

# Analiza kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja korištenja kolagena

---

**Banović, Marta**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*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:171:759196>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-11-30**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



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

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Marta Banović**

**ANALIZA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH  
KONTROLIRANIH KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA KORIŠTENJA  
KOLAGENA**

**Diplomski rad**

**Akademska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Josipa Bukić**

**Split, rujan 2023.**

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

## DIPLOMSKI RAD

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

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 79. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 24. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Josipa Bukić

### ANALIZA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA KORIŠTENJA KOLAGENA

Marta Banović, broj indeksa: 201801

#### Sažetak

**Cilj istraživanja:** Cilj istraživanja bio je procijeniti kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja korištenja kolagena.

**Materijali i metode:** Istraživanjem je proučavana kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja korištenja oralnog kolagena i njegov utjecaj na kožu. Sažetci radova pretraživani su u bazi MEDLINE pomoću PubMed tražilice uz ključne riječi „collagen“ i „skin“ kao i filter „randomized controlled trial“. Sažetci su potom analizirani s obzirom na prisutnost stavki CONSORT smjernica za sažetke. Program za analizu i interpretaciju rezultata je bio *MedCalc*.

**Rezultati:** Pretraga je rezultirala s 212 znanstvena rada uz navedene filtere, no veliki broj je isključen iz daljnje obrade, njih čak 178 zbog toga što nije zadovoljavalo odgovarajuće kriterije. Istraživanje je provedeno na malom broju radova, odnosno njih 34. Rezultati su pokazali razlike u prisutnosti odgovarajućih stavki u nestrukturiranim i strukturiranim sažetcima. Stavke s najvišom pojavnošću među člancima su intervencija, cilj i regrutacija, dok su one s najmanjom randomizacija, registracija i financiranje.

**Zaključak:** Sažetci znanstvenih istraživanja korištenja kolagena i njegovog proučavanje njegovog učinka na kožu su niske kvalitete prema kriterijima CONSORT liste. Samim time postiže se manjkavost transparentnosti i vjerodostojnosti čitatelja sažetaka, ali i ostavlja prostor za napredak u boljem praćenju smjernica.

**Ključne riječi:** kolagen, koža, randomizirano kontrolirano istraživanje, Consort

**Rad sadrži:** 46 stranica, 1 slika, 3 tablice i 44 literaturne reference

**Jezik izvornika:** hrvatski

#### Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin – predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Lovre Zekan - član
3. doc. dr. sc. Josipa Bukić – član - mentor

**Datum obrane:** 22.09.2023.

**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. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

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

### THE REPORTING QUALITY OF ABSTRACTS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS ON USING COLLAGEN

Marta Banović, index number: 201801

#### Summary

**Objectives:** The aim of the study was to evaluate the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials on using collagen.

**Material and methods:** The research has studied the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials using oral collagen and its impact on the skin. Abstracts were searched in the MEDLINE database using the PubMed search engine with the keywords "collagen" and "skin" as well as the filter "randomized controlled trial". The abstracts were then analyzed for the presence of CONSORT guidelines items for abstracts. The program for analyzing and interpreting the results was MedCalc.

**Results:** The search resulted in 212 scientific trials with these filters, but a large number were excluded from further processing, as many as 178 of them because they did not fit the appropriate criteria. The study was conducted on a small number of papers, i.e. 34 of them. Differences in the presence of items in non-structured and structured abstracts have been demonstrated. The items with the highest appearance among the articles are intervention, goal and recruitment, while those with the least are randomization, registration and funding.

**Conclusion:** Abstracts of scientific research on using collagen and its effect on the skin are of low quality according to the criteria of the CONSORT list. Thus, a lack of transparency and credibility of abstract readers is achieved, but also leaves room for progress in better monitoring of guidelines.

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

**Thesis contains:** 46 pages, 1 picture, 3 tables and 44 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. Ana Šešelja Perišin, asst. prof., PhD - chair person
2. Lovre Zekan, asst. prof., PhD - member
3. Josipa Bukić, asst. prof., PhD – member - supervisor

**Defense date:** 22.09.2023.

**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. KOLAGEN .....	3
1.3.1. STRUKTURA KOLAGENA .....	3
1.3.2. VRSTE KOLAGENA I NJIHOVA DISTRIBUCIJA U TIJELU .....	4
1.3.3. STARENJE KOŽE I GUBITAK KOLAGENA .....	7
1.4. UPOTREBA KOLAGENA .....	9
1.4.1. UPOTREBA KOLAGENA ZA KOŽU .....	9
1.5. KVALITETA ZNANSTVENIH ISTRAŽIVANJA .....	11
2. CILJ ISTRAŽIVANJA .....	14
3. MATERIJALI I METODE .....	16
4. REZULTATI .....	19
5. RASPRAVA .....	24
6. ZAKLJUČAK .....	28
7. POPIS CITIRANE LITERATURE .....	30
8. SAŽETAK .....	35
9. SUMMARY .....	37
10. ŽIVOTOPIS .....	39

## **Zahvala**

*Zahvaljujem mentorici doc. dr. sc. Josipi Bukić na mentorstvu i podršci tijekom izrade ovog diplomskog rada.*

*Jednako tako, zahvaljujem mag.pharm. Goranu Pemperu, na strpljenju, savjetima i pripremi za samostalan rad u budućnosti.*

*Hvala mojim prijateljima i kolegama na ovom nezaboravnom iskustvu, a najveće hvala mojoj obitelji koja je moj najveći oslonac i pratnja u životu pa tako i na ovom putu.*

## **1. UVOD**

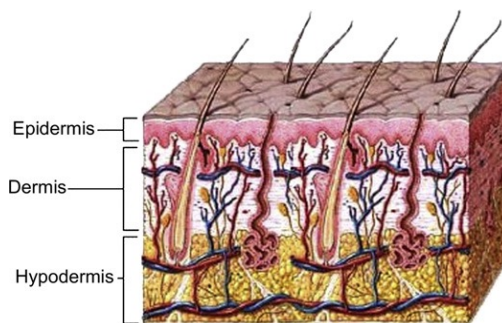
## 1.1. KOŽA

Koža je složen organ ključan za održavanje važnih fizioloških funkcija kao što su sprječavanje gubitka tekućine i stabilizacija tjelesne temperature. Osim toga krije visoko specijaliziranu imunološku nišu ključnu za održavanje homeostaze tkiva. Kao najveći tjelesni organ, koža je naša prva linija obrane od infekcija i ozljeda. Jednako tako, važna je za proizvodnju vitamina, a njene senzorne sposobnosti pomažu nam u interakciji s okolinom (1).

## 1.2. GRAĐA KOŽE

Koža je podijeljena u tri sloja: epidermis, dermis i potkožno tkivo (1). Svaki sloj kože ima posebnu ulogu (2). Epidermis je površni i biološki aktivniji od svih slojeva jer se bazalni sloj epitela (*stratum basale*) neprestano obnavlja (3). Građen je od nekoliko slojeva, počevši od bazalnog (*stratum basale*), koji se nalazi neposredno iznad dermisa, nastavljajući prema gore kroz spinozne i granularne slojeve do gornjeg, završnog sloja *stratum corneum* (4). Površinski sloj epidermisa (*stratum corneum*) prolazi proces orožnjavanja, što je jedan od adaptivnih procesa za stvaranje barijere tijela (3).

Dermis, sloj vezivnog tkiva koji uključuje kolagena i elastična vlakna, visoko je vaskulariziran i sastavljen od mreže limfnih žila. U njemu se nalaze žlijezde znojnice, lojnice kao i folikuli dlaka te pruža dobru mehaničku potporu (4). Podijeljen je u dva glavna dijela: površinskog papilarnog i unutarnjeg retikularnog. Papilarni je dermis u uskoj interakciji s epidermisom i u njemu se nalaze kolagena vlakna malog promjera (prosječno 38 000 nm) prošarana elastičnim vlaknima. Retikularni je dermis građen pretežno od kolagenih vlakana velikog promjera (prosječno 80 000 nm) koja su manje zbijena i organizirana u velike snopove razgranatih elastičnih vlakana (3). Potkožno tkivo je najdublji sloj kože i nalazi se ispod dermisa i iznad ležećeg sloja mišića (4).



**Slika 1.** Slikoviti prikaz poprečnog presjeka kože (4).



### 1.3. KOLAGEN

Kolagen je najzastupljeniji vlaknasti protein u prirodi i široko ga ima u tkivima kao što su vezivno tkivo, tetive, koža, kosti i hrskavica. S jedne strane, kolagen pruža mehaničku potporu tkivima, a s druge strane igra važnu ulogu u kontroli stanične adhezije, migracije stanica i popravka tkiva (5).

#### 1.3.1. STRUKTURA KOLAGENA

Skupni pojam „kolagen“ obuhvaća cijelu obitelj glikoproteina koju karakteriziraju tri značajke. Prva među njima je aminokiselinska ponavljajuća sekvenca  $[\text{Gly-X-Y}]_n$ , s prekidima i bez njih. Druga značajka je zauzimanje položaja X i Y prolinom i njegovim hidroksiliranim oblikom, hidroksiprolinom. Treća specifična karakteristika je stvaranje trostruke zavojnice formirane od lijevo zakrenutih  $\alpha$  poliprolinskih lanaca identičnih dužina, što kolagenu daje jedinstvenu kvaternarnu strukturu. Svaki  $\alpha$  lanac je zaokrenut u lijevu stranu, ali kada su raspoređeni za jedan ostatak, jedan u odnosu na drugog, tvore desno zaokrenutu zavojnicu. Trostruka spiralna konformacija definira strukturu svih kolagena. Sastoji se od tri paralelna polipeptidna  $\alpha$  lanca koji su omotani jedan oko drugog u pravilnu spiralu nalik užetu. Intramolekularne vodikove veze između glicina u susjednim lancima stabiliziraju strukturu kao i hidroksilne skupine hidroksiprolinskih ostataka koje tvore vodikove veze (6). Dodatnu stabilnost omogućavaju elektrostatske interakcije (8).

Pronađene su dvije vodikove veze po tripletu; jedna između amino skupine glicinskih ostataka i karboksilne skupine na drugom položaju tripleta, druga preko vode koja sudjeluje u stvaranju vodikove veze s hidroksilnom skupinom hidroksiprolina na trećem položaju. Gly-Pro-Hyp sekvenca je najčešća (oko 12%), Gly-Pro-Y i Gly-X-Hyp predstavljaju oko 44%, a Gly-X-Y čini preostalih 44%. Prolin i hidroksiprolin stabiliziraju molekulu kolagena zbog svoje alicikličke prirode tako da učvršćuju  $\alpha$  lanac gdje se pojavljuju zbog sprječavanja rotacije C-N veze. Tijekom ili nakon izlučivanja u izvanstaničnu tekućinu, propeptidi se uklanjaju na oba kraja trostruke molekule pomoću specijaliziranih enzima, ostavljajući trostruku zavojnicu s kratkim, netrostrukim regijama duljine 9-26 aminokiselina na N i C kraju. Ove ne-spiralne domene, koje se nazivaju telopeptidi, vrše ključnu ulogu u poravnavanju i umrežavanju kolagenskih  $\alpha$  lanaca te pridodaju fleksibilnost inače krutoj molekuli (6).

### 1.3.2. VRSTE KOLAGENA I NJIHOVA DISTRIBUCIJA U TIJELU

Dvadeset devet tipova kolagena pronađeno je do sad, ovisno o razlikama u njihovoj strukturi i karakterističnim sekvencama (6). Dvadeset dodatnih visoko heterogenih proteina s domenama sličnim kolagenu, također se smatraju dijelom „superobitelji“ kolagena. Kriteriji su, za uključivanje proteina u „superobitelj“ kolagena, postojanje karakteristične trostruke spiralne domene i njihova strukturna uloga u izvanstaničnom matriksu (11). Distribucija je i funkcija mnogih kolagena još uvijek ostala nejasna, kao i potvrda njihovog postojanja, no na razini proteina jasno je da se kolageni pojavljuju na mnogim mjestima u tijelu, pri čemu kolagen tipa I, II i III zajedno čine oko 80-90% ukupnog tjelesnog kolagena (6).

Kolageni se mogu podijeliti u nekoliko razreda, kao što su: vlaknasto formirajući (fibrilarni), kolageni koji tvore mrežu, kolageni povezani s fibrilama i s isprekidanim trostrukim zavojnicama (tzv. FACIT, fibril-associated collagens with interrupted triple helices), kolageni povezani s membranama i s isprekidanim trostrukim zavojnicama (tzv. MACIT, membrane associated collagens with interrupted triple helices) te višestruke trostruke zavojnice s domenama i prekidima (tzv. MULTIPLEXINS) (10).

Fibrilarni kolageni čine prve članove „superobitelji“ kolagena koji su otkriveni. Oni predstavljaju najznačajnije produkte sinteze stanica vezivnog tkiva kao što su: fibroblasti, osteoblasti i hondrociti. Kvantitativno su najzastupljeniji kolageni ove skupine, kolagen tip I, tip II i kolagen tip III, dok manjinu čine kolagen tip V, XI te novootkriveni tipovi kolagena XXIV i XXVII (12). Tip I kolagen je dio strukture kože, kostiju, tetiva i ligamenata, tip II je pronađen u hrskavici koja pruža potporu zglobovima, tip III je dominantno smješten u mišićima i arterijama (9). Drugu skupinu čine kolagen tipa IV, VI, VIII, X, XXVIII, od kojih su najzastupljeniji tip IV i VI. Kolagen tipa IV temeljna je komponenta bazalnih membrana gotovo svih tkiva, uključujući i kožu, a bazalne membrane predstavljaju bitnu komponentu u staničnoj adheziji, rastu, diferencijaciji i popravku tkiva (13). Tvori oblik mreže koji omogućuje održavanje strukture membrane i potporu za druge sastavnice. Kolagen tip VI eksprimira se u papilarnom i retikularnom potkožnom tkivu, oko živčanih vlakana i u krvnim žilama. Također je bitan za modulaciju fibrilogeneze kolagena tipa I te se kod osoba kojima nedostaje kolagena tipa VI, uočena pojava nepravilnog kolagena tipa I (11).

Kolagen tip VIII nalazi se u oku, točnije u Descemetovoj membrani koja odvaja endotelne stanice rožnice, a sintetiziraju ga i druge endotelne stanice i epitelne mezenhimalne stanice pojedinih tkiva (13). FACIT skupinu karakterizira visoka homologija i jedinstvena struktura koju ne posjeduje niti jedna druga skupina. Ove upečatljive karakteristike čine postojanje više od jedne trostruke zavojnice isprekidane sa segmentima koji nisu trostruko spiralni (14). Kolagen tip VII jedan je od njih koji ima dobro utvrđenu ulogu u učvršćivanju epidermisa za dermis te u patogenezi *distrofijske bulozne epidermolize* (11).

Ostali predstavnici ove skupine nabrojani su u tablici 1. Kolageni povezani s membranom s prekinutim trostrukim spiralama (MACIT), klasificirani su kao nekonvencionalni podtip „superobitelji“ kolagena uključenih u staničnu adheziju različitih tkiva, među ostalim i tkiva neuromuskulatornog sustava. To su tip II transmembranskih proteina koji se sastoje od N-terminalne citoplazmatske domene, transmembranske i C-terminalne velike ektodomene (15). Kod ove skupine dubinski fokus je stavljen na kolagen tip XIII, protein koji čini značajnu komponentu neuromuskulatorne spojnice. Njegov nedostatak u ljudi uzrokuje *kongenitalni mijastenički sindrom*, dok autoantitijela protiv njega imaju prepoznatu ulogu u *miasteniji gravis* (16). Kolagen tip XVII posreduje u interakciji stanica s okolnim stanicama te sudjeluje u homeostazi kože, starenju i sanaciji rana (17). Kolagen tip XV sadrži u strukturi lance glikozaminoglikana što ga čini kolagen-proteoglikan hibridom. Zajedno s kolagenom tip XVIII, pripada podskupini evolucijski očuvanih nefibrilarnih kolagena povezanih s bazalnom membranom poznatiji kao multipleksini, koji sudjeluju u održavanju integriteta ekstracelularnog matriksa (18).

**Tablica 1.** Podjela kolagena i njihova distribucija u tijelu (10).

<b>Razred</b>	<b>Tip</b>	<b>Distribucija</b>
Vlaknasto- formirajući (Fibrilarni)	I	kosti, koža, tetive, ligamenti, rožnica
	II	hrskavica, staklovina u oku
	III	koža, krvne žile
	V	kosti, koža, ko-distribucija s tip I kolagenom
	XI	hrskavica, intervertebralni diskovi, kodistribucija s tip I
	XXIV	kosti, rožnica
	XXVII	hrskavica
Povezani s fibrilima, i s isprekidanim trostrukim zavojnicama (FACIT)	VII	mokraćni mjehur, koža
	IX	hrskavica, rožnica
	XII	tetive, koža
	XIV	kosti, koža, hrskavica
	XVI	bubrezi, koža
	XIX	bazalne membrane
	XX	rožnica
	XXI	bubrezi
	XXII	spojevi tkiva
	XXVI	jajnici, testisi
	Kolageni koji tvore mrežu	IV
VI		mišići, koža, rožnica, hrskavica, krvne žile
VIII		mozak, koža, bubrezi, srce, rožnica
X		hrskavica
XXVIII		koža, ishijadični živac
XIII		koža, ishijadični živac
Povezani s membranama i s isprekidanim trostrukim zavojnicama (MACIT)	XVII	koža, oči, endotelne stanice
	XXIII	epitelne stanice
	XXV	srce, mrežnica
Višestruke trostruke zavojnice s domenama i prekidima (MULTIPLEXINS)	XXV	srce, testisi, mozak
	XV	kapilare, testisi, bubrezi, srce
	XVIII	jetra, bazalne membrane

### 1.3.3. STARENJE KOŽE I GUBITAK KOLAGENA

Starenje kože složen je proces koji do danas nije u potpunosti shvaćen. Ovaj multifaktorski proces dopire do različitih slojeva kože i potpornih tkiva. Obnavljanje stanica epidermisa je smanjeno, proliferacija keratinocita je usporena, a dermo-epidermalni spojevi su oslabljeni. Promjene dermisa su također prisutne; dermis atrofira, smanjuje se vaskularizacija, događa se redukcija kolagenih vlakana, potkožno masno tkivo procesom starenja, lipolize i visceralne redistribucije također atrofira (19).

Starenje kože uzrokovano je unutarnjim i vanjskim čimbenicima, stoga starenje možemo podijeliti na dva tipa: intrinzično i ekstrinzično. Intrinzično je starenje neizbježna fiziološka pojava koja rezultira tankom, suhom kožom, finim borama i atrofijom, a događa se prvenstveno zbog genetskih ili metaboličkih faktora. Za takvu kožu, najznačajnije histološke promjene događaju se unutar sloja bazalnih stanica čija se proliferacija smanjuje. Epidermis postaje tanji, kontaktna se površina između dermisa i epidermisa smanjuje, što rezultira manjom izmjenom hranjivih tvari i dodatnim slabljenjem sposobnosti proliferacije bazalnih stanica. Ovaj proces smanjenja proliferacije uključuje keratinocite, fibroblaste i melanocite te se naziva stanično starenje. Izlaganje UV zračenju je primarni faktor ekstrinzičnog starenja kože, za razliku od tanjeg epidermisa kod intrinzičnog starenja, epidermis djelovanjem UV zračenja postaje zadebljan najviše zbog neuspjeha razgradnje dezmosoma korneocita (20).

Postoji 20 različitih vrsta kolagena u koži, od koji prevladavaju fibrilarni kolageni tip I i III (11). Smanjena sinteza kolagena u starijoj koži se odvija zbog najmanje dva različita mehanizma; starenje staničnih fibroblasta i niža razina mehaničke napetosti. Također, redukcija fibrilarnih kolagena karakteristična je značajka starenja kože koja se pojačava fotooštećenjem. Dolazi do pojačane aktivnosti matriks metaloproteinaza (MMP), serinske i ostale proteaza, enzima koji razgrađuju kolagen. Glavni uzrok ovog poremećaja je povećanje koncentracije kisikovih radikala u koži, što bi moglo biti povezano s mitohondrijskom disfunkcijom u epidermisu. Česta indukcija tih enzima, koja nastaje i izlaganjem sunčevom zračenju, vjerojatno je odgovorna za stvaranje fragmentacije kolagena u koži. Osim što je razaranje kolagena nedvojbeno glavna problematika u starenju i u fotooštećenoj koži, nemogućnost zamjene oštećenog kolagena s novim, također je bitna (21).

Postoji, jednako tako i poveznica između mehaničke napetosti stanica i biološkog odgovora na stres. Kada je mehanička napetost na fibroblastima izražena, tada je proizvodnja kolagena i drugih komponenti izvanstaničnog matriksa visoka. Kada se napetost smanji, smanjuje se i proizvodnja kolagena te se stimuliraju enzimi koji ih razgrađuju (21).

Razinu mehaničke napetosti unutar stanice određuju najmanje tri čimbenika; vučne sile koje stanica stvara preko svog citoskeleta, unutarnji otpor ekstracelularnog matriksa i sve vanjske sile koje djeluju izvana na ekstracelularni matriks, a prenose se na stanicu. Nakupljanje fragmenata kolagena smanjuje mehaničku napetost unutar fibroblasta. Fenotipske promjene koje se vide na ostarjelim fibroblastima posredovane su povećanom razinom kisikovih radikala. Smanjivanje mehaničke napetosti karakterizira stanje povećanog oksidacijskog stresa koji dovodi do veće proizvodnje kisikovih radikala, zbog čega možemo pretpostaviti da oštećenja iz okoliša prethode promjenama u funkciji fibroblasta i mehaničke napetosti koja se javlja u fiziološkom procesu starenja (21).

Funkcije fibroblasta u kronološki ostarjeloj koži i fotooštećenoj koži očigledno postaju izmijenjene zbog njihovog dermalnog mikrokruženja. Dokazi pokazuju da je nakupljanje fragmentiranog dermalnog ekstracelularnog matriksa ključni čimbenik koji posreduje mnoge karakteristične značajke ostarjele ljudske kože. Vizualne karakteristike ostarjele kože manifestiraju se pojavom tanke, suhe, naborane kože, dok se dodatne mane poput: opuštene kože, kože s dubljim borama, i neujednačenom pigmentacijom, javljaju zbog fotooštećenja koje se nakuplja tijekom godina (22).

## 1.4. UPOTREBA KOLAGENA

Kolagen se prvi put pojavio kao sastojak krema i seruma za kožu. S obzirom na to da se kolagena vlakna prirodno nalaze u dubljim slojevima kože, smatra se da su prevelika da prođu kroz vanjske slojeve. Međutim pojedina istraživanja su potvrdila da su kraći lanci kolagena, zvani peptidi, uspješniji po tom pitanju. Također, postoje i oralni oblici kolagena u obliku pilula, prašaka ili tekućeg pripravka, za koje se pretpostavlja da se bolje apsorbiraju. Najčešće se radi o kolagenskim peptidima, hidroliziranim oblicima u kombinaciji s aminokiselinama ili dodatnim hranjivim tvarima. Iako su kolageni često povezani s učinkom na kožu i zglobove zbog njihove funkcije u tim dijelovima tijela, istraživanja na tu temu su u manjini (23). No, kolagenski hidrolizati pokazuju učinke i na fiziološku regulaciju bolesti zglobova, zacjeljivanje kožnih rana i biologiju kostiju (26).

### 1.4.1. UPOTREBA KOLAGENA ZA KOŽU

Dodaci prehrani na bazi kolagena mogli bi biti učinkoviti za poboljšanje hidratacije, elastičnosti i bora ljudske kože (24). Kolagenski hidrolizati sastoje se od peptida različitih duljina, te se ovisno o izvoru kolagena karakteriziraju posebnom aminokiselinskom sekvencom. Ovi oligopeptidi dobivaju se enzimskom hidrolizom prirodnog kolagena. Nakon gutanja, dalje se metaboliziraju u bioaktivne di- i tri- peptide u gastrointestinalnom traktu, apsorbiraju se i otpuštaju u krvotok, nakon čega se nakupljaju u koži gdje formiraju biomatriks kolagena (25). Epitelne stanice apsorbiraju peptide preko crijevne membrane u dvostupanjskom mehanizmu. Prvo, PEPT1, peptidni transporter povezan s vodikovim ionima apsorbira peptide u epitelne stanice preko četkaste membrane crijeva. Drugo, peptidi prelaze u krvotok preko bazolateralne membrane raspoređuju se po koži i drugim tkivima (28).

Oralni suplementi za razliku od lokalne primjene, predstavljaju praktičan pristup prevenciji starenja kože jer se cirkulacijom mogu dostaviti u dermis. U dermisu hidrolizirani kolagen osigurava aminokiseline za stvaranje kolagenskih i elastinskih vlakana uz stimulaciju proizvodnje novog kolagena. Izvor kolagena obično su životinje poput goveda, svinje ili pilića. No, posljednjih godina, kolagen dobiven iz ribe, pojavio se kao alternativni izbor zbog manjeg utjecaja na okoliš i rizika od prijenosa bolesti. Također, kolagen izoliran iz morskih riba ima visok stupanj homologije s ljudskom strukturom i bioraspoloživosti kroz gastrointestinalnu barijeru (27). Kolagen tip I najčešća je vrsta kolagena koji se koristi za djelovanje na koži, dok

je kolagen tip II više u upotrebi za zdravlje zglobova, ali i kože. Osim toga, uobičajeno je kombinirati peptide s glikozaminoglikanima i mikronutrijentima kao što su vitamin C i minerali (28). Dodaci prehrani imaju blagotvoran učinak na izbjeljivanje hiperpigmentacija, djelovanje protiv bora i uklanjanje bora, pridonoseći tako mladolikom izgledu kože (29).

Kolagenski peptidi pokazali su se učinkovitima u poboljšanju kože bez obzira na podrijetlo (riba, svinja, kokoš), ali ovisno o sastavu i koncentraciji peptida. Dodaci prehrani na bazi kolagena tipa II pokazala su poboljšanje strukture dermalnog kolagena, smanjivanje bora i bolju elastičnost kože. Uz kolagen ovi dodaci prehrani sadržavaju i vitamine, minerale, antioksidanse, koenzim Q10, kondroitin sulfat, a rezultati studije su pripisani isključivo kolagenu iako je do učinaka moglo doći i zbog sinergizma ovih sastojaka s kolagenom. Koenzim Q10, je važan antioksidans koji neutralizira štetu uzrokovanu slobodnim radikalima nastalim u procesu starenja kože čime se smanjuju znakovi starenja, vitamin C sudjeluje u proizvodnji i biosintezi kolagena, ali postoje istraživanja koja su koristila kolagen u izoliranom obliku i pokazala njegovu učinkovitost (30).



## 1.5. KVALITETA ZNANSTVENIH ISTRAŽIVANJA

Znanstvena istraživanja su studije koje treba sustavno planirati prije izvođenja. Istraživanja koje se provode u svrhu doprinosa znanosti, sustavnim prikupljanjem, tumačenjem, vrednovanjem podataka i koja se unaprijed planiraju, nazivaju se znanstvenim istraživanjem. Istraživač je onaj koji to istraživanje provodi. Prije početka znanstvenog istraživanja, istraživač treba odrediti predmet, planirati i odrediti metodologiju.

Znanstvena istraživanja, mogu se klasificirati na nekoliko načina. Klasifikacija se može izvršiti prema tehnikama prikupljanja podataka koja se temelji na kauzalnosti, odnosu s vremenom i mediju kroz koji se primjenjuju; prema tehnikama prikupljanja podataka dijele se na promatračke i eksperimentalne, prema uzročno-posljedičnim vezama na opisne i analitičke, prema odnosima s vremenom na retrospektivna, prospektivna i na poprečni presjek, i naposljetku prema mediju kroz koji se primjenjuju dijele se na klinička, laboratorijska i društveno deskriptivna. Drugi način klasifikacije istraživanja je na deskriptivna i analitička. Deskriptivna su niz slučajeva i prikaz slučajeva, a analitička istraživanja su opservacijska: kohortno, istraživanje parova i presječno istraživanje, te intervencijska: kvaziekperimentalna i klinička istraživanja. Najvrjedniji tip istraživanja u znanosti su upravo klinička istraživanja. To su prospektivne studije koje se provode s kontrolnom skupinom u svrhu usporedbe učinka i vrijednosti intervencije u kliničkom slučaju (30).

Glavna svrha ulaganja u zdravstvena istraživanja je promicanje znanstvenog razumijevanja i poboljšanja zdravlja. Međutim, nedostatno izvještavanje o metodologiji i rezultatima studije sprječava kritičku ocjenu i ograničava širenje podataka. Za poboljšanje kvalitete istraživanja stručnjaci su izradili smjernice za izvještavanje. Razvijena određenom metodologijom, smjernice za izvještavanje predstavljaju kontrolnu listu, dijagram toka ili određen tekst koji autore vodi u izvještavanju u određenom tipu istraživanja. Smjernice za izvještavanje važan su alat za poboljšanje kvalitete medicinskih istraživanja. Od razvoja CONSORT-a (Consolidated Standards of Reporting Trials Statement for reporting randomized controlled trials), koji se odnosi na randomizirana kontrolna istraživanja (*Randomized controlled trial, RCT*), doneseno je još nekoliko smjernica koje se odnose na druge vrste istraživanja (31). Randomizirano kontrolno istraživanje je prospektivna, komparativna, kvantitativna studija koja se izvodi u kontroliranim uvjetima s nasumičnim rasporedom intervencija na usporedne skupine. Randomizirano kontrolno ispitivanje je najstroža i

najsnažnija istraživačka metoda utvrđivanja koja pokazuje je li uzrok-učinak odnos postoji između intervencije i ishoda (32).

Ostale smjernice kao što su STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies), STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), ARRIVE (Animal Research: Reporting: In Vivo Experiments Guidelines), i COGS (The Conference on Guideline Standardization) uvelike su doprinijeli istraživanjima poput randomiziranih kontroliranih istraživanja, sustavnih pregleda, metaanaliza, istraživanja na životinjama i kliničkoj praksi (32). Sve one dio su internacionalne inicijative zvane EQUATOR Network koja je donijela mnoge smjernice prihvaćene od brojnih časopisa. CONSORT za cilj ima pružiti autorima smjernice o tome kako poboljšati izvještavanje njihovih ispitivanja, čineći ih jasnijima, potpunijima i transparentnijima. No, ne daje naznake o kvaliteti kliničkih ispitivanja, odnosno ne jamči da je kliničko ispitivanje odgovarajuće osmišljeno, izvedeno i analizirano. CONSORT kontrolna lista sastoji se od sedam glavnih odjeljaka; naslov i sažetak, uvod, metode, randomizacija, rezultati, rasprava i ostale informacije, koji su dalje podijeljeni (33).

CONSORT je naknadno proširen i osmišljen je poseban tip koji se naziva CONSORT sažetaka. On sadrži kontrolnu listu glavnih stavki koje autori moraju uzeti u obzir prilikom pisanja sažetka. Pravilno sastavljen i dobro napisan sažetak trebao bi pomoći pojedincima da brzo procijene valjanost i primjenjivost istraživanja i da u slučaju članaka iz časopisa pomogne u pronalaženju izvješća iz elektroničkih baza podataka (34). CONSORT lista se sastoji od popisa 25 stavki koje su fokusirane na izvještavanje o dizajnu ispitivanja, analizi i tumačenju (35). Studije dijagnostičke točnosti su u opasnosti od pristranosti, za razliku od drugih kliničkih studija. Glavni izvor pristranosti potječe iz metodoloških nedostataka, regrutiranja sudionika, prikupljanja podataka i izvođenja ili tumačenja testa ili analize podataka. Kao rezultat toga, procjene osjetljivosti i specifičnosti testa koji se uspoređuje s referentnim standardom mogu biti pogrešne, sustavno odstupajući od onoga što bi se dobilo u idealnim okolnostima. Kako bi se omogućilo potpunije i transparentnije izvještavanje o studijama dijagnostičke točnosti, razvijena je smjernica STARD (36).

Ona se sastoji od 30 stavki koje pomažu znanstvenicima u pisanju potpunih izvješća o studijama dijagnostičke točnosti (36). STROBE smjernice stvorene su kao pomoć autoru u osiguravanju kvalitetne prezentacije provedene opservacijske studije. Opservacijska studija je vrsta dizajna epidemiološke studije, koja može biti u obliku kohorte ili presječne studije. Cilj

smjernica je bio pružiti lako dostupan kontrolni popis kako bi se osigurao jasan prikaz onoga što je planirano i provedeno u opservacijskoj studiji. Sastoje se od 22 stavke, većina njih je zajednička svim tipovima opservacijskih studija, dok su pojedine posebne ovisno o vrsti istraživanja (37). Istraživanja na životinjama dobar su primjer gdje izvještavanje utječe na razvoj terapije i mogu dovesti do novih istraživanja ili kliničkih studija, podvrgavajući pacijente intervencijama koje mogu biti neučinkovite.

ARRIVE smjernice sastoje se od 21 stavke i korisnicima istraživanja omogućuju da procijene koliku značajku mogu prepisati saznanjima i paralelno promiču upotrebu rigorozne metodologije u planiranju i provođenju in vivo eksperimenata, čime se povećava vjerojatnost da su saznanja pouzdana i u konačnici ponovljiva (38). COGS konferencija rezultirala je stvaranjem kontrolne liste koja promiče sustavno izvještavanje o preciznim detaljima koji su ključni za razumijevanje razvoja smjernica, izjava o preporukama i potencijalnim problemima u njihovoj primjeni. Predstavlja kontrolnu listu zajedničkih okvira za osnivače smjernica kako bi se osiguralo da su važne informacije uključene u dokumentaciju sa smjernicama i za urednike časopisa kako bi utvrdili da je nacrt smjernica spreman za objavljivanje (39-40).

## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Cilj ovog istraživanja je procijeniti kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja korištenja kolagena koji su pretraživani u bazi PubMed. Procjena se provodi pomoću CONSORT smjernica za strukturu sažetka.

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

Ova studija predstavlja presječno istraživanje procjene kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa u kojima je korišten kolagen kao dodatak prehrani tijekom određenog vremenskog perioda. Istraživanje je provedeno u srpnju 2023. godine, koristeći tražilicu *PubMed*, na kojoj su radovi i njihovi sažetci pronađeni, a koja omogućuje pristup znanstvenoj bazi podataka MEDLINE. Uključeni radovi odgovarali su pojedinim parametrima. U tražilicu su upisani pojmovi *collagen* i *skin*, a dodatan filter je bio vrsta istraživanja, odnosno „randomized controlled trial“. Isto je tako kriterij bio pregled samog sažetka na engleskom jeziku, a istraživanja na životinjama, ostala neklinička istraživanja kao i ona koja nisu proučavala učinak kolagena na kožu bila su isključena.

Za istraživanje je korištena smjernica CONSORT, odnosno CONSORT za sažetke. Ova smjernica predstavlja skup kontrolnih stavki koji su bitni za oblikovanje sažetka svakog randomiziranog kontrolnog kliničkog istraživanja.

**Tablica 2.** Stavke uključene u CONSORT kontrolnu listu za procjenu sažetaka (34).

STAVKA	OPIS
Naslov	identifikacija studije kao RCT-a
Autori	kontakt detalji autora
Dizajn istraživanja	opis vrste istraživanja (paralelno, itd.)
Sudionici	kriterij uključenja sudionika i mjesto prikupljanja podataka
Intervencije	planirane intervencije za svaku grupu
Cilj	specifičan cilj ili hipoteza
Ishod	jasno naznačen primarni ishod
Randomizacija	način randomizacije sudionika
Zasljepljivanje	zasljepljenost sudionika i/ili istraživača
Broj randomiziranih sudionika	broj sudionika u svakoj skupini
Regrutacija	trajanje istraživanja
Broj analiziranih sudionika	broj sudionika analiziranih za primarni ishod
Ishod	rezultat svake skupine i procjena primarnog ishoda
Štetni učinci	važne nuspojave i štetni učinci
Zaključak	interpretacija rezultata
Registracija istraživanja	registracijski broj i ime registra
Financiranje	izvor financiranja

Kontrolna lista koja je bila obrađena u istraživanju naznačena je u tablici 2. Uz navedene stavke obrađeni su podaci kao godina objave istraživanja, naziv medicinskog časopisa, vrsta istraživanja, broj ispitanika, zemlja u kojoj je istraživanje provedeno, multicentričnost, značajni rezultati za primarni ishod, podaci o farmakološkom ispitivanju, bolnica kao mjesto provođenja ispitivanja, broj autora i strukturiranost sažetka.

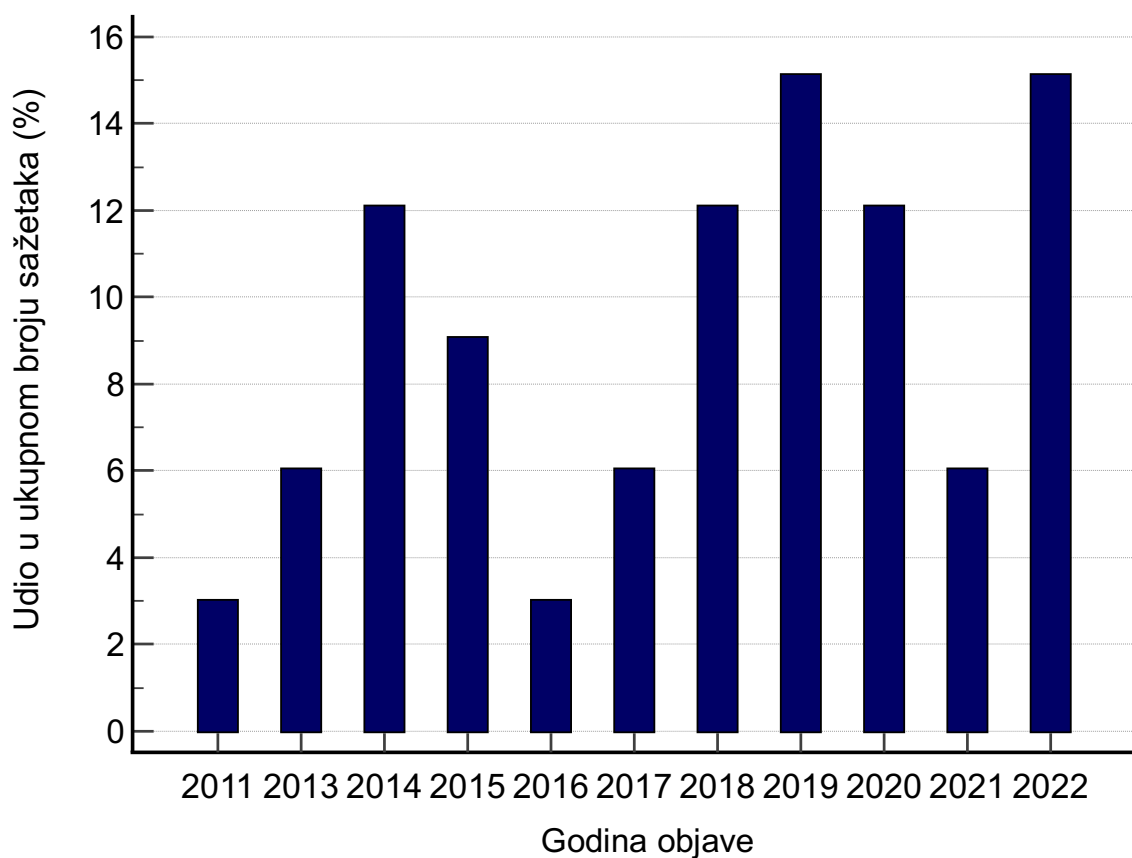
Prikupljeni podaci uneseni su u tablicu *Microsoft Office Excel 2021*. programa. Uz pomoć te tablice napravljena je deskriptivna statistička analiza za sve obrađene članke. Rezultati analize prikazani su kao medijan, cijeli brojevi i udjeli. Za izradu analize i hi kvadrat testa korišten je program *MedCalc* (v.11.5.10. MedCalc Software, Ostend, Belgija).



## **4. REZULTATI**

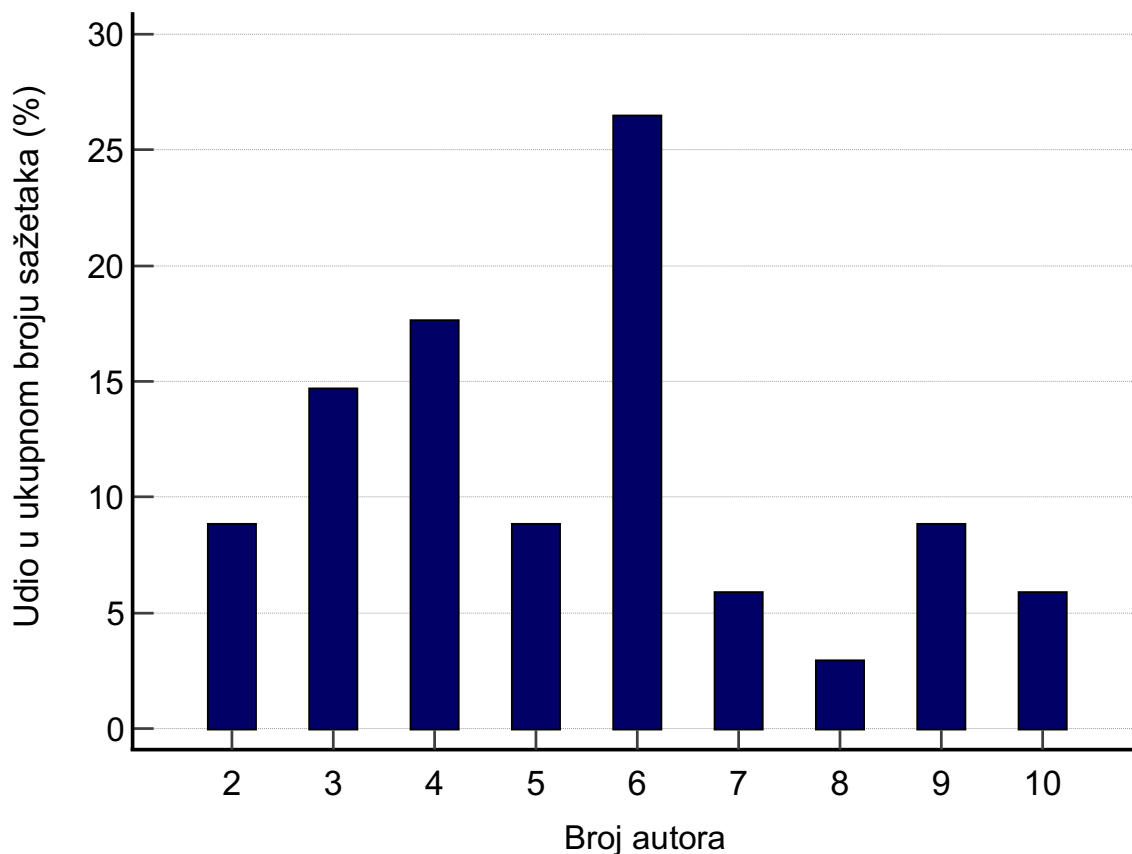
Pretraživanje MEDLINE baze uz postavljanje odgovarajućih filtera pretraživanja rezultiralo je pojavom 212 sažetka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja korištenja kolagena objavljenih u razdoblju od 2011. do 2022. godine. Od ponuđenih 212 radova odnosno njihovih sažetaka, 83 su isključena zbog toga što nije praćen učinak kolagena na kožu, a 95 istraživanja nije bilo povezano s kolagenom ni njegovim utjecajem na kožu, već nekim drugim tvarima. Zbog toga je samo manjina radova obrađena u analizi, odnosno 34 rada koja su odgovarala značajkama poput randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa koja su pratila učinak kolagena na kožu i imala sažetke dostupne za analizu CONSORT smjernicama.

Slika 2 prikazuje broj sažetaka organiziranih po godini objavljivanja istraživanja u MEDLINE bazi. Najveći udio sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja korištenja kolagena, čini 14,7% a odnosi se na radove objavljenje 2019. i 2022. godine. što predstavlja značajan postotak s obzirom da se radi o malom uzorku radova. Sljedeći radovi po zastupljenosti prema godini objave čine oni koji su objavljeni 2014., 2018., i 2020. godine, s udjelom od 12,1% od ukupnih radova.



**Slika 2.** Ukupan broj sažetaka istraživanja korištenja kolagena u promatranom razdoblju.

Na slici 3 prikazan je broj istraživanja prema broju autora objavljenih istraživanja korištenja kolagena. U ovom slučaju najveći je udio sažetaka koji imaju 6 autora, njih čak 26,5% (N=9), a osim njih veći udio čine i oni sažetci čiji je broj autora 4 (N=6, 17,6%).



**Slika 3.** Ukupni broj istraživanja po broju autora objavljenih istraživanja korištenja kolagena.

U tablici 3 posebno za nestrukturirane i strukturirane sažetke kao i ukupno za sve obrađene, prikazani su podaci odnosno udjeli svih praćenih stavki CONSORT liste. Broj sažetaka koji sadržavaju odgovarajuću strukturu iznosi 19, dok je broj onih koji se smatraju nestrukturiranim 15. Statistička analiza koja je provedena za sve sažetke koji su obrađeni, pomoću hi-kvadrat testa, omogućila je ispitivanje povezanosti između pojavnosti stavki CONSORT liste u ovisnosti o strukturiranosti sažetka, odnosno njegovom obliku koji se definira ili kao nestrukturiran ili kao strukturiran. Analizom je obrađeno ukupno 17 stavki liste za sažetke te su samo dvije od njih pokazale značajnu povezanost pojavnosti ovisno o strukturi sažetka, odnosno čiji je  $p < 0,05$ . Navedene stavke su navođenje i kontakt autora kao i zaključak.

Od te dvije stavke zaključak predstavlja onu koja ima jaku statističku razliku s  $p < 0,0001$  u ovisnosti o strukturi sažetka. One stavke koje nemaju statistički značajnu razliku i čiji je  $p > 0,05$  su sve ostale stavke s liste kao što su navođenje naslova članka, dizajn studije, kriteriji bitni za odabir ispitanika, intervencija, navedeni cilj, jasno naznačen primarni ishod, način randomizacije, metode zasljepljivanja, broj randomiziranih ispitanika, regrutacija, broj analiziranih ispitanika, rezultati svake skupine za primarni ishod, štetni učinci i registracija. Među ovim stavkama postoje one koje su značajno prisutne u obrađenim sažetcima poput intervencije i označavanja cilja istraživanja. Financiranje je stavka koja nije zastupljena ni u nestrukturiranim ni u strukturiranim sažetcima, odnosno ta stavka nije prisutna ni u jednom obrađenom sažetku dok su ostale prisutne u različitim postocima.

**Tablica 3.** Razlike u učestalosti prisutnih CONSORT stavki u istraživanjima korištenja kolagena između sažetaka koji su nestrukturirani i strukturirani.

	N (%)	N (%)	N (%)	p vrijednost*
	N=15	N=19	N=34	
	Nestrukturirani	Strukturirani	Ukupno	
Naslov	11 (73,3)	13 (68,4)	24 (70,6)	0,7585
Autori	5 (33,3)	1 (5,3)	6 (17,6)	<b>0,0357</b>
Dizajn studije	9 (60,0)	12 (63,2)	21 (61,8)	0,8530
Ispitanici	4 (26,7)	8 (42,1)	12 (35,3)	0,3568
Intervencija	14 (93,3)	17 (89,5)	31 (91,2)	0,6979
Cilj	12 (80,0)	18 (94,7)	30 (88,2)	0,1920
Ishod	14 (93,3)	13 (68,4)	27 (79,4)	0,0789
Randomizacija	0 (0,0)	3 (15,8)	3 (8,8)	0,1123
Zasljepljivanje	4 (26,7)	2 (10,5)	6 (17,6)	0,2272
Broj randomiziranih ispitanika	4 (26,7)	6 (31,6)	10 (29,4)	0,7585
Regrutacija	13 (86,7)	16 (84,2)	29 (85,3)	0,8432
Broj analiziranih ispitanika	1 (6,7)	3 (15,8)	4 (11,8)	0,4193
Ishod	7 (46,7)	3 (15,8)	10 (29,4)	0,0532
Štetni učinci	4 (26,7)	3 (15,8)	7 (20,6)	0,4429
Zaključak	4 (26,7)	19 (100,0)	23 (67,6)	<b>&lt;0,0001</b>
Registracija	0 (0)	1 (5,3)	1 (2,9)	0,3743
Financiranje istraživanja	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0

\*hi-kvadrat test

## **5. RASPRAVA**

Randomizirani kontrolirani klinički pokusi koji su bili uključeni u ovo istraživanje imali su djelomičnu potpunost navođenja svih CONSORT stavki. Niti jedan sažetak nije sadržavao sve potrebne stavke liste odnosno njih 17, zbog čega postoji prostor za napredak što se tiče praćenja smjernica i pravilnog oblikovanja sažetaka kod istraživanja koja su koristila oralni kolagen i pratila njegov učinak na kožu. Također iz navedenih rezultata vidljivo je da su u strukturiranim sažetcima istraživanja oralne primjene kolagena češće navedene određene stavke od onih koji nemaju strukturiranost odnosno tzv. nestrukturiranih sažetaka. Najznačajnije razlike u prisutnosti CONSORT stavki prisutni su kod dvije stavke, a to su navođenje i kontakt autora kao i zaključak, dok ostali nisu pokazali takav značaj.

Upravo CONSORT smjernice omogućuju olakšanu kritičku procjenu randomiziranih kontrolnih kliničkih istraživanja. Sažetci istraživanja ovog tipa moraju biti jasni, potpuni i transparentni. Pravilno konstruiran i pisan sažetak mora pojedincu pomoći da brzo procijeni relevantnost istraživanja i njihovih rezultata, dok djelomično izvještavanje metodoloških stavki ima potencijal zamaskirati izvore pristranosti koji bi mogli utjecati na valjanost RCT-a. Čitatelji, recenzenti i urednici mogu koristiti CONSORT koji će im pomoći da kritički pristupe procjeni i pravilno protumače sažetke pojedinih RCT-ova. Istraživanje koje je proveo Vrebalov Cindro u suradnji sa stručnjacima Medicinskog fakulteta u Splitu, a na temu utjecaja CONSORT smjernica na kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja infekcije *Helicobacter Pylori* isto kao i ovaj diplomski rad, pokazalo je slabu kvalitetu sažetaka obrađenih radova. Neke od najrjeđe prisutnih stavki su bile financiranje s udjelom 2,0% i randomizacija s 8,0% dok je u ovom radu to bilo 0%, odnosno 8,8% za randomizaciju (41-42).

Zanimljivo je da je u ovo istraživanje bilo uključeno trideset i četiri randomizirana kontrolirana klinička istraživanja odnosno njihovi sažetci, a na temu korištenja oralnog kolagena u svrhe poboljšanja izgleda i zdravlja kože, dok među znanstvenom literaturom postoje dva sustavna pregleda koja uključuju navedenu intervenciju. Jedno od navedenih istraživanja uključilo je 26 randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja za procjenu učinka oralno unesenog hidroliziranog kolagena na kožu. Rezultati su pokazali značajno poboljšanje u elastičnosti i hidrataciji kože. Također daljnja analiza podskupina istaknula je razliku u hidrataciji ovisno o vrsti kolagena i trajanju suplementacije. Studija je također uočila nekoliko pristranosti u uključenim kliničkim pokusima. Sveukupno saznanja sugeriraju da postoji mogućnost poboljšanja izgleda kože uz korištenje oralnog kolagena, ali isto tako zaključuje da su potrebna daljnja randomizirana kontrolirana klinička istraživanja. Drugi sustavni pregled uključio je 19 studija i na temelju tog istraživanja uočeno je poboljšanje

hidratacije i elastičnosti kože tijekom korištenja kolagena. Međutim i ovaj sustavni pregled kao zaključak stavlja potrebu novih istraživanja o korištenju oralnog kolagena zbog razlike u tipu kolagena koji se koristi kao dodatak prehrani, trajanju korištenja i prisutnosti drugih tvari u uzetim dodacima. Prihvatljive studije u oba sustavna pregleda su bila randomizirana kontrolirana dvostruko zaslijepljena klinička istraživanja koja su koristila oralni kolagen kao intervenciju i koja su prijavila barem jedno poboljšanje u izgledu kože, bilo da se radi o borama na koži, hidrataciji, elastičnosti ili čvrstoći kože (43-44).

Kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih klinički pokusa korištenja oralnog kolagena i proučavanja njegovog učinka na kožu nije pokazala zavidnu razinu zbog koje ostaje prostor za napredak svim sljedećim istraživanjima jednake intervencije. Najveći nedostatak informacija u sažetcima bili oni u nestrukturiranom ili strukturiranom obliku su način randomizacije ispitanika, broj analiziranih ispitanika i registracija, a najoskudnija stavka iz CONSORT liste u ovom slučaju je financiranje istraživanja, gdje niti jedan sažetak iako u malom broju proučavanih sažetaka, nije sadržavao potrebnu informaciju. One pak stavke koje su bile najzastupljenije su intervencija, jasno naznačen cilj istraživanja i regrutacija. Također ono što je bitno istaknuti su godine objave istraživanja koje pokazuju da se od 2018. broj radova na temu korištenja kolagena i njegovog učinka na kožu povećaju u odnosu na godine prije toga barem što se tiče razdoblja od 2011. godine, to omogućuje naknadno stvaranje većeg broja sažetaka koja će imati potpun odnosno optimalan broj stavki u svojoj strukturi.

Ovo istraživanje kao i sva ostala istraživanja ima poneko ograničenje. Prvo ograničenje bi bilo pretraživanje samo jedne baze podataka u kojoj se traže radovi, a to je MEDLINE. Međutim, pokušaj pretraživanja preko baze *Google Scholar* je bio izrazito neuspješan jer navedena baza omogućuje pristup velikom broju radova kao što su primjerice kongresni sažetci ili diplomski radovi, a ista baza nema opciju filtriranja po vrsti istraživanja, što bi u ovom slučaju bio randomizirani kontrolirani klinički pokus. Baza *Web of Science* pak nudi vrlo mali broj radova jer su na njoj indeksirani isključivo radovi objavljeni u časopisima više znanstvene kvalitete te bi korištenjem ove baze gotovo u potpunosti došlo do preklapanja s radovima koji su ishođeni s MEDLINE baze.



Drugo ograničenje je mali broj sažetaka koji je uključen u konačnu analizu istraživanja. Međutim, i sama činjenica da je dostupan ovaj broj istraživanja o učinku oralne primjene kolagena na kožu govori u prilog tome da su potrebna daljnja randomizirana kontrolirana klinička istraživanja navedene problematike te da bi njihova kvaliteta u budućnosti trebala odgovarati postojećim smjericama poput korištene CONSORT liste u ovom istraživanju.

## **6. ZAKLJUČAK**

Rezultati su ovog istraživanja pokazali da:

1. Najzastupljenije stavke CONSORT liste obrađenih sažetaka jesu intervencija, naznačen cilj i regrutacija istraživanja.
2. Najmanje zastupljene stavke sažetaka predstavljaju randomizacija, registracija i financiranje istraživanja.
3. Stavke s najvećom razlikom prisutnosti u nestrukturiranim i strukturiranim sažetcima su naziv i kontakt autora kao i zaključak.
4. Niti jedan sažetak nije sadržavao sve potrebne stavke CONSORT liste.

## **7. POPIS CITIRANE LITERATURE**

1. Nguyen AV, Soulika AM. The Dynamics of the Skin's Immune System. *Int J Mol Sci*. 2019;20:1811.
2. Medicinski priručnik [Internet]. *Biologija kože*. [pristupljeno 1. srpnja 2023.]; Dostupno na: <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/kozne-bolesti/biologija-koze>.
3. Wong R, Geyer S, Weninger W, Guimberteau JC, Wong JK. The dynamic anatomy and patterning of skin. *Exp Dermatol*. 2016;25:92-8.
4. 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.
5. Zhao C, Xiao Y, Ling S, Pei Y, Ren J. Structure of Collagen. *Methods Mol Biol*. 2021;2347:17-25.
6. Soroushanova A, Delgado LM, Wu Z, Shologu N, Kshirsagar A, Raghunath R i sur. The Collagen Suprafamily: From Biosynthesis to Advanced Biomaterial Development. *Adv Mater*. 2019;25:5-17.
7. Hennet T. Collagen glycosylation. *Curr Opin Struct Biol*. 2019;56:131-138.
8. Ricard-Blum S. The collagen family. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2011
9. Cleveland Clinic [Internet]. Collagen. [pristupljeno 2. srpnja 2023.]; Dostupno na: <https://my.clevelandclinic.org/health/articles/23089-collagen>.
10. Research gate [Internet]. Collagen: New Dimension in Cosmetic and Healthcare. [pristupljeno 2. srpnja 2023.]; Dostupno na: [https://www.researchgate.net/publication/309723872\\_Collagen\\_New\\_Dimension\\_in\\_Cosmetic\\_and\\_Healthcare](https://www.researchgate.net/publication/309723872_Collagen_New_Dimension_in_Cosmetic_and_Healthcare).
11. Theocharidis G, Connelly JT. Minor collagens of the skin with not so minor functions. *J Anat*. 2019;235:418-29.
12. Ricard-Blum S, Ruggiero F. The collagen superfamily: from the extracellular matrix to the cell membrane. *Pathol Biol (Paris)*. 2005;53:430-42.
13. Knupp C, Squire JM. Molecular packing in network-forming collagens. *ScientificWorldJournal*. 2003;23;3:558-77.
14. Shaw LM, Olsen BR. FACIT collagens: diverse molecular bridges in extracellular matrices. *Trends Biochem Sci*. 1991;16:191-4.
15. Wakabayashi T. Transmembrane Collagens in Neuromuscular Development and Disorders. *Front Mol Neurosci*. 2021;13:635375.

16. Heikkinen A, Härönen H, Norman O, Pihlajaniemi T. Collagen XIII and Other ECM Components in the Assembly and Disease of the Neuromuscular Junction. *Anat Rec (Hoboken)*. 2020;303:1653-63.
17. Liu Y, Ho C, Wen D, Sun J, Huang L, Gao Y i sur. Targeting the stem cell niche: role of collagen XVII in skin aging and wound repair. *Theranostics*. 2022;12:6446-54.
18. Bretaud S, Guillon E, Karppinen SM, Pihlajaniemi T, Ruggiero F. Collagen XV, a multifaceted multiplexin present across tissues and species. *Matrix Biol Plus*. 2020;67:100023.
19. Boismal F, Serror K, Dobos G, Zuelgaray E, Bensussan A, Michel L. Vieillissement cutané - Physiopathologie et thérapies innovantes [Skin aging: Pathophysiology and innovative therapies]. *Med Sci (Paris)*. 2020;36:1163-72.
20. Zhang S, Duan E. Fighting against Skin Aging: The Way from Bench to Bedside. *Cell Transplant*. 2018;27:729-38.
21. Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligel SE, Kang S, Fisher GJ i sur. Decreased collagen production in chronologically aged skin: roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *Am J Pathol*. 2006;168:1861-8.
22. Rittié L, Fisher GJ. Natural and sun-induced aging of human skin. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2015;5:015370.
23. Harvard T.H. Chan [Internet]. The Nutrition Source, Collagen. [pristupljeno 6. srpnja 2023.]; Dostupno na: <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/collagen/>.
24. Kim DU, Chung HC, Choi J, Sakai Y, Lee BY. Oral Intake of Low-Molecular-Weight Collagen Peptide Improves Hydration, Elasticity, and Wrinkling in Human Skin: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Nutrients*. 2018;10:826.
25. Bolke L, Schlippe G, Gerß J, Voss W. A Collagen Supplement Improves Skin Hydration, Elasticity, Roughness, and Density: Results of a Randomized, Placebo-Controlled, Blind Study. *Nutrients*. 2019;11:2494.
26. Osawa Y, Mizushige T, Jinno S, Sugihara F, Inoue N, Tanaka H i sur. Absorption and metabolism of orally administered collagen hydrolysates evaluated by the vascularly perfused rat intestine and liver in situ. *Biomed Res*. 2018;39:1-11.
27. Evans M, Lewis ED, Zakaria N, Pelipyagina T, Guthrie N. A randomized, triple-blind, placebo-controlled, parallel study to evaluate the efficacy of a freshwater marine collagen on skin wrinkles and elasticity. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20:825-34.

28. Maia Campos PMBG, Franco RSB, Kakuda L, Cadioli GF, Costa GMD, Bouvret E. Oral Supplementation with Hydrolyzed Fish Cartilage Improves the Morphological and Structural Characteristics of the Skin: A Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Study. *Molecules*. 2021;26:4880.
29. Sun Q, Wu J, Qian G, Cheng H. Effectiveness of Dietary Supplement for Skin Moisturizing in Healthy Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Front Nutr*. 2022;9:895192.
30. Çaparlar CÖ, Dönmez A. What is Scientific Research and How Can it be Done? *Turk J Anaesthesiol Reanim*. 2016;44:212-18.
31. Wang X, Chen Y, Yang N, Deng W, Wang Q, Li N i sur. Methodology and reporting quality of reporting guidelines: systematic review. *BMC Med Res Methodol*. 2015;15:74.
32. Bhide A, Shah PS, Acharya G. A simplified guide to randomized controlled trials. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 2018;97:380-7.
33. Bolignano D, Mattace-Raso F, Torino C, D'Arrigo G, Abd ElHafeez S, Provenzano F, Zoccali C, Tripepi G. The quality of reporting in clinical research: the CONSORT and STROBE initiatives. *Aging Clin Exp Res*. 2013;25:9-15.
34. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG i sur; CONSORT Group. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008;5.
35. Cuschieri S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(Suppl 1):S27-S30.
36. Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L i sur. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open*. 2016;6:012799.
37. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019;13(Suppl 1):S31-S34.
38. Percie du Sert N, Hurst V, Ahluwalia A, Alam S, Avey MT, Baker M i sur. The ARRIVE guidelines 2.0: Updated guidelines for reporting animal research. *PLoS Biol*. 2020;18.
39. Shiffman RN, Shekelle P, Overhage JM, Slutsky J, Grimshaw J, Deshpande AM. Standardized reporting of clinical practice guidelines: a proposal from the Conference on Guideline Standardization. *Ann Intern Med*. 2003;139:493-8.
40. Sanders R. Reporting guidelines and quality research. *J Orthop Trauma*. 2015;29:209.

41. Moher D, Hopewell S, Schulz KF, Montori V, Gøtzsche PC, Devereaux PJ i sur. CONSORT. CONSORT 2010 explanation and elaboration: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *Int J Surg.* 2012;10:28-55.
42. Vrebalov Cindro P, Bukić J, Pranić S, Leskur D, Rušić D, Šešelja Perišin A i sur. Did an introduction of CONSORT for abstracts guidelines improve reporting quality of randomised controlled trials' abstracts on *Helicobacter pylori* infection? Observational study. *BMJ Open.* 2022;12:e054978.
43. Pu SY, Huang YL, Pu CM, Kang YN, Hoang KD, Chen KH, Chen C. Effects of Oral Collagen for Skin Anti-Aging: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients.* 2023;15:2080.
44. de Miranda RB, Weimer P, Rossi RC. Effects of hydrolyzed collagen supplementation on skin aging: a systematic review and meta-analysis. *Int J Dermatol.* 2021;60:1449-61.



## **8. SAŽETAK**

**Cilj istraživanja:** Cilj je ovog istraživanja bio procijeniti kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih pokusa korištenja kolagena.

**Materijal i metode:** Istraživanjem je proučavana kvaliteta sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja korištenja oralnog kolagena i njegov utjecaj na kožu. Sažetci radova pretraživani su u bazi MEDLINE pomoću PubMed tražilice uz ključne riječi „collagen“ i „skin“ kao i filter „randomized controlled trial“. Sažetci su potom analizirani s obzirom na prisutnost stavki CONSORT smjernica za sažetke. Program za analizu i interpretaciju rezultata je bio *MedCalc*.

**Rezultati:** Pretraga je rezultirala s 212 znanstvena rada uz navedene filtere, no veliki broj je isključen iz daljnje obrade, njih čak 178 zbog toga što nije zadovoljavalo odgovarajuće kriterije. Istraživanje je provedeno na malom broju radova, odnosno njih 34. Dokazane su razlike u prisutnosti odgovarajućih stavki u nestrukturiranim i strukturiranim sažetcima. Stavke s najvišom pojavnošću među člancima su intervencija, cilj i regrutacija, dok su one s najmanjom randomizacija, registracija i financiranje.

**Zaključak:** Sažetci znanstvenih istraživanja korištenja kolagena i njegovog proučavanje njegovog učinka na kožu su niske kvalitete prema kriterijima CONSORT liste. Samim time postiže se manjkavost transparentnosti i vjerodostojnosti čitatelja sažetaka, ali i ostavlja prostor za napredak u boljem praćenju smjernica.

## **9. SUMMARY**

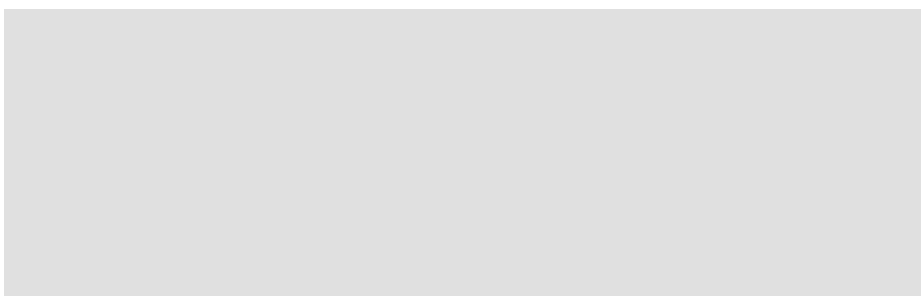
**Objectives:** The aim of this study was to evaluate the quality of abstracts of randomized controlled trials on using collagen.

**Materials and methods:** The research has studied the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials using oral collagen and its impact on the skin. Abstracts were searched in the MEDLINE database using the PubMed search engine with the keywords "collagen" and "skin" as well as the filter "randomized controlled trial". The abstracts were then analyzed for the presence of CONSORT guidelines items for abstracts. The program for analyzing and interpreting the results was MedCalc.

**Results:** The search resulted in 212 scientific trials with these filters, but a large number were excluded from further processing, as many as 178 of them because they did not fit the appropriate criteria. The study was conducted on a small number of papers, i.e. 34 of them. Differences in the presence of items in non-structured and structured abstracts have been demonstrated. The items with the highest appearance among the articles are intervention, goal and recruitment, while those with the least are randomization, registration and funding.

**Conclusion:** Abstracts of scientific research on using collagen and its effect on the skin are of low quality according to the criteria of the CONSORT list. Thus, a lack of transparency and credibility of abstract readers is achieved, but also leaves room for progress in better monitoring of guidelines.

## **10. ŽIVOTOPIS**

**Osobni podaci:****Obrazovanje:**

2005. – 2013. Osnovna škola Josip Pupačić Omiš

2013. – 2017. Druga gimnazija Split

2018. – 2023. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

**Radno iskustvo:**

20.2.2023. – 27.8.2023. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Omiš te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

**Posebne vještine:**

Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000

Strani jezici: engleski – aktivno, španjolski i talijanski – pasivno