

# Kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih istraživanja o terapiji starenja kože

---

**Vujević, Ivana**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2022**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:424255>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-13**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



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

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Vujević**

**KVALITETA SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH  
ISTRAŽIVANJA O TERAPIJI STARENJA KOŽE**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2022.**

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

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Ivana Vujević**

**THE REPORTING QUALITY OF ABSTRACTS OF RANDOMIZED CONTROLLED  
TRIALS ON ANTI-AGING TREATMENT**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2021./2022.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2022.**

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

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

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

**Mentor:** doc. dr. sc. Josipa Bukić

## KVALITETA SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH ISTRAŽIVANJA O TERAPIJI STARENJA KOŽE

Ivana Vujević, broj indeksa: 223

### Sažetak

**Cilj:** Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa o terapiji starenja kože.

**Materijal i metode:** Za procjenu kvalitete sažetaka korišten je prethodno objavljeni alat, CONSORT, koji sadrži ukupno 17 stavki. Sažetci su pretraživani na *PubMed* stranici koristeći ključne riječi *antiage* i *skin*.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno ukupno 109 sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa o terapiji starenja kože. Medijan vrijednosti ukupnog zbroja 17 stavki CONSORT liste za istraživanja uključena u pregled iznosio je 7 (interval pouzdanosti 6-7). Niti jedno istraživanje nije imalo svih 17 stavki navedeno u sažetku, a najviša zabilježena vrijednost bila je 13 i to samo za jedan sažetak randomiziranog istraživanja. Niti jedan uključeni sažetak nije sadržavao podatke o financiranju istraživanja, a po broju sažetaka najmanje su sadržani način randomizacije ispitanika te registracija ispitivanja.

**Zaključak:** Rezultati istraživanja ukazuju na manjak kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa o terapiji starenja kože, ali i nedostatak transparentnosti prilikom izvještavanja o rezultatima istraživanja. Potrebno je da budući sažetci ove vrste istraživanja uključuju više potrebnih informacija.

**Ključne riječi:** koža, starenje kože, randomizirano kontrolirano istraživanje, Consort

**Rad sadrži:** 43 stranice, 3 slike, 3 tablice i 59 literaturnih referenci

**Jezik izvornika:** hrvatski

### Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Doris Rušić - predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Dario Leskur
3. doc. dr. sc. Josipa Bukić - mentor

**Datum obrane:** 12. 09. 2022.

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

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

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

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 74 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 21 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 14

**Mentor:** Josipa Bukić, asst. prof., PhD

### THE REPORTING QUALITY OF ABSTRACTS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS ON ANTI-AGING TREATMENT

Ivana Vujević, index number: 223

#### Summary

**Objectives:** The aim of this study was to assess the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials on skin aging therapy.

**Material and methods:** A previously published tool, CONSORT, containing a total of 17 items, was used to assess the quality of abstracts. The search was carried out on the PubMed site using the keywords antiage and skin.

**Results:** A total of 109 abstracts of randomized controlled clinical trials on skin aging therapy were included in the research. The median value of the total sum of 17 items of the CONSORT list for studies included in the review was 7 (confidence interval 6-7). No study had all 17 items listed in the abstract, and only one randomized study abstract got the highest recorded value of 13. None of the included summaries contained data on research funding, and the largest number of summaries lacked the method of randomization of subjects and trial registration.

**Conclusion:** The research results indicate a lack of quality of summaries of randomized controlled clinical trials on skin aging therapy, as well as a lack of transparency when reporting research results. Future summaries of this type of research need to include more of the necessary information.

**Key words:** skin, antiage, randomized controlled trial, Consort

**Thesis contains:** 43 pages, 3 figures, 3 tables and 59 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. Doris Rušić, asst. prof., PhD - chair person
2. Dario Leskur, asst. prof., PhD
3. Josipa Bukić, asst. prof., PhD - supervisor

**Defense date:** 12.09.2022.

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

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
1.1. KOŽA .....	2
1.2. GRAĐA KOŽE .....	2
1.3. ULOGA KOŽE.....	3
1.3.1. ZAŠTITNA ULOGA.....	3
1.3.2. TERMOREGULACIJSKA ULOGA .....	3
1.3.3. NEUROENDOKRINA ULOGA.....	3
1.3.4. IMUNOLOŠKA FUNKCIJA.....	4
1.4. STARENJE KOŽE .....	5
1.4.1. INTRIZIČNO STARENJE .....	5
1.4.2. EKSTRINZIČNO STARENJE .....	5
1.4.3. PATOFIZIOLOGIJA FOTOSTARENJA.....	6
1.4.4. KLINIČKE PROMJENE POVEZANE SA STARENJEM KOŽE .....	7
1.5. LIJEČENJE STARENJA KOŽE .....	8
1.5.1. NJEGA KOŽE .....	9
1.5.2. AKTIVNI SASTOJCI .....	9
1.5.3. KEMIJSKI PILING.....	11
1.5.4. <i>BOTULINUM TOXIN</i> .....	11
1.5.5. DERMALNI FILERI .....	11
1.5.6. FRAKCIJSKI LASER .....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	12
3. MATERIJALI I METODE .....	14
4. REZULTATI.....	17
5. RASPRAVA.....	21
6. ZAKLJUČCI .....	24
7. POPIS CITIRANE LITERATURE.....	26
8. SAŽETAK.....	32
9. SUMMARY .....	34
10. ŽIVOTOPIS .....	36

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj mentorici doc. dr. sc. Josipi Bukić na ukazanom povjerenju, mentorstvu, prijateljstvu, podršci i pomoći pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala i Tini Pražen, mag. pharm. na prenesenom znanju, strpljenju, savjetima za budući rad i život.*

*Veliko hvala mojoj obitelji, prijateljima i kolegama na razumijevanju i potpori tijekom cijelog studija.*

## **1. UVOD**

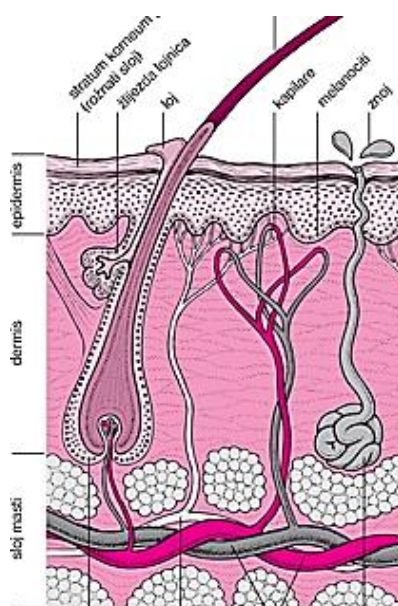


## 1.1. KOŽA

Koža je složeni organ koji pokriva cijelu površinu tijela. Pruža zaštitnu fizičku barijeru između tijela i okoline, sprječava gubitak vode i elektrolita, smanjuje prodor kemikalija i čini zaštitu protiv ulaska patogena. Važan je regulator tjelesne temperature i osigurava imunološki nadzor. Sadrži osjetne i autonomne živce i receptore koji otkrivaju dolazne podražaje dodira, vibracije, pritiska, temperature, boli i svrbeža (1). Najveći je čovjekov organ i zahvaća površinu od 1,1 do 1,8 m<sup>2</sup> te zahvaća 18% ukupne tjelesne mase odraslog čovjeka (2).

## 1.2. GRAĐA KOŽE

Koža je višeslojni organ (Slika 1) (3). Najveći je i najizloženiji organ u tijelu (4). Epidermis je slojeviti epitel koji se sastoji od rožnatog sloja na samoj površini, niza diferencijalnih slojeva i bazalnog sloja matičnih stanica usidrenog u bazalnu membranu. Ispod bazalne membrane nalazi se dermis prvenstveno sastavljen od izvanstaničnog matriksa (5-7) i dermalnog masnog tkiva koje sudjeluje u homeostazi kože, ciklusu folikula dlake i zacjeljivanja rana (8,9). Žlijezde kože su žlijezde znojnice, lojnice i mliječne žlijezde (10). Mliječne žlijezde su specijalizirana vrsta žlijezda znojnica (11). Žlijezde znojnice potječu iz epidermisa gdje se savijaju i prodiru u dermis (12). Žlijezde lojnice potječu iz folikula dlake. Izdanci su vanjske ovojnice folikula (13). Koža prima veliku količinu podražaja te sadrži odgovarajuće receptore u svojim slojevima. Mehanoreceptori registriraju rastezanje, vibraciju, pritisak i dodir, termoreceptori toplinu i hladnoću, a nociceptori bol (10).



**Slika 1.** Shematski prikaz pojedinih slojeva kože u presjeku (3).

### 1.3. ULOGA KOŽE

Koža je kompleksna struktura. Iz njene složenosti proizlaze i brojne uloge. Najvažnije su zaštitna, termoregulacijska, neuroendokrina i imunološka (14).

#### 1.3.1. ZAŠTITNA ULOGA

Složenost strukture zajedno s fizikalno-kemijskim karakteristikama čine kožu djelotvornom u borbi protiv vanjskih čimbenika i ključnom u održavanju homeostaze (15).

Rožnati sloj epidermisa prva je linija obrane. Prekriven je lipidnim slojem u debljini od 0,5 $\mu$ m do 5  $\mu$ m u ovisnosti o broju žljezdanog tkiva lojnica na datom području (16). Lipidni sloj čine trigliceridi, slobodne masne kiseline, kolesterol, skvalen, esteri kolesterola i voska. Zbog nepolarosti sloja odlična su zaštita od prekomjerne vlažnosti koja je pogodna za umnožavanje patogena (17). Također, lipidni sloj je i regulator apsorpcije spojeva s površine kože (16).

#### 1.3.2. TERMOREGULACIJSKA ULOGA

Fiziološka termoregulacija obuhvaća zadržavanje i rasipanje topline u ovisnosti o vanjskim podražajima. Hipotalamus kao središnji centar termoregulacije dovodi do promjena potrebnih da bi se održala homeostaza. Održavanje tjelesne temperature na 37°C bitno je zbog staničnih procesa kojima je ta temperatura idealna za odvijanje (18).

Termoregulacijska kontrola protoka krvi u ljudskoj koži ključna je za održavanje normalne tjelesne temperature. Simpatikus vazokonstriktivnim i vazodilatatornim djelovanjem kontrolira protok krvi. Vazodilatacija se javlja prilikom toplinskog stresa i tada protok krvi raste i do 8 do 8 L/min. Lokalno grijanje i hlađenje kože također ima sustavni učinak. Zagrijavanje će dovesti do maksimalne vazodilatacije, dok će hlađenje smanjiti protok krvi do minimalnih razina (19,20).

Toplina se iz tijela može gubiti konvekcijom (zračnim strujama), provođenjem (prelaskom na hladniji predmet prilikom izravnog dodira), zračenjem (okolnim zrakom) i isparavanjem (prelaskom u plin), dok drhtanje i mehanizam podizanja dlake pomoću mišića *arrectori pili* čuvaju toplinu (20).

#### 1.3.3. NEUROENDOKRINA ULOGA

Istraživanjima provedenim posljednjih godina uspostavljen je moderan koncept prema kojem postoji interaktivna mreža između kožnih živaca, neuroendokrine osovine i imunološkog sustava. Rast stanica, imunitet, upala, svrbež, zacjeljivanje rana i niz drugih

fizioloških i patofizioloških funkcija uvjetovani su primarnim aferentni i autonomnim živcima koji otpuštaju neuromedijatore i aktiviraju specifične receptore na ciljnim stanicama kože (21). Gusta mreža osjetilnih živaca oslobađa neuropeptide koji djeluju kao modulatori upale, rasta i imunološkog odgovora (22). Neutrotrfni čimbenici reguliraju rast živaca i sudjeluju u svojstvima funkcije kože. Također, koža izražava niz neurohormonskih receptora koji su uključeni u homeostazu kože i upale. Zajedno, bliska višesmjerna interakcija navedenih faktora održava integritet tkiva (21).

Iako je ciljno tkivo hormona, koža je i njihov proizvođač. Primjerice, vitamin D se sintetizira u koži iz derivata kolesterola 7-dehidrokolesterola. Nakon hidroksilacije u jetri u 25-hidroksivitamin D i bubrezima u 1,25-dihidroksivitamin D, aktivni metabolit može ući u stanicu, vezati se za receptor vitamina D i staničnim procesima dovesti do transkripcije i translacije te posljedično proteina koji veže kalcij. Protein koji veže kalcij posreduje u apsorpciji kalcija iz crijeva i na taj način dalje dovodi do interakcije s paratieroidnim hormonom i ostalima (23).

#### 1.3.4. IMUNOLOŠKA FUNKCIJA

Ljudska koža, kao primarno sučelje između tijela i okoliša pruža osnovnu zaštitu ljudskog tijela od fizičkih i kemijskih ozljeda kao i mikrobnih patogena. Imunološki nadzor tako velikog i izloženog organa izazov je za nadzorne i efektorske imunološke stanice. Ako je imunološki odgovor neadekvatan, mogu nastupiti opsežne infekcije ili tumori, ali ako je imunološki odgovor pretjeran, mogu se razviti kronične upale i autoimunost. Kontrola opsega imunološkog odgovora stoga je veliki izazov za održavanje integriteta kože. Stoga, potrebno je koristiti i aktivne obrambene mehanizme i tolerogene putove za postizanje imunološke homeostaze, osiguravajući da su imunološki odgovori u koži pravilno prilagođeni različitim izazovima (24).

Nedavne studije pojačavaju važnost keratinocita kao senzora opasnosti putem sustava za upozorenje kao što je inflammasom. Osim toga, novoidentificirane dendritične stanice strateški su pozicionirane za unakrsnu prezentaciju kožno-tropskih patogena, a prikupljeni podaci naglašavaju ključnu ulogu T-stanica u tkivu, a ne cirkulirajućih T-stanica u homeostazi i patologiji kože (25). Odgovori T-stanica specifični za komenzale proizlaze iz koordiniranog djelovanja podskupa dendritičnih stanica koje žive u koži i nisu povezani s upalom, otkrivajući da su stanice koje žive u tkivima spremne osjetiti i odgovoriti na promjene u mikrobnim

zajednicama. Ovi nalazi otkrivaju da je imunološki krajolik kože vrlo dinamično okruženje koje se može brzo i specifično preoblikovati (26).

#### 1.4. STARENJE KOŽE

Starenje kože je višesistemski degenerativni proces koji uključuje kožu i kožni potporni sustav. Mlada lica obično su konveksna s punim usnama, široka linija čeljusti s punim sljepoočnicama i obrazima. Starije lice ima tendenciju da bude konkavno s ravnim usnama, udubljenim sljepoočnicama i obrazima, nazubljenom donjom čeljusti i više sjena (27). Postoje dvije osnovne teorije starenja. Prema prvoj, starenje je genetski uvjetovan proces. Osnovni dokaz teorije je samo skraćivanje telomera prilikom staničnog ciklusa. Prema drugoj teoriji, starenje je posljedica sumarnog štetnog učinka okoline na kožu kroz godine. Radi se o intrinzičnom i ekstrinzičnom starenju (28).

##### 1.4.1. INTRIZIČNO STARENJE

Starenje uzrokovano genima koje nasljeđujemo i ovisno o protoku vremena samo po sebi naziva se kronološkim ili intrinzičnim starenjem. Intrinzično slično starenje karakterizira atrofija kože s gubitkom elastičnosti i usporenom metaboličkom aktivnošću. Znakovi intrinzičnog starenja su sitne bore, tanka i prozirna koža, gubitak pozadinske masnoće, gubitak kostiju lica, suha koža, nemogućnost dovoljnog znojenja da se koža ohladi, gubitak kose i neželjene dlake (28).

##### 1.4.2. EKSTRINZIČNO STARENJE

Drugi tip starenja poznat je kao ekstrinzično starenje i uzrokovan je okolišnim čimbenicima. Među štetnim čimbenicima iz okoliša koji pridonose vanjskom starenju, dugoročni učinci opetovanog izlaganja ultraljubičastom svjetlu (UV) najznačajniji su i nazivaju se fotostarenje. To je kumulativan proces i ovisi prvenstveno o stupnju izloženosti suncu i pigmentu kože. UV zračenje izaziva složeni niz specifičnih molekularnih odgovora koji uzrokuju oštećenje vezivnog tkiva kože. Fotostarenje zahvaća područja izložena suncu i klinički je karakterizirano finim i grubim borama, hrapavošću, suhoćom, opuštenošću, teleangiektazijama, gubitkom čvrstoće i pigmentnim promjenama. Također postoji porast razvoja benignih i malignih neoplazmi na fotoostarjeloj koži (28).

### 1.4.3. PATOFIZIOLOGIJA FOTOSTARENJA

Izloženost sunčevom UV zračenju glavni je okolišni čimbenik koji uzrokuje prerano starenje kože. Starenje ljudske kože kao posljedica UV zračenja je kumulativni proces koji se događa ovisno o stupnju izloženosti suncu i razini pigmenta kože. UV zračenje inducira matrične metaloproteinaze odgovorne za promjene u kolagenom izvanstaničnom matriksu vezivnog tkiva, što dovodi do narušavanja integriteta. Na molekularnoj razini, UV zračenje sunca napada keratinocyte i fibroblaste, što rezultira aktivacijom receptora na površini stanice, koji pokreću kaskade prijenosa signala. To zauzvrat dovodi do raznih molekularnih promjena, što uzrokuje razgradnju kolagena u izvanstaničnom matriksu i zaustavljanje sinteze novog kolagena (29).

Dermalne promjene značajne su u komponentama stanica i stanične matriksa. Dermis se stanjuje. Starenjem dolazi do promjene fibroblasta uključujući povećanje ekspresije matrične metaloproteinaze i smanjenje njezinih inhibitora. Sani broj fibroblasta i njihov funkcionalni kapacitet se smanjuje. Proizvodnja novog kolagena se smanjuje, a matriks dermisa opada. Dermis gubi turgor, djelomično zbog smanjenja glikozaminoglikana, posebno hijaluronske kiseline i dermatan sulfata. Dezorganizacija kolagenih vlakana i nasumična orijentacija, zadebljanje i fragmentacija kolagena dovode do ukupne dermalne dezorganizacije. Elastična vlakna prolaze kroz nepovratne strukturne i sastavne promjene koje napreduju s godinama, što dovodi do zamjene vlakana amorfnim elastinom sa slabom funkcionalnom aktivnošću (30,31).

Broj lojnih žlijezda ostaje isti, ali se proizvodnja sebuma smanjuje, a lojne žlijezde postaju hipertrofične. Ekrine i apokrine znojne žlijezde smanjuju se u broju i pokazuju staničnu degeneraciju, a odgovor na toplinsku stimulaciju i acetilkolin je smanjen (32).

Kožni protok krvi kroz kapilare se smanjuje djelomično i zbog opadanja funkcije osjetnih živaca. Odgovor ovisan o endotelu na vazodilatatorske kemikalije je smanjen (33).

Stanične epidermalne promjene dovode do razvojnih promjena u *stratum corneumu*, koji zadržava istu debljinu, ali mu je potrebno više vremena da se razvije. Površina svakog korneocita je veća i smanjene visine. Intercelularna lipidna struktura je normalna, ali žarišno smanjena. Ukupna lipidna komponenta je smanjena, ali ima normalnu raspodjelu kolesterola, ceramida i slobodnih masnih kiselina. Sinteza kolesterola duboko je smanjena (30). Sposobnost *stratum corneuma* da se regenerira nakon poremećaja barijere je usporena, vjerojatno pod utjecajem smanjenja odgovora citokina u starim epidermalnim stanicama (34). Smanjuje se

sadržaj aminokiselina u korneocitima. pH kože je konstantan do otprilike 70. godine života, a zatim se povećava (35).

Sinteza vitamina D, endokrina funkcija kože, opada s godinama zajedno s općim trendom smanjenog izlaganja suncu, što dovodi do nedostatka proizvodnje vitamina D. Neadekvatna opskrba aktivnim vitamin D također nepovoljno djeluje na diferencijaciju i razvoj kože (23).

U epidermalnim i dermalnim odjeljcima smanjen je proliferativni i regenerativni odgovor na oštećenje kože, kao i stupanj ozljede koji je potreban za izazivanje poremećaja barijere (36). Ukupni sadržaj vode u koži je smanjen. Svaki poremećaj u starijoj koži povećava gubitak vode i sposobnost obnavljanja barijera je spora i nepotpuna. Ukupna osjetljivost intrinzično ostarjele kože na bilo kakve unutarnje ili vanjske utjecaje je povećana. Dermalna regeneracija i popravak su oslabljeni zbog promjena starenja matriksa, stanica i krvnih žila. Veze između dermisa i epidermisa slabe zbog spljoštenja mrežnih klinova i veza bazalnog sloja stanica s dermisom na dermalno-epidermalnom spoju. Potporna uloga dermisa epidermisu što se tiče ishrane, strukturne, vaskularne potpore i oporavka u slučaju ozljede je narušena (30,31,36).

Urođena i stečena imunološka funkcija manje je učinkovita zbog utvrđenih promjena na koži. Prepoznavanje mogućih uzročnika i odgovor na njih je otežan i koža se ne može tako učinkovito obraniti. Stanična signalizacija također je oslabljena, a sekundarni upalni odgovor na ozljede, štetne kemikalije i patogene nije tako učinkovit (34). Sklonost dermatitisu može biti pojačana zbog izlaganja tijela alergenima zbog poremećaja kožne barijere. Iritacija od kemikalija ili drugih potencijalnih iritansa također je vjerojatnija. Fleksibilnost i čvrstoća kože narušeni su u koži kao i u vezi epidermisa s dermisom. Strane kemikalije, sapuni i antigeni mogu lakše prodrijeti i ozlijediti kožu. Antioksidativna zaštita je smanjena, a ultraljubičasto svjetlo je štetnije. Zacjeljivanje rana i poremećaj barijere su nepotpuni i usporeni. Termoregulacija, osjet i vaskularna rezerva su otupjeli (37).

#### 1.4.4. KLINIČKE PROMJENE POVEZANE SA STARENJEM KOŽE

Usporedbom s normalnom mladom kožom, problemi sa starijom postaju uočljiviji. Opće anatomske promjene kože povezane sa starenjem rezultiraju atrofijom, opuštenošću, borama, opuštenošću, suhoćom, razvojem pigmenta i mrlja, neoplazmama te promjenama noktiju i kose. Koža je bljeđa. Kliničke promjene povezane sa starenjem utječu na sve funkcije kože. Kategorije kliničkih promjena starenja uključuju smanjenu snagu, oslabljenu kožnu

barijeru, promijenjeni imunitet, starenje kože, kožne privjeske i vaskularne promjene te smanjenje zaštitnih funkcija kože (30).

Kumulativni učinci starosti ubrzani su fotostarenjem, nuspojavama lijekova, otkazivanjem organa u drugim sustavima i komorbiditetima kao što je *diabetes mellitus*, nedostatak prehrane i opće vaskularno slabljenje (30,38).

### 1.5. LIJEČENJE STARENJA KOŽE

Broj starijeg stanovništva u odnosu na mlado je u rastu. Razlog toga je kompleksan, a uključuje poboljšanje zdravstvene zaštite, bolju kvalitetu života, učinkovito liječenje bolesti, kao i smanjenje stope plodnosti i smrtnosti. Starenje kože nepovratan je proces razvoja specifičnih morfoloških, biokemijskih i biofizičkih promjena uz paralelno starenje organizma kao cjeline. Kao što je već navedeno, starenje kože nije samo genetski programirano, već na njega utječu i vanjski čimbenici poput ultraljubičastog zračenja, pušenja i načina života općenito (39).

Pogoršanje morfologije i fiziologije kože prvi je i najraniji očiti vjesnik procesa starenja koji se progresivno očituje s godinama. Takvo pogoršanje utječe na vitalne funkcije kože kao što su homeodinamička regulacija tjelesne temperature, ravnoteža tekućine, gubitak elektrolita i proteina, proizvodnja vitamina D, uklanjanje otpada, imunološki nadzor, osjetilna percepcija i zaštita drugih organa od štetnih čimbenika iz okoliša. Postoje, međutim, štetne kemikalije i toksini koji se nalaze u svakodnevnoj kozmetici kojih su potrošači sada svjesni. Stoga je industrija prirodne ljepote u porastu s inovativnom tehnologijom i sastojcima visoke učinkovitosti jer sve više potrošača zahtijeva zdravije opcije (40).

Dokazivanje učinkovitosti proizvoda protiv starenja zahtijeva i proučavanje individualnih mehanizama starenja i poremećaja povezanih sa starenjem. Tržište je bogato sredstvima protiv starenja, a i samim postupcima koji ga usporavaju. U ispitivanju učinkovitosti proizvoda protiv starenja primijenjeni su različiti pristupi; kliničko bodovanje, vizualne metode i funkcionalna procjena biofizičkih parametara, npr. površinski parametri, transepidermalni gubitak vode, hidratacija *stratum corneum* i mehanička svojstva kože (39).

Preventivno i aktivno liječenje starenja kože uključuje nekoliko strategija. Prepoznavanje oštećenja kože izazvanog starenjem prvi je korak. Kliničar treba identificirati unutarnje i vanjske čimbenike koji se mogu ispraviti i liječiti, a koji ugrožavaju kožu, posebno u pogledu *stratum corneum*. Potrebno je obratiti pažnju na komorbiditete, uključujući štetne

učinke lijekova. Potrebno je procijeniti prehrambene probleme i dati dodatke kako bi se ispravili nedostaci (30).

### 1.5.1. NJEGA KOŽE

Čišćenje ne smije ugroziti kožu. Jaki sapuni koji skidaju lipide i proteine *stratum corneuma* mogu se izbjeći korištenjem proizvoda s manje ili blažim surfaktantima i više fosfolipida. Sredstva za čišćenje kože u kombinaciji s hidratantnim kremama pomažu zamijeniti i popraviti barijeru narušenu čišćenjem. Minimiziranje upotrebe sapuna i ograničavanje područja na kojem se koriste, korištenje tekućih i pjenastih sapuna umjesto sapuna u komadima te korištenje meke krpe i hladnije vode neke su strategije za smanjenje oštećenja kože. Sredstvo za čišćenje koje održava kiselinu pH kože (oko 5,5) je primjereno jer pH izravno utječe na cjelovitost *stratum corneuma* (41). Tenzidi za čišćenje mogu uzrokovati zategnutost odmah nakon pranja zbog skidanja lipida i promjene proteina u *stratum corneumu*, što dovodi do oštećenja barijere, gubitka vode iz kože, eritema, iritacija i svrbeža. Cilj blagog hidratantnog sredstva za čišćenje je pružiti dobiti čišćenja bez negativnog mijenjanja hidratacije i viskoelastičnih svojstava kože. Trenutna tehnologija sredstava za čišćenje može ublažiti oštećenja taloženjem ulja, lipida i humektanata tijekom pranja. Proizvode koji se koriste na koži treba ocijeniti zbog njihovog mogućeg štetnog učinka na oštećenu i ostarjelu kožu (30,42).

Vlaženje kože je važno. Mekoća kože povezana je s njezinim statusom hidratacije. Kožna barijera *stratum corneuma* sprječava gubitak vode, no s godinama je sposobnost ograničavanja transepidermalnog gubitka vode smanjena. Najvažniji čimbenik za zdravu kožu je odgovarajuća vlažnost. Optimalna razina vlažnosti okoliša za sprječavanje prekomjernog gubitka vode s kože je 40%. Niža vlažnost zraka smanjit će hidrataciju kože, što dovodi do suhoće i iritacije. Ovlaživači mogu pružiti neposrednu fizičku barijeru koja pomaže uhvatiti ili spriječiti gubitak vode iz rožnatog sloja, a mogu i sadržavati druge sastojke koji pojačavaju prirodne faktore hidratacije kože, povećavajući količinu vode u korneocitu (43).

### 1.5.2. AKTIVNI SASTOJCI

Suvremeni pristupi aktivnoj terapiji i poboljšanju kože uključuju lokalne i oralne vitamine, minerale, masne kiseline, kolesterol, alfa-hidroksi kiseline, glicerol, antioksidanse, melatonin, kreatin, aminokiseline, peptide i hormone (44,45). Svi se oni lokalno apsorbiraju kroz intaktni *stratum corneum* i mogu poboljšati i popraviti kožu izvana prema unutra (30). Lokalni retinoidi liječe promjene kronološkog i fotostarenja (46). Lokalni i oralni vitamini koji



moгу biti od koristi uključuju vitamine A, C, D, niacinamid, pantenol i piridoksin (47). Fiziološki lipidi poput masnih kiselina, kolesterolskih sfingolipida i fosfolipida, i omega-3 masne kiseline pospješuju razvoj kožne barijere. Urea, glicerin i hijaluronska kiselina pomažu u obnavljanju kože (30). Oralna i lokalna primjena selena, kalcija i cinka poboljšava kožu (48). Zdravom, dobro uravnoteženom prehranom kao što je mediteranska u kombinaciji s antioksidativnim dodacima (vitamin C i E), vježbanjem, pravilnim snom, izbjegavanjem konzumacije alkohola i hrane visokog glikemijskog indeksa postiže se prevencija oštećenja kože odgovornih za prerano starenje (40).

Osnovni tretman koji umanjuje značajnost starenja kože je fotoprotekcija u vidu izbjegavanja izlaganja suncu i nanošenja sredstava za zaštitu od sunca. Sredstva za zaštitu od sunca potrebno je i reaplicirati (49).

Topikalni retinoidi su prirodni ili sintetski derivati vitamina A. U praksi su najzastupljeniji tretinoin i tazaroten. Vežanjem na receptore retinoične kiseline i retinoid X receptore dovode do njihove aktivacije i povećanja stvaranja kolagena (50). Adapalen, alitretinoin i seletinoid G su retinoidi novijih generacija (51).

Vitamin C snažan je antioksidans koji se u topikalnim pripravcima koristi kao zaštita od ultraljubičastog zračenja. Neutralizira slobodne radikale i sprječava razgradnju kolagena, kao i stvaranje pigmentacija (52).



**Slika 2.** Shematski prikaz načina sprječavanja ubrzanog starenja kože (40).

### 1.5.3. KEMIJSKI PILING

Kemijski piling je najmanje invazivna procedura primijenjena u dermatološkoj praksi. Temelji se na ciljanom oštećenju kože kako bi se stimulirala lokalna regeneracija. Ovisno o korištenoj tvari, dubini prodiranja kroz kožu, vremenu izlaganja i stanju kože dolazi do različitih učinaka u pacijenata. Profesionalno izveden tretman ne uključuje sami piling, već i pripremu i naknadnu njegu kože (53).

### 1.5.4. *BOTULINUM TOXIN*

Injekcija *botulinum toxina* za tretiranje bora na licu je kozmetički zahvat koji nudi vidljive rezultate uz rijetke nuspojave. Bore nastaju dermalnom atrofijom i ponavljanim kontrakcijama ispod ležeće muskulature lica. Kao snažan neurotoksin koji inhibira oslobađanje acetilkolina na neuromuskularnom spoju, *botulinum toxin* injiciran u određene prekomjerno aktivne mišiće uzrokuje lokalizirano opuštanje mišića koje zaglađuje kožu koja se nalazi iznad i smanjuje bore. Učincima je potrebno oko dva tjedna da se potpuno razviju, a traju tri do četiri mjeseca (54).

### 1.5.5. DERMALNI FILERI

Dermalni fileri su opcija u oblikovanje lica konturiranjem, liječenju nedostatka volumena, ožiljaka i povećanje specifičnih anatomskih mjesta kao što su usne. Savršeni dermalni filer trebao bi biti siguran, jeftin, hipoalergen, jednostavan za distribuciju, jednostavan za čuvanje i bezbolan za ubrizgavanje. Rezultati bi trebali biti prirodni pod kožom i trebali bi biti dugotrajni, postojani, predvidljivi i lako se ukloniti ako je potrebno (55).

### 1.5.6. FRAKCIJSKI LASER

Frakcijski laseri su razvijeni i uvedeni u uporabu potaknuti potrebom za učinkovitim, ali sigurnom tehnikom obnavljanja površine, za razliku od ablativnih i neablativnih lasera dostupnih u to vrijeme (56). Kao što naziv kaže, temelji se konceptu na tretiranju samo dijela kože čime su izbjegnute rane i grijanje većih površina kože. Djeluju na principu frakcijske fototermolize i koriste se za pomlađivanje kože i uklanjanje ožiljaka. Postupkom se "odabire" abnormalno područje za liječenje u odnosu na okolno normalno tkivo. *Foto* se odnosi na svjetlo, *termo* na toplinu, a *liza* na uništenje. Sve u svemu, selektivna fototermoliza odnosi se na korištenje svjetlosti za zagrijavanje i uništavanje tkiva u selektivnom području tijela (57).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je utvrditi kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja, u kojima se ispitala učinkovitost proizvoda za starenje kože.

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

Ovo istraživanje je postavljeno kao presječno istraživanje procjene kvalitete javno dostupnih sažetaka randomiziranih kontrolnih kliničkih pokusa u pacijenata s ostarjelom kožom. Provedena je *PubMed* pretraga svih dostupnih sažetaka koji uključuju ključne riječi “*anti age*“ i *skin*”. Kriterij za uključivanje bila je dostupnost sažetaka, engleski jezik i period od 2002. do 2022. godine. Istraživanje je provedeno u srpnju 2022. godine.

Kako bi se ocijenila kvaliteta sažetaka korišten je CONSORT (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*) popis sa 17 točaka. Analizirani su sljedeći podatci: naslov članka, kontakt autora, dizajn ispitivanja, ispitanici (ako se navode ključni kriteriji za ispitanike i mjesto prikupljanja podataka), intervencija, cilj, ishod, randomizacija, zasljepljivanje (ako se navodi zasljepljivanje ispitanika ili istraživača), broj ispitanika u pokusnoj i kontrolnoj skupini, trajanje istraživanja, broj ispitanika kojima se analizira primarni ishod, rezultati primarnog ishoda u skupinama s procjenom veličine učinka, štetni učinci, zaključak, registracija istraživanja i izvor financiranja (Tablica 1) (58).

**Tablica 1.** Stavke evaluirane u sažetcima randomiziranih kontrolnih kliničkih pokusa (58).

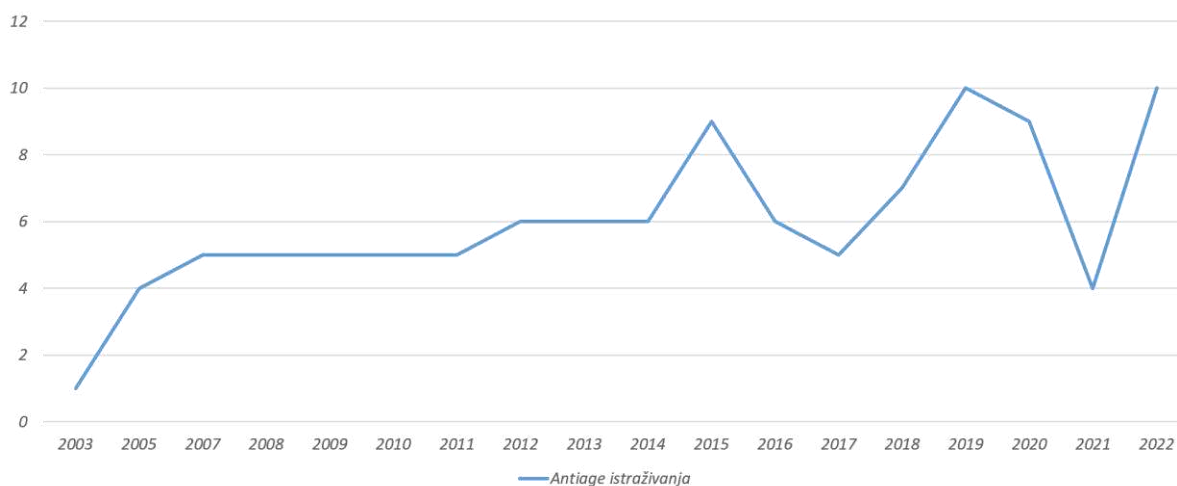
STAVKA	OPIS
Naslov	određivanje istraživanja kao randomiziranog
Autori	kontakt autora
Dizajn ispitivanja	opis ispitivanja (npr. paralelno)
Ispitanici	kriteriji uključivanja u ispitivanje i mjesto prikupljanja podataka
Intervencije	intervencije u pojedinoj grupi
Cilj	cilj ili hipoteza istraživanja
Ishod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

Nadalje, obrađeni su podatci kao što su godina izdanja članka. Također, navedeni su i ukupni broj ispitanika (veći ili manji od 100), zemlja u kojoj je provedeno istraživanje, vrsta farmakološkog ispitivanja, multicentričnost, značajnost rezultata primarnog ishoda, financiranje od strane industrije ili neprofitnih organizacija, bolnica kao mjesto istraživanja, broj autora i strukturiranost članka. Prikupljeni podatci prikazani su u proračunskoj tablici pomoću programa *Microsoft Office Excel 2021*. te je napravljena deskriptivna statistička analiza. Rezultati su predstavljeni kao medijan, cijeli brojevi i udjeli. Statistička analiza te hi kvadrat test provedeni su korištenjem *MedCalc* programa za Windows (v.11.5.1.0, MedCalc Software, Ostend, Belgija). Vrijednost p manja od 0,05 smatrana je statistički značajnom.

## **4. REZULTATI**



Pretraživanjem prema prije navedenim kriterijima ukupno je ishođeno 109 sažetaka randomiziranih kliničkih pokusa. Na Slici 3. prikazani su brojevi istraživanja u pojedinoj godini obuhvaćenog perioda. Prema ovim rezultatima, zabilježen je blagi porast u broju istraživanja iz područja starenja kože, u usporedbi s prvih pet godina obuhvaćenog perioda. Najveći broj istraživanja, njih 10, objavljeno je 2019. godine.



**Slika 3.** Broj randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa u pojedinoj godini

Medijan vrijednosti ukupnog zbroja 17 stavki CONSORT liste za istraživanja uključena u pregled iznosio je 7 (interval pouzdanosti 6-7). Niti jedno istraživanje nije imalo svih 17 stavki navedeno u sažetku, a najviša zabilježena vrijednost bila je 13 i to samo za jedan sažetak randomiziranog istraživanja. Ukupan broj istraživanja prema pojedinoj stavci CONSORT liste, koju je sadržavao sažetak, prikazan je u Tablici 2. Niti jedan sažetak nije sadržavao podatke o financiranju istraživanja, a po broju sažetaka najmanje su sadržani način randomizacije ispitanika te registracija ispitivanja.

**Tablica 2.** Broj (udio) sažetaka koji su sadržavali pojedinu CONSORT stavku

	N (%)
Naslov	41 (38,0)
Autori	23 (21,3)
Dizajn ispitivanja	33 (30,6)
Ispitanici	52 (48,1)
Intervencije	103 (95,4)
Cilj	80 (74,1)
Ishod	70 (64,8)
Randomizacija	2 (1,9)
Zasljepljivanje	59 (54,6)
Raspodjela ispitanika	11 (10,2)
Regrutacija	72 (66,7)
Broj analiziranih ispitanika	17 (15,7)
Ishod	70 (64,8)
Štetni učinci	4 (3,7)
Zaključak	100 (93,5)
Registracija istraživanja	3 (2,8)
Financiranje	0 (0)

Najčešća intervencija u istraživanjima na koži bio je retinol ili njegovi derivati, koji su istraživani u 8 obuhvaćenih sažetaka, što čini 7,4% svih sažetaka. Međutim, za većinu istraživanja je teško bilo procijeniti o kojoj se točno djelatnoj tvari radi jer se navode biljni ekstrakti, kojima nije karakterizirana niti opisana pretpostavljena djelatna tvar.

Tablica 3 prikazuje razlike u CONSORT stavkama između strukturiranih i nestrukturiranih sažetaka.

**Tablica 3.** Razlike u CONSORT stavkama između strukturiranih i nestrukturiranih sažetaka

	Stukturirani sažetci % (N=71)	Nestrukturirani sažetci % (N=37)	p*
Naslov	35,2	43,2	0,544
Autori	23,9	16,2	0,494
Dizajn ispitivanja	26,8	37,8	0,334
Ispitanici	53,5	37,8	0,179
Intervencije	94,4	97,3	0,837
Cilj	69,0	83,8	0,157
Ishod	60,6	73,0	0,284
Randomizacija	1,4	2,7	0,786
Zasljepljivanje	50,7	62,2	0,352
Raspodjela ispitanika	11,3	8,1	0,857
Regrutacija	69,0	62,2	0,616
Broj analiziranih ispitanika	15,5	16,2	0,857
Ishod	60,6	73,0	0,285
Štetni učinci	2,8	5,4	0,889
Zaključak	98,6	83,8	0,011
Registracija istraživanja	1,4	5,4	0,560
Financiranje	0	0	-

\*hi kvadrat test

Statistički značajna razlika pronađena je jedino u stavci zaključak. Gotovo svi strukturirani sažetci imali su zaključak (98,6%), u usporedbi s 83,8% nestrukturiranih sažetaka,  $p=0,011$ .

## **5. RASPRAVA**

Generalno, sažetci istraživanja terapije starenja kože mogu se smatrati sažetcima vrlo niske kvalitete prema procjeni CONSORT alata. Izuzev opisane intervencija i zaključka, koji su dvije najčešće uključene stavke CONSORT liste u promatranim sažetcima, opisane u preko 90% uključenih sažetaka, sve druge stavke nisu opisane u više od pola uključenih sažetaka. Premda je broj istraživanja terapije starenja kože porastao u promatranom periodu, porast kvalitete sažetaka nije uočen. Najveći propusti uočeni su u stavkama opisa randomizacije ispitanika, prijave istraživanja te informacije o štetnim učincima.

Najveći udio sažetaka uključivao je istraživanja retinola ili drugih derivata vitamina A na koži. Ovaj podatak nije iznenađenje s obzirom na to da je učinak retinoida na pomlađivanje kože dokazan brojnim znanstvenim istraživanjima. Međutim, problem predstavlja što se u proučenim sažetcima ne navode nuspojave koje su iskusili sudionici randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa. Zbog navedenog bi zdravstveni djelatnici, ali i pacijenti koji pretražuju znanstvenu literaturu besplatno dostupnu, mogli zaključiti da se radi o bezopasnim pripravcima koji neće imati nuspojave na koži. Za retinoide je također bitno naglasiti da se ne smiju koristiti u trudnica (59).

Zanimljivo je da se prema broju istraživanja u svakoj pojedinoj godini obuhvaćenog perioda, uočen blagi, ali stalni, porast broja istraživanja u području starenja kože. Jedini pad broja objavljenih istraživanja uočen je u 2021. godini, što je bilo i za očekivati, obzirom da se u 2020. godini, tijekom početka pandemije, nisu odvijali randomizirani kontrolirani klinički pokusi, barem ne oni kojima je cilj bio ispitati djelovanje tvari na starenje kože. S obzirom na to da smo svjedoci starenja stanovništva, ali i povećanom broju novih tvari za koje se pretpostavlja da imaju pozitivan učinak na kožu ili na fotostarenje, glavni razlog vanjskog starenja kože, za očekivati je da će u budućnosti porasti broj randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa iz ovoga područja.

Ovo istraživanje ima određena ograničenja. Prvo ograničenje je što se pretraživala samo jedna baza podataka, *PubMed*, te bi buduća slična istraživanja trebala uključivati baze podataka kao što su *Google Scholar* i *Web of science*. Premda, zadnje navedena baza podataka nije otvorena za širu javnost te je veća vjerojatnost da će opća populacija pretraživati bazu podataka korištenu u našem istraživanju, zbog čega je važna kvaliteta dostupnih sažetaka. Drugo ograničenje čine ključne riječi korištene u pretraživanju. Pretraživanje pojedinih sastojaka koji su u prethodnim istraživanjima pokazali utjecaj na starenje kože, kao što su već navedeni retinoidi ili primjerice niacinamid, bi možda ishodio veći broj istraživanja. Međutim,

pretraživanje po sastojcima uključuje da osoba koja pretražuje ima određeno predznanje o starenju kože, dok je naše istraživanje uključilo brojne druge dostupne sažetke.

## **6. ZAKLJUČCI**

Rezultati ovog istraživanja pokazali su da:

1. uključeni sažetci randomiziranih kontroliranih istraživanja o terapiji starenja kože imaju prosječno nisku kvalitetu prema CONSORT alatu
2. kvaliteta sažetaka nije porasla u promatranom periodu
3. najveći udio istraživanja uključivao je utjecaj retinoida na starenje kože
4. nije pronađena značajna razlika između strukturiranih i nestrukturiranih sažetaka u kvaliteti



## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Khavkin J, Ellis DA. Aging skin: histology, physiology, and pathology. *Facial Plast Surg Clin North Am.* 2011;19:229-34.
2. Lipozenčić J. Uloga kože, razvitak kože, pregled građe i funkcija kože. U: Lipozenčić J i sur, urednici. *Dermatovenerologija.* Zagreb: Medicinska naklada; 2008. str. 5-9.
3. Medicinski priručnik [Internet]. Kožne bolesti. [pristupljeno 25. srpnja 2022.]; Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/kozne-bolesti>.
4. Kwiecien K, Zegar A, Jung J, Brzoza P, Kwitniewski M, Godlewska U, Grygier B, Kwiecinska P, Morytko A, Cichy J. Architecture of antimicrobial skin defense. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2019;49:70-84.
5. Biggs LC, Kim CS, Miroshnikova YA, Wickström SA. Mechanical Forces in the Skin: Roles in Tissue Architecture, Stability, and Function. *J Invest Dermatol.* 2020;140:284-90.
6. Jiang D, Rinkevich Y. Defining Skin Fibroblastic Cell Types Beyond CD90. *Front Cell Dev Biol.* 2018;6:133.
7. Nyström A, Bruckner-Tuderman L. Matrix molecules and skin biology. *Semin Cell Dev Biol.* 2019;89:136-46.
8. Guerrero-Juarez CF, Plikus MV. Emerging nonmetabolic functions of skin fat. *Nat Rev Endocrinol.* 2018;14:163-73.
9. Shook B, Rivera Gonzalez G, Ebmeier S, Grisotti G, Zwick R, Horsley V. The Role of Adipocytes in Tissue Regeneration and Stem Cell Niches. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2016;32:609-31.
10. Arda O, Göksügür N, Tüzün Y. Basic histological structure and functions of facial skin. *Clin Dermatol.* 2014;32:3-13.
11. Baroni A, Buommino E, De Gregorio V, Ruocco E, Ruocco V, Wolf R. Structure and function of the epidermis related to barrier properties. *Clin Dermatol.* 2012;30:257-62.
12. Brandenburger M, Kruse C. Heterogeneity of Sweat Gland Stem Cells. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1169:55-62.
13. Clayton RW, Göbel K, Niessen CM, Paus R, van Steensel MAM, Lim X. Homeostasis of the sebaceous gland and mechanisms of acne pathogenesis. *Br J Dermatol.* 2019;181:677-90.

14. Dąbrowska AK, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Res Technol.* 2018;24:165-74.
15. Rudikoff D. The effect of dryness on the skin. *Clin Dermatol.* 1998;16:99-107.
16. Pailler-Mattei C, Nicoli S, Pirot F, Vargiolu R, Zahouani H. A new approach to describe the skin surface physical properties in vivo. *Colloids Surf B Biointerfaces.* 2009;68:200-6.
17. Youn SW, Na JI, Choi SY, Huh CH, Park KC. Regional and seasonal variations in facial sebum secretions: a proposal for the definition of combination skin type. *Skin Res Technol.* 2005;11:189-95.
18. Boulant JA. Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clin Infect Dis.* 2000;31 Suppl 5:S157-61.
19. Charkoudian N. Skin blood flow in adult human thermoregulation: how it works, when it does not, and why. *Mayo Clin Proc.* 2003;78:603-12.
20. Johnson JM, Kellogg DL Jr. Thermoregulatory and thermal control in the human cutaneous circulation. *Front Biosci (Schol Ed).* 2010;2:825-53.
21. Roosterman D, Goerge T, Schneider SW, Bunnett NW, Steinhoff M. Neuronal control of skin function: the skin as a neuroimmunoendocrine organ. *Physiol Rev.* 2006;86:1309-79.
22. Luger TA. Neuromediators--a crucial component of the skin immune system. *J Dermatol Sci.* 2002;30:87-93.
23. Lips P. Vitamin D physiology. *Prog Biophys Mol Biol.* 2006;92:4-8.
24. Nestle FO, Di Meglio P, Qin JZ, Nickoloff BJ. Skin immune sentinels in health and disease. *Nat Rev Immunol.* 2009;9:679-91.
25. Albanesi C, Scarponi C, Giustizieri ML, Girolomoni G. Keratinocytes in inflammatory skin diseases. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy.* 2005;4:329-34.
26. Naik S, Bouladoux N, Linehan JL, Han SJ, Harrison OJ, Wilhelm C i sur. Commensal-dendritic-cell interaction specifies a unique protective skin immune signature. *Nature.* 2015;520:104-8.
27. Sjerobabski-Masneć I, Situm M. Skin aging. *Acta Clin Croat.* 2010;49:515-8.

28. Tobin DJ. Introduction to skin aging. *J Tissue Viability*. 2017;26:37-46.
29. Fisher GJ. The pathophysiology of photoaging of the skin. *Cutis*. 2005;75:5-8.
30. Fore J. A review of skin and the effects of aging on skin structure and function. *Ostomy Wound Manage*. 2006;52:24-35.
31. Dąbrowska AK, Spano F, Derler S, Adlhart C, Spencer ND, Rossi RM. The relationship between skin function, barrier properties, and body-dependent factors. *Skin Res Technol*. 2018;24:165-74.
32. Zouboulis CC, Boschnakow A. Chronological ageing and photoageing of the human sebaceous gland. *Clin Exp Dermatol*. 2001;26:600-7.
33. Humbert P, Sainthillier JM, Mac-Mary S, Petitjean A, Creidi P, Aubin F. Capillaroscopy and videocapillaroscopy assessment of skin microcirculation: dermatologic and cosmetic approaches. *J Cosmet Dermatol*. 2005;4:153-62.
34. Ye J, Garg A, Calhoun C, Feingold KR, Elias PM, Ghadially R. Alterations in cytokine regulation in aged epidermis: implications for permeability barrier homeostasis and inflammation. I. IL-1 gene family. *Exp Dermatol*. 2002;11:209-16.
35. Chambers ES, Vukmanovic-Stejic M. Skin barrier immunity and ageing. *Immunology*. 2020;160:116-25.
36. Farage MA, Miller KW, Elsner P, Maibach HI. Structural characteristics of the aging skin: a review. *Cutan Ocul Toxicol*. 2007;26:343-57.
37. Rinnerthaler M, Bischof J, Streubel MK, Trost A, Richter K. Oxidative stress in aging human skin. *Biomolecules*. 2015;5:545-89.
38. Farage MA, Miller KW, Berardesca E, Maibach HI. Clinical implications of aging skin: cutaneous disorders in the elderly. *Am J Clin Dermatol*. 2009;10:73-86.
39. Darlenski R, Callaghan T, Fluhr J.W. *Antiaging and Antiwrinkle Products*. U. Fluhr J-W., urednik. *Practical Aspects of Cosmetic Testing*. 1. Izdanje. Berlin: Springer; 2010. str. 144.
40. Ahmed IA, Mikail MA, Zamakshshari N, Abdullah AH. Natural anti-aging skincare: role and potential. *Biogerontology*. 2020;21:293-310.

41. Hachem JP, Crumrine D, Fluhr J, Brown BE, Feingold KR, Elias PM. pH directly regulates epidermal permeability barrier homeostasis, and stratum corneum integrity/cohesion. *J Invest Dermatol.* 2003;121:345-53.
42. Tagami H, Kobayashi H, Zhen XS, Kikuchi K. Environmental effects on the functions of the stratum corneum. *J Investig Dermatol Symp Proc.* 2001;6:87-94.
43. Lodén M. Role of topical emollients and moisturizers in the treatment of dry skin barrier disorders. *Am J Clin Dermatol.* 2003;4:771-88.
44. Han B, Nimni ME. Transdermal delivery of amino acids and antioxidants enhance collagen synthesis: in vivo and in vitro studies. *Connect Tissue Res.* 2005;46:251-7.
45. Heinrich U, Tronnier H, Stahl W, Béjot M, Maurette JM. Antioxidant supplements improve parameters related to skin structure in humans. *Skin Pharmacol Physiol.* 2006;19:224-31.
46. Stratigos AJ, Katsambas AD. The role of topical retinoids in the treatment of photoaging. *Drugs.* 2005;65:1061-72.
47. Chiu A, Kimball AB. Topical vitamins, minerals and botanical ingredients as modulators of environmental and chronological skin damage. *Br J Dermatol.* 2003;149:681-91.
48. Rostan EF, DeBuys HV, Madey DL, Pinnell SR. Evidence supporting zinc as an important antioxidant for skin. *Int J Dermatol.* 2002;41:606-11.
49. Shanbhag S, Nayak A, Narayan R, Nayak UY. Anti-aging and Sunscreens: Paradigm Shift in Cosmetics. *Adv Pharm Bull.* 2019;9:348-59.
50. Zussman J, Ahdout J, Kim J. Vitamins and photoaging: do scientific data support their use? *J Am Acad Dermatol.* 2010;63:507-25.
51. Mukherjee S, Date A, Patravale V, Korting HC, Roeder A, Weindl G. Retinoids in the treatment of skin aging: an overview of clinical efficacy and safety. *Clin Interv Aging.* 2006;1:327-48.
52. Al-Niaimi F, Chiang NYZ. Topical Vitamin C and the Skin: Mechanisms of Action and Clinical Applications. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2017;10:14-7.
53. Philipp-Dormston WG. Chemisches Peeling in der Dermatologie [Chemical peeling in dermatology]. *Hautarzt.* 2019;70:535-46.

54. Small R. Botulinum toxin injection for facial wrinkles. *Am Fam Physician*. 2014;90:168-75.
55. Ballin AC, Brandt FS, Cazzaniga A. Dermal fillers: an update. *Am J Clin Dermatol*. 2015;16:271-83.
56. Bogdan Allemann I, Kaufman J. Fractional photothermolysis. *Curr Probl Dermatol*. 2011;42:56-66.
57. Borges J, Manela-Azulay M, Cuzzi T. Photoaging and the clinical utility of fractional laser. *Clin Cosmet Investig Dermatol*. 2016;9:107-14.
58. Hopewell S, Clarke M, Moher D. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008;5:20.
59. Imhof L, Leuthard D. Topical Over-the-Counter Antiaging Agents: An Update and Systematic Review. *Dermatology*. 2021;237:217-29.

## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj ovog istraživanja bio je procijeniti kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa o terapiji starenja kože.

**Materijal i metode:** Za procjenu kvalitete sažetaka korišten je prethodno objavljeni alat, CONSORT, koji sadrži ukupno 17 stavki. Sažetci su pretraživani na *PubMed* stranici koristeći ključne riječi *antiage* i *skin*.

**Rezultati:** U istraživanje je uključeno ukupno 109 sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa o terapiji starenja kože. Medijan vrijednosti ukupnog zbroja 17 stavki CONSORT liste za istraživanja uključena u pregled iznosio je 7 (interval pouzdanosti 6-7). Niti jedno istraživanje nije imalo svih 17 stavki navedeno u sažetku, a najviša zabilježena vrijednost bila je 13 i to samo za jedan sažetak randomiziranog istraživanja. Niti jedan uključeni sažetak nije sadržavao podatke o financiranju istraživanja, a po broju sažetaka najmanje su sadržani način randomizacije ispitanika te registracija ispitivanja.

**Zaključak:** Rezultati istraživanja ukazuju na manjak kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa o terapiji starenja kože, ali i nedostatak transparentnosti prilikom izvještavanja o rezultatima istraživanja. Potrebno je da budući sažetci ove vrste istraživanja uključuju više potrebnih informacija.



## **9. SUMMARY**

**Diploma Thesis Title:**

**Objectives:** The aim of this study was to assess the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials on skin aging therapy.

**Materials and methods:** A previously published tool, CONSORT, containing a total of 17 items, was used to assess the quality of abstracts. The search was carried out on the PubMed site using the keywords antiage and skin.

**Results:** A total of 109 abstracts of randomized controlled clinical trials on skin aging therapy were included in the research. The median value of the total sum of 17 items of the CONSORT list for studies included in the review was 7 (confidence interval 6-7). No study had all 17 items listed in the abstract, and only one randomized study abstract got the highest recorded value of 13. None of the included summaries contained data on research funding, and the largest number of summaries lacked the method of randomization of subjects and trial registration.

**Conclusion:** The research results indicate a lack of quality of summaries of randomized controlled clinical trials on skin aging therapy, as well as a lack of transparency when reporting research results. Future summaries of this type of research need to include more of the necessary information.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:**

- Ime i prezime: Ivana Vujević
- Datum i mjesto rođenja: 11.09.1998., Split
- Državljanstvo: hrvatsko
- Adresa stanovanja: Ulica Marina Getaldića 23, Split, Republika Hrvatska
- E-mail: ivana.vujevic5@gmail.com

**Obrazovanje:**

- 2005. – 2013. Osnovna škola Split 3
- 2013. – 2017. IV. Gimnazija „Marko Marulić“ Split
- 2016. – 2022. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

**Radno iskustvo:**

- 21.2.2021. – 26.8.2022. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Sućidar-Pujanke te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

**Posebne vještine:**

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski – aktivno, njemački – pasivno