **5. RASPRAVA**

Znanstvena istraživanja pokazala su korisne učinke pripravaka s gotu kolom na poboljšanje nekih parametara ljudske kože. Nisu pronađeni neželjeni učinci gotu kole, ali možemo istaknuti jedan slučaj u studiji Lueangarun i sur. (19) gdje je jedan ispitanik razvio akniformnu erupciju treći dan nakon laserske terapije na obje strane obraza. Ta pojava vjerojatno nije nuspojava pripravaka korištenih u istraživanju jer se pojavila na obje strane obraza, a i poznato je kako niskopotentni kortikosteroid ima malu mogućnost izazivanja takve nuspojave.

Vlažnost kože mjerena je u pet studija (22, 24, 31, 33, 34). Od navedenih samo je studija Haftek i sur. (31) mjerila vlažnost na modelu oštećenja kože. Tri od četiri studije koje su mjerile vlažnost na neoštećenoj koži su dobile rezultate statistički značajnog poboljšanja vlažnosti kože u odnosu na placebo (22, 24, 34). Jedina studija koja je mjerila parametre vlažnosti kože na modelu oštećenja kože nije dobila statistički značajno poboljšanje u odnosu na placebo. U istoj studiji kao testni pripravak se koristila krema s vitaminom C u koncentraciji od 5% te 0,1%-tnim madekasozidom, dok se kao kontrolni pripravak koristila krema Toleraine (emolijentna krema koja ne sadrži aktivne komponente iz gotu kole) (31). Statistički značajne razlike nije bilo zbog mogućnosti da i sama kontrolna krema pozitivno djeluje na vlažnost kože. Valja naglasiti kako su u studiji Martelli i sur. (33) gdje nije pokazano statistički značajno poboljšanje vlažnosti kože u odnosu na placebo, sudjelovale mlade osobe (20-25 godina) s normalnom i zdravom kožom, sukladno s tim, vlažnost kao parametar možda i nije jasni pokazatelj učinkovitosti pripravka na taj parametar i usporedbu s placebo. Tri studije koje su mjerile vlažnost kože su koristile pripravke s ekstraktom gotu kole u različitim koncentracijama, a dvije od te tri su imale pozitivne učinke pripravaka na vlažnost kože u odnosu na placebo (22, 24, 33). Jedna studija je koristila matične stanice gotu kole u kombinaciji s hijaluronskom kiselinom te je dobila pozitivne rezultate na isti parametar. U istoj studiji testni pripravak je sadržavao i hijaluronsku kiselinu (HA) za koju se smatra kako je poznato sredstvo ovlaživanja, prirodno prisutna i u dermisu i epidermisu. Međutim, nema podataka glede učinka HA na 24-satno mjerenje vlažnosti kože. HA učinci mogu biti ograničeni zbog enzimske razgradnje hijaluronidazom. Zanimljiv učinak Centelle jest da može inhibirati neke enzime, kao što je i hijaluronidaza te potencijalno povećati učinkovitost HA u dugoročnom vlaženju kože ako se koriste zajedno. Glavno ograničenje studije je to što nije dvostruko slijepa studija (34).

Mjerenje čvrstoće i rastezljivosti kože provele su tri studije, a sve tri studije su provodile mjerenja na neoštećenoj koži te koristile testne pripravke s ekstraktom gotu kole u

različitim koncentracijama (22, 32, 33). Studija Maramaldi i sur. (32) jedina nije dobila statistički značajno poboljšanje navedenih parametara u odnosu na placebo.

Elastičnost kože su mjerile dvije studije. Jedna na modelu oštećenja, a druga na neoštećenoj koži sa znakovima fotostarenja. Poboljšanje elastičnosti kože bilo je statistički značajno u odnosu na placebo u studiji s oštećenjem kože (31, 32). Na modelu oštećenja kože koristio se pripravak s djelatnom tvari iz gotu kole (0,1% madekasozid), a zanimljiv je i podatak kako u istoj studiji elastičnost kože nije korelirala s vlažnosti kože koja se nije statistički značajno poboljšala u odnosu na placebo, dok elastičnost jest (31). Na neoštećenoj koži koristio se pripravak s ekstraktom gotu kole. Potrebna su daljnja istraživanja kako bi se moglo zaključiti o mogućoj učinkovitosti ekstrakta gotu kole na poboljšanje parametara elastičnosti kože.

Jedina studija koja je mjerila gustoću kolagena je studija Maramaldi i sur. (32). Na neoštećenoj koži i korištenjem ekstrakta s gotu kolom (0,5%) dobiveno je statistički značajno veće povećanje gustoće kolagena u odnosu na placebo. Obzirom da je jedina studija koja je mjerila gustoću kolagena i da je uzorak sudionika mali, nije moguće zaključiti o potencijalnoj djelotvornosti i mehanizmu djelovanja pripravka.

Smanjenje TEWL-a bilo je statistički značajno u dvije studije koje su ujedno i jedine mjerile TEWL. Jedna od tih je mjerila TEWL nakon *tape-stripping* procedure, dok je druga uz mjerenje TEWL-a na neoštećenoj koži mjerila i TEWL nakon izlaganje kože iritansu (metilnikotinat) (24, 34). Studija Ratz-Lyko i sur. (24) je nanosila pripravak kao predtretman modelu upale kože uzrokovan metilnikotinom, a koristila je i kremu i gel s po dvije različite koncentracije ekstrakta gotu kole te placebo. Smanjenje TEWL-a bilo je povezano s prisutnošću ekstrakta gotu kole, a pokazane su i razlike u smanjenju TEWL-a između različitih oblika i koncentracija ekstrakta. Rezultati su pokazali kako emulzija i gel imaju zaštitna svojstva i mogu smanjiti osjetljivost na nadražajne tvari, a najveće poboljšanje parametra izmjereno je za 5%-tnu kremu. Bez obzira na rezultate, isti se moraju tumačiti s oprezom. Navedena studija ima čak tri od četiri domene rizika pristranosti ocijenjeno s visokim rizikom pristranosti te je upitna kvaliteta i metodologija studije. Uzorak ispitanika je mali, a nije naveden podatak koliki broj ispitanika je završilo studiju. Studija Milani i sur. (34) koja je mjerila TEWL nakon *tape-stripping* procedure koristila je matične stanice gotu kole zajedno s hijaluronskom kiselinom u testnom pripravku. U istoj studiji uzorak ispitanika je mali te je nepoznat broj ispitanika koji su završili studiju. Ispitivači nisu zaslijepljeni,



mjerenja su napravljena kroz 24 h te, sukladno sa svim, nije moguće napraviti detaljan zaključak o djelotvornosti gotu kole na navedeni parametar kože.

Mjerenje eritema kože provele su dvije studije (19, 24). Studija Lueangarun i sur. (19) je mjerila eritem biometrijskim skeniranjem nakon oštećenja kože laserskim tretmanom. Ista studija je jedina koja nije imala placebo kao kontrolni pripravak, već 0,2% triamcinolonacetomid (niskopotentni kortikosteroid). Nije bilo statistički značajne razlike u smanjenju eritema između testnog pripravka (krema s djelatnom tvari iz gotu kole) i kontrolnog. Uz djelatnu tvar iz gotu kole (madekasozid nepoznate koncentracije) testni pripravak je sadržavao i pantenol te bakar, cink i mangan. Studija ima nekoliko ograničenja, uzorak ispitanika je mali, razdoblje praćenja je relativno kratko, istraživanje je provedeno samo na azijskoj populaciji s fototipom kože IV, a i laserska terapija provedena je različitim uređajima. Druga studija koja je mjerila eritem kože je studija Ratz-Lyko i sur. (24). U istraživanju je korišten pripravak s ekstraktom gotu kole kao predtretman. Prije izlaganja kože iritansu nanosili su se pripravci s ekstraktom gotu kole u različitim koncentracijama i oblicima te mjerila količina eritema nakon izlaganja kože metilnikotinat koji uzrokuje otpuštanje prostaglandina te posljedično stvara upalu. Testni pripravci su pokazali statistički značajno smanjenje eritema u odnosu na placebo, dok su najbolji rezultati pokazani primjenom kreme s 5% ekstrakta gotu kole u odnosu na 2,5% kremu te 2,5% i 5% gel.

Reljef kože mjerio se samo na modelima oštećenja kože. Dvije studije su provele mjerenja različitim instrumentima te su obje dobile pozitivne rezultate (19, 31). Studija Haftek i sur. (31) je mjerila smanjenje bora oko očiju te je dobila statistički značajno poboljšanje u odnosu na placebo. U istoj studiji poboljšanje reljefa kože nije koreliralo s poboljšanjem vlažnosti kože koje nije bilo značajno učinkovitije u odnosu na placebo. Kao testni pripravak koristila se krema s 5% vitamina C te 0,1% madekasozida. Druga studija koja je mjerila reljef kože je studija Lueangarun i sur. (19). Kao testni pripravak koristila je kremu s madekasozidom, pantenolom, bakrom, cinkom i manganom, a kao kontrolni pripravak niskopotentni kortikosteroid (0,2% triamcinolinacetomid). Ista studija imala je pozitivne učinke na smanjenje ljuštenja kože, pore, depresije i uzvišenja te samu teksturu kože, a valja naglasiti kako rezultati u poboljšanju reljefa kože nisu bili statistički značajno različiti između dvaju pripravaka. U prije navedenom paragrafu, istaknuta su ograničenja studije.

pH kože jedino se mjerio u studiji Ratz-Lyko i sur. (24) gdje je izmjereno smanjenje pH kože nakon oštećenja kože metilnikotinatom korištenjem pripravaka s ekstraktom gotu

kole kao predtretman. Na temelju samo jedne studije nemoguće je dati zaključak o mogućoj djelotvornosti pripravaka.

Nisu pronađene jasne razlike djelotvornosti pripravaka na parametre kože između zdrave i oštećene ljudske kože u svim studijama gledajući sve parametre. Neki parametri su se mjerili samo na oštećenjima kože, dok su drugi parametri mjereni samo na zdravoj koži.

Rezultati analiza trebali bi biti tumačeni s oprezom. Zbroj ispitanika u svima istraživanja bio je 143. Za 58 ispitanika imamo podatak kako su završili studiju, dok za ostatak taj podatak nije poznat. Uz to, u svim studijama je mali uzorak ispitanika, za veću kvalitetu studije, a posljedično i cjelovitije zaključivanje potrebno je provesti mjerenja na većem broju ispitanika. Mjere ishoda su bile različite u pojedinim studijama kao i intervencije. Mogućnosti usporedbi studija međusobno su ograničene. Postojao je širok raspon instrumenata korištenih za mjerenje parametara kože pa čak i za mjerenje istih parametara mjenjenih u različitim studijama gdje se koristio drugi instrument. To je izazvalo problem za mogućnost višestruke usporedbe parametra kože. Dodatan problem stvara i podatak da se pripravci među studijama razlikuju u značajnim mjerama. Navedene su različite koncentracije ekstrakata gotu kole, djelatnih tvari iz gotu kole, ali i različitih oblika pripravaka. U nekim studijama nisu niti navedene koncentracije ekstrakata/djelatnih tvari u pripravcima. Na dosljednost rezultata utječe i podatak kako se testni pripravci nanose, u kojim količinama te koliko dugo. Postojale su razlike i u tim parametrima. Dakle, nije bilo moguće jasno zaključiti o kvaliteti i učincima navedenih ishoda.

Sve uključene studije imaju najmanje jednu domenu ocijenjenu nejasnim rizikom pristranosti, a za čak dvije studije sve domene rizika pristranosti su procijenjene nejasnim (32, 33). Dvije studije imaju visoke rizike pristranosti. Jedna od tih ima visoke rizike pristranosti za metodu randomizacije i zasljepljivanje, dok druga ima visok rizik pristranosti i za prikrivanje razvrstavanja uz prethodne dvije navedene domene (22, 24). Samo jedna studija ima nizak rizik pristranosti u metodi randomizacije (34). Kao što i jedna studija ima nizak rizik pristranosti u prikrivanju razvrstavanja (31). Ostale studije su u svim drugim domenama ocijenjene nejasnim rizikom pristranosti jer je nedovoljno opisana metodologija istraživanja što dodatno utječe na kvalitetu studije.

U studiji Milani i sur. (34) koja je dobila rezultate statistički značajnog poboljšanja parametara vlažnosti kože i smanjenja TEWL-a na neoštećenoj koži prvi autor je direktor tvrtke koja komercijalizira testni pripravak, dok je drugi autor financiran od strane iste tvrtke,

a istraživanje je također financirano od strane iste tvrtke. Navedeni podatak treba uzeti u obzir prilikom tumačenja dobivenih rezultata i znanstvenih dokaza.

## **6. ZAKLJUČCI**

Pripravci s gotu kolom ili djelatnim tvarima podrijetlom iz gotu pokazali su neke blagotvorne učinke na parametre kože na ljudskim modelima oštećenja kože i zdrave kože. Budući da su dokazi o djelotvornosti gotu kole vrlo ograničeni i neuvjerljivi zbog malog broja ispitanika, upitne metodološke kvalitete te nemogućnosti usporedbe rezultata pojedinih studija ne može se dati pouzdan zaključak o poboljšanju parametara kože na ljudima sa zdravom ili oštećenom kožom.

Zbog različitih mjera ishoda, intervencija, testnih pripravaka, mjesta primjene i duljini trajanja ispitivanja nije moguće izvući jasne zaključke o djelotvornosti pripravaka. Dodatno, neki testni pripravci su uz gotu kolu (ekstrakt ili djelatna tvar podrijetlom iz gotu kole) sadržavali i druge komponente koje bi mogle utjecati na mjereni parametar, dok je pojedini parametar mjereno samo u nekim studijama što također smanjuje kvalitetu dokaza.

Pripravci s gotu kolom nisu uzrokovali nikakve ozbiljne neželjene učinke.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Sudhakaran MV. Botanical Pharmacognosy of *Centella asiatica* (Linn.)Urban. Pharmacognosy Journal. 2017;9(4):546-58.
2. Bylka W, Znajdek-Awizen P, Studzinska-Sroka E, Brzezinska M. *Centella asiatica* in cosmetology. Postepy Dermatol Alergol. 2013;30(1):46-9.
3. Puttarak P, Panichayupakaranant P. A new method for preparing pentacyclic triterpene rich *Centella asiatica* extracts. Nat Prod Res. 2013;27(7):684-6.
4. Sen KK, Singh Chouhan KB, Tandey R, Mehta R, Mandal V. Impact of Microwaves on the Extraction Yield of Phenolics, Flavonoids, and Triterpenoids from *Centella* Leaves: An Approach toward Digitized Robust Botanical Extraction. Pharmacognosy Magazine. 2019;15(64):267-73.
5. Gohil KJ, Patel JA, Gajjar AK. Pharmacological Review on *Centella asiatica*: A Potential Herbal Cure-all. Indian J Pharm Sci. 2010;72(5):546-56.
6. Puttarak P, Panichayupakaranant P. Factors affecting the content of pentacyclic triterpenes in *Centella asiatica* raw materials. Pharm Biol. 2012;50(12):1508-12.
7. Razali NNM, Ng CT, Fong LY. Cardiovascular Protective Effects of *Centella asiatica* and Its Triterpenes: A Review. Planta Med. 2019;85(16):1203-15.
8. Sampson JH, Raman A, Karlsen G, Navsaria H, Leigh IM. In vitro keratinocyte antiproliferant effect of *Centella asiatica* extract and triterpenoid saponins. Phytomedicine. 2001;8(3):230-5.
9. Hafiz ZZ, Amin MM, Johari James RM, Teh LK, Salleh MZ, Adenan MI. Inhibitory Effects of Raw-Extract *Centella asiatica* (RECA) on Acetylcholinesterase, Inflammations, and Oxidative Stress Activities via In Vitro and In Vivo. Molecules. 2020;25(4).
10. Shen X, Guo M, Yu H, Liu D, Lu Z, Lu Y. Propionibacterium acnes related anti-inflammation and skin hydration activities of madecassoside, a pentacyclic triterpene saponin from *Centella asiatica*. Biosci Biotechnol Biochem. 2019;83(3):561-8.
11. Jung E, Lee JA, Shin S, Roh KB, Kim JH, Park D. Madecassoside inhibits melanin synthesis by blocking ultraviolet-induced inflammation. Molecules. 2013;18(12):15724-36.
12. Saraf S, Chhabra SK, Kaur CD. Development of photochemoprotective herbs containing cosmetic formulations for improving skin properties. J Cosmet Sci. 2012;63(2):119-31.
13. Sh Ahmed A, Taher M, Mandal UK, Jaffri JM, Susanti D, Mahmood S, et al. Pharmacological properties of *Centella asiatica* hydrogel in accelerating wound healing in rabbits. BMC Complement Altern Med. 2019;19(1):213.

14. Park JH, Choi JY, Son DJ, Park EK, Song MJ, Hellstrom M, et al. Anti-Inflammatory Effect of Titrated Extract of *Centella asiatica* in Phthalic Anhydride-Induced Allergic Dermatitis Animal Model. *Int J Mol Sci.* 2017;18(4).
15. Saeidinia A, Keihanian F, Lashkari AP, Lahiji HG, Mobayyen M, Heidarzade A, et al. Partial-thickness burn wounds healing by topical treatment: A randomized controlled comparison between silver sulfadiazine and centiderm. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(9):e6168.
16. Kimura Y, Sumiyoshi M, Samukawa K, Satake N, Sakanaka M. Facilitating action of asiaticoside at low doses on burn wound repair and its mechanism. *Eur J Pharmacol.* 2008;584(2-3):415-23.
17. Hua W, Fan LM, Dai R, Luan M, Xie H, Li AQ, et al. Comparison of two series of non-invasive instruments used for the skin physiological properties measurements: the DermaLab((R)) from Cortex Technology vs. the series of detectors from Courage & Khazaka. *Skin Res Technol.* 2017;23(1):70-8.
18. Zomer HD, Trentin AG. Skin wound healing in humans and mice: Challenges in translational research. *J Dermatol Sci.* 2018;90(1):3-12.
19. Lueangarun S, Srituravanit A, Tempark T. Efficacy and safety of moisturizer containing 5% panthenol, madecassoside, and copper-zinc-manganese versus 0.02% triamcinolone acetonide cream in decreasing adverse reaction and downtime after ablative fractional carbon dioxide laser resurfacing: A split-face, double-blinded, randomized, controlled trial. *J Cosmet Dermatol.* 2019;18(6):1751-7.
20. Tagami H. Electrical measurement of the hydration state of the skin surface in vivo. *Br J Dermatol.* 2014;171 Suppl 3:29-33.
21. Monteiro Rodrigues L, Fluhr JW. EEMCO Guidance for the in vivo Assessment of Biomechanical Properties of the Human Skin and Its Annexes: Revisiting Instrumentation and Test Modes. *Skin Pharmacol Physiol.* 2020;33(1):44-60.
22. Ahshawat MS, Saraf S. Preparation and characterization of herbal creams for improvement of skin viscoelastic properties. *Int J Cosmet Sci.* 2008;30(3):183-93.
23. Pierard GE. EEMCO guidance for the assessment of skin colour. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 1998;10(1):1-11.
24. Ratz-Lyko A, Arct J, Pytkowska K. Moisturizing and Antiinflammatory Properties of Cosmetic Formulations Containing *Centella asiatica* Extract. *Indian J Pharm Sci.* 2016;78(1):27-33.



25. Govindan K, Smith J, Knowles L, Harvey A, Townsend P, Kenealy J. Assessment of nurse-led screening of pigmented lesions using SIAscope. *J Plast Reconstr Aesthet Surg.* 2007;60(6):639-45.
26. Sadick NS, Harth Y. A 12-week clinical and instrumental study evaluating the efficacy of a multisource radiofrequency home-use device for wrinkle reduction and improvement in skin tone, skin elasticity, and dermal collagen content. *J Cosmet Laser Ther.* 2016;18(8):422-7.
27. Parra JL, Paye M. EEMCO guidance for the in vivo assessment of skin surface pH. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol.* 2003;16(3):188-202.
28. Berardesca E, Loden M, Serup J, Masson P, Rodrigues LM. The revised EEMCO guidance for the in vivo measurement of water in the skin. *Skin Res Technol.* 2018;24(3):351-8.
29. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *BMJ.* 2009;339:b2535.
30. Geng J, Dong J, Ni H, Lee MS, Wu T, Jiang K, et al. Ginseng for cognition. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010(12):CD007769.
31. Haftek M, Mac-Mary S, Le Bitoux MA, Creidi P, Seite S, Rougier A, et al. Clinical, biometric and structural evaluation of the long-term effects of a topical treatment with ascorbic acid and madecassoside in photoaged human skin. *Exp Dermatol.* 2008;17(11):946-52.
32. Maramaldi G, Togni S, Franceschi F, Lati E. Anti-inflammaging and antiglycation activity of a novel botanical ingredient from African biodiversity (Centevita). *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2014;7:1-9.
33. Martelli L, Berardesca E, Martelli M. Topical formulation of a new plant extract complex with refirming properties. Clinical and non-invasive evaluation in a double-blind trial. *Int J Cosmet Sci.* 2000;22(3):201-6.
34. Milani M, Sparavigna A. The 24-hour skin hydration and barrier function effects of a hyaluronic 1%, glycerin 5%, and Centella asiatica stem cells extract moisturizing fluid: an intra-subject, randomized, assessor-blinded study. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2017;10:311-5.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Pronaći najbolje dostupne dokaze o sigurnosti i učinkovitosti primjene gotu kole u poboljšanju parametara kože na ljudskim modelima oštećenja kože i zdrave kože.

**Materijal i metode:** Temelj istraživanja je pretraga literature na bazama Medline (Pubmed) i Central koristeći tražene izraze uz uporabu Booleovih operatera. Pronađeni su klinički pokusi te u skladu s ulaznim i izlaznim kriterijima odabrana su istraživanja koje uključujemo u studiju. Sustavni pregled napravljen je koristeći PRISMA smjernice.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno sedam kontroliranih kliničkih pokusa. Tri od četiri studije koje su mjerile parametre vlažnosti kože na neoštećenju kože dobile su statistički značajno poboljšanje navedenog parametra u odnosu na placebo. Jedna studija je proučavala vlažnost na modelu oštećenja kože te nije dobila značajno poboljšanje u odnosu na placebo. Dvije od tri studije su za parametre čvrstoće i rastezljivosti kože dobile pozitivne rezultate na neoštećenju kože. Elastičnost na neoštećenju kože je mjerila jedna studija te ista nije dobila rezultate poboljšanja istog parametra u odnosu na placebo. Jedna studija je mjerila elastičnost na modelu oštećenja te je zabilježila poboljšanje u odnosu na placebo. Gustoću kolagena je mjerila samo jedna studija na modelu zdrave kože te je dobila poboljšanje istog parametra u odnosu na placebo. Utjecaj pripravaka na reljef kože proučavale su dvije studije. Obje studije su imale modele oštećenja kože i dobile su statistički značajna poboljšanja, jedna od njih nije imala placebo, nego djelatnu tvar kao kontrolni pripravak te nije postojala značajna razlika među testnog i kontrolnog pripravka. Transepidermalni gubitak vode (TEWL) se mjerio u dvije studije, a obje su dobile značajno smanjenje TEWL-a u odnosu na placebo. Jedna od njih je mjerila TEWL nakon *tape-stripping* procedure, dok je druga mjerila TEWL na modelu upale kože uzrokovane metilnikotinskom. Količinu eritema su mjerile dvije studije, jedna na modelu oštećenja kože, a druga na zdravoj koži. Obje studije su dobile statistički značajno smanjenje eritema. Jedna od njih nije imala placebo već djelatnu tvar kao kontrolni pripravak te nije dobivena statistički značajna razlika između dvaju pripravaka. Druga studija je koristila testni pripravak kao predtretman oštećenju. pH kože je mjerila samo jedna studija te je dobila statistički značajno smanjenje pH kože nakon izlaganja kože iritansu u odnosu na placebo.

**Zaključak:** Dokazi o djelotvornosti gotu kole su vrlo ograničeni i neuvjerljivi zbog malog broja ispitanika, upitne metodološke kvalitete ispitivanja i nedosljednosti rezultata te se ne može dati pouzdan zaključak o djelovanju gotu kole na parametre kože.

## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:** Investigation of the effects of topical preparations of gotu kola (*Centella asiatica*) on skin parameters in human models of skin damage – finding the best evidence.

**Objectives:** Finding the best available evidence of efficacy and safety of gotu kola in improving the parameters of human skin in models of damaged skin and healthy skin.

**Material and methods:** The basis of the research is a search of the literature on the Medline (Pubmed) and Central database using required keywords using Boolean operators. Clinical trials were found and the studies we included in the study were selected according to the input and output criteria. A systematic review was made using PRISMA guidelines.

**Results:** Seven controlled clinical trials were included in the study. Three of the four studies that measured skin hydration on intact skin got a statistically significant improvement in that parameter over placebo. One study examined skin hydration in a skin damage model and found no significant improvement over placebo. Two out of three studies obtained positive results on undamaged skin for skin firmness and elasticity parameters. Elasticity on healthy skin was measured only by one study and did not obtain results of improving the same parameter compared to placebo. One study measured elasticity on a damaged skin and noted an improvement over placebo. Collagen density was measured in only one study in a healthy skin model and showed an improvement in the same parameter compared to placebo. The effect of the preparations on skin relief was studied by two studies. Both studies had a model of skin damage and received statistically significant improvements. One of them did not have a placebo but the active substance as a control and there was no significant difference between the test and control preparation. Transepidermal water loss (TEWL) was measured in two studies, both of them received a significant reduction in TEWL compared to placebo. One of them measured TEWL after the tape-stripping procedure, while the other measured TEWL in a model of skin inflammation caused by methyl nicotinate. The amount of erythema was measured by two studies, one on a skin damage model and the other on healthy skin. Both studies received a statistically significant reduction in erythema. One of them did not have a placebo but an active substance as a control preparation and no statistically significant difference was obtained between the two preparations. Another study used a test preparation as a pre-treatment for damage. Skin pH was measured by only one study and obtained a statistically significant decrease in skin pH after skin exposure to irritant compared to placebo.

**Conclusion:** Evidence of the effectiveness of gotu kola is limited and inconclusive due to the small number of included subjects, questionable methodological quality of studies and inconsistency of results. Therefore no reliable conclusions can be given on the effects of gotu kola on skin parameters.

## **10. POPIS KRATICA**

**VEGF** - Vaskularni endotelni faktor rasta (engl. *vascular endothelial growth factor*)

**PRISMA** – *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*

**TEWL** – transepidermalni gubitak vode (engl. *transepidermal water loss*)

**PIH** – postinflamatorna hiperpigmentacija

**SD** – standardna devijacija

**OTC** – preparat za kojeg nije potreban liječnički recept (engl. *over the counter*)

**AU** – proizvoljna jedinica (engl. *arbitrary unit*)

**HA** – hijaluronska kiselina (engl. *hyaluronic acid*)

**SPF** - faktor zaštite od sunca (engl. *sun protection factor*)



## **11. ŽIVOTOPIS**

## OSOBNI PODACI

Ime i prezime: Ivan Strinić

Adresa: Kraljice Jelene 19, Kaštel Gomilica

Telefon: +385958725780

Elektronička pošta: ivan.strinic10@gmail.com

Državljanstvo: hrvatsko

Datum i mjesto rođenja: 18. lipnja 1996. godine, Split

## ŠKOLOVANJE

- 2015.- 2020. Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet Sveučilišta u Splitu -

Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija

- 2011.- 2015. III. gimnazija, Split

- 2003.- 2011. Osnovna škola kneza Trpimira, Kaštel Gomilica

## STRANI JEZICI

- Engleski jezik

## ČLANSTVA

Od 2015. član Udruge studenata farmacije i medicinske biokemije Hrvatske (CPSA)