

Analiza kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja korištenja topikalnog niacinamida

Matičić, Barbara

Master's thesis / Diplomski rad

2024

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:171:520650>

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

Download date / Datum preuzimanja: **2024-10-05**



Repository / Repozitorij:

[MEFST Repository](#)



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

BARBARA MATIČIĆ

**ANALIZA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH
KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA KORIŠTENJA TOPIKALNOG NIACINAMIDA**

Diplomski rad

Akadska godina:

2023./2024.

Mentor:

doc. dr. sc. Josipa Bukić, mag. pharm.

Split, ožujak 2024.

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, mag. pharm.

ANALIZA KVALITETE SAŽETAKA RANDOMIZIRANIH KONTROLIRANIH KLINIČKIH ISTRAŽIVANJA KORIŠTENJA TOPIKALNOG NIACINAMIDA

Barbara Matičić, broj indeksa: 201816

Sažetak

Cilj: Cilj istraživanja je procijeniti kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja u kojima se ispitivala učinkovitost korištenja topikalnog niacinamida.

Materijal i metode: Sažetci istraživanja pretraživani putem *PubMed* tražilice u MEDLINE bazi podataka uz ključne riječi „*niacinamide*“ i „*skin*“ te „*niacinamide*“ i „*topical*“ uz filter „*randomized controlled trial*“. Sažetci su analizirani s obzirom na prisutnost stavki CONSORT-A liste za sažetke. Za analizu podataka i interpretaciju rezultata korišten je program *MedCalc*.

Rezultati: Pretraživanjem baze MEDLINE pronađeno je 129 sažetaka, od kojih su u daljnju analizu uključena 23 sažetka. Vrijednost medijana za zbroj svih stavki CONSORT liste iznosi 7, a interkvartilni raspon 5,25 do 8. Analizom strukturiranih i nestrukturiranih sažetaka, uočena je usporedna prisutnost CONSORT stavki od kojih se samo stavka „zaključak“ pokazala statistički značajnom s p-vrijednošću od 0,006. Navedena stavka zastupljena je u svih 16 strukturiranih sažetaka, dok njezina prisutnost u nestrukturiranim sažetcima iznosi 57,14% (N=4). Ovakva p-vrijednost ukazuje na razlike u sastavljanju strukturiranih i nestrukturiranih sažetaka koje mogu utjecati na razumijevanje i interpretaciju rezultata. Najviše zastupljene stavke uključuju intervencije, cilj, ishod i zaključak, dok najnižu pojavnost imaju dizajn istraživanja, sudionici, randomizacija, štetni učinci, registracija i izvor financiranja.

Zaključak: Nedostatak visokokvalitetnih sažetaka istraživanja ograničava sposobnost donošenja odluka i pristup pouzdanim informacijama o topikalnoj primjeni niacinamida. Sažetci niske do umjerene kvalitete mogu biti nedovoljno jasni, potpuni i precizni te otežati razumijevanje informacija stoga je ključno poticati pridržavanje smjernica CONSORT-a.

Ključne riječi: niacinamid, koža, topikalno, randomizirano kontrolirano istraživanje, Consort

Rad sadrži: 50 stranica, 4 slike, 3 tablice i 49 literaturnih referenci

Jezik izvornika: hrvatski

Sastav Povjerenstva za obranu:

1. doc. dr. sc. Ana Šešelja Perišin, predsjednik povjerenstva
- 2.doc. dr. sc. Dario Leskur, član
- 3.doc. dr. sc. Josipa Bukić, član - mentor

Datum obrane: 28. ožujak 2024.

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

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 Tehnology, 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 CLINICAL TRIALS ON THE USE OF TOPICAL NIACINAMIDE

Barbara Matičić, index number: 201816

Summary

Objectives: The aim of this research is to assess the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials investigating the effectiveness of topical niacinamide.

Material and methods: Abstracts of relevant studies were searched using the *PubMed* search engine in the MEDLINE database with the keywords „*niacinamide*“ and „*skin*“, as well as „*niacinamide*“ and „*topical*“, with the filter „*randomized controlled trial*“. Abstracts were analyzed for the presence of items from the CONSORT-A checklist for abstracts. Data analysis and interpretation of results were conducted using the *MedCalc* software.

Results: A total of 129 abstracts were found through the MEDLINE database search, of which 23 abstracts were included in the further analysis. The median sum score for all CONSORT checklist items was 7, with an interquartile range of 5,25 to 8. Analysis of structured and unstructured abstracts revealed a comparable presence of CONSORT items, with only the „conclusion“ item showing statistical significance. This item was reported in all 16 structured abstracts, while its presence in unstructured abstracts was 57,14% (N=4). Such a p-value indicates differences in the composition of structured and unstructured abstracts that may influence the understanding and interpretation of the results. The most commonly represented items include interventions, objectives, outcomes, and conclusions, while the lowest occurrence is observed for study design, participants, randomization, adverse effects, registration, and funding source.

Conclusion: The lack of high-quality research abstracts limits the ability to make informed decisions and access reliable information on the topical application of niacinamide. Abstracts of low to moderate quality may be insufficiently clear, complete, and precise, thus complicating information comprehension. Therefore, it is crucial to encourage adherence to CONSORT guidelines.

Keywords: niacinamide, skin, topical, randomized controlled trial, Consort

Thesis contains: 50 pages, 4 pictures, 3 tables and 49 references

Original in: Croatian

Defense committee:

1. Asst. Prof. Ana Šešelja Perišin, MPharm, PhD, chair person
2. Asst. Prof. Dario Leskur, MPharm, PhD, member
3. Asst. Prof. Josipa Bukić, MPharm, PhD, member – supervisor

Defense date: 28th March 2024

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

ZAHVALA

Zahvaljujem svojoj mentorici, doc. dr. sc. Josipi Bukić, na podršci, razumijevanju i usmjeravanju prilikom izrade ovog diplomskog rada.

Kolegice iz ljekarne Plokite na moj su život dobrotom i toplinom ostavile neizbrisiv trag i zauvijek ću ostati zahvalna što je moj put započeo s njima. Svaka lijepu riječ i pruženo znanje nosit ću sa sobom i uvijek ćete mi biti u mislima.

Najviše hvala Bogu na svim blagoslovima koje mi je pružio, mojoj obitelji na neograničenoj ljubavi i predivnim prijateljima koje neizmjereno cijenim. Bili ste moj vjetar u leđa u svakoj teškoj situaciji, a one lijepe dodatno ste ukrasili svojim prisutstvom i osmijesima.

SADRŽAJ

| | |
|-------------------------------------------------------|----|
| 1 UVOD | 1 |
| 1.1 Koža..... | 2 |
| 1.2 Građa kože | 2 |
| 1.3 Niacinamid..... | 4 |
| 1.3.1 Povijest niacinamida..... | 4 |
| 1.3.2 Fiziološka uloga i djelovanje niacinamida | 4 |
| 1.3.3 Sigurnost primjene niacinamida..... | 6 |
| 1.4 Melanin..... | 7 |
| 1.5 Dermatološki poremećaji..... | 7 |
| 1.5.1 Starenje kože | 8 |
| 1.5.1.1 Intrinzično starenje | 8 |
| 1.5.1.2 Ekstrinzično starenje..... | 8 |
| 1.5.2 Hiperpigmentacija | 9 |
| 1.5.2.1 Postupalna hiperpigmentacija | 9 |
| 1.5.2.2 Starčke pjege | 10 |
| 1.5.2.3 Sunčane pjege..... | 10 |
| 1.5.2.4 Melazma..... | 10 |
| 1.5.3 Upalna stanja kože..... | 11 |
| 1.5.3.1 Akne..... | 11 |
| 1.5.3.2 Ekcem | 12 |
| 1.5.3.3 Psorijaza | 12 |
| 1.5.3.4 Rozacea..... | 13 |
| 2 CILJ ISTRAŽIVANJA | 14 |
| 3 MATERIJALI I METODE..... | 16 |
| 4 REZULTATI | 19 |

| | |
|--------------------|----|
| 5 RASPRAVA..... | 27 |
| 6 ZAKLJUČAK..... | 31 |
| 7 LITERATURA | 33 |
| 8 SAŽETAK..... | 38 |
| 9 SUMMARY..... | 40 |
| 10 ŽIVOTOPIS | 42 |

1 UVOD

1.1 Koža

Koža je najveći organ u ljudskom tijelu koja čini oko 15% ukupne tjelesne težine odraslog čovjeka (1). Primarni je zaštitni organ te je vrlo prilagodljiva svojom debljinom i specijaliziranim funkcijama ovisno o pojedinom području tijela. Osim zaštitne uloge protiv mikroorganizama, dehidracije, UV (engl. *ultraviolet*) ili ultraljubičastih zraka te mehaničkih oštećenja, koža ima i brojne druge uloge. Neke od njih su termoregulacijska uloga, odnosno zadržavanje ili otpuštanje topline, endokrina uloga koja se zasniva na stvaranju vitamina D bitnog za apsorpciju kalcija i održavanje kostiju, egzokrina aktivnost poput proizvodnje znoja ili sebuma i imunološka aktivnost (2).

1.2 Građa kože

Koža se u osnovi sastoji od tri sloja. Gornji sloj kože naziva se epidermis koji održava tonus kože i služi kao vodonepropusna barijera. Ispod epidermisa nalazi se dermis koji se sastoji od vezivnog tkiva, krvnih i limfnih žila, žlijezda znojnice i folikula dlake. Najdublji sloj naziva se subkutano tkivo. Ono je građeno od vezivnog i masnog tkiva (2).

Epidermis je dinamično tkivo koje se kontinuirano obnavlja. Na slici 1 prikazana je podjela epidermisa prema morfologiji u pet slojeva, a prvenstveno ga čine dvije vrste stanica, dendritične stanice i keratinociti. Keratinociti migriraju iz bazalnog sloja epidermisa do površine procesom keratinizacije koji se sastoji od sintetske faze tj. sazrijevanja i proizvodnje keratina te degenerativne faze tj. smrti stanice i nastanka rožnatih stanica (1).

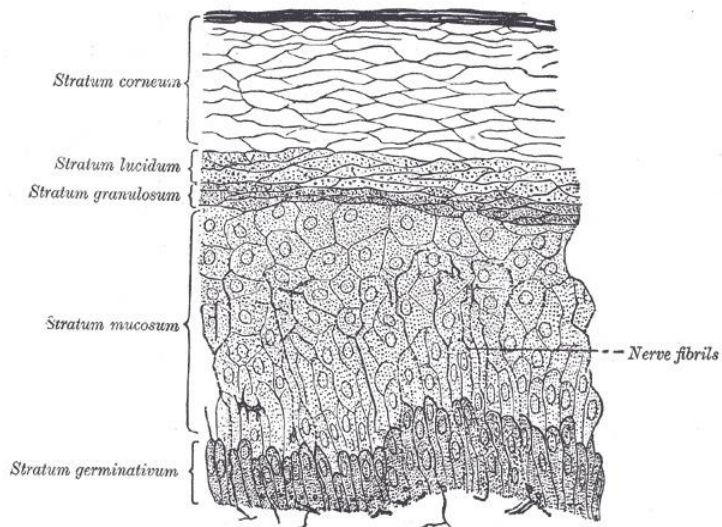
Najdublji sloj epidermisa, bazalni sloj, sastoji se od matičnih stanica koje se neprestano dijele i potiskuju prema površini kože te melanocita koji proizvode melanin, pigment bitan za zaštitu najdubljih slojeva kože od štetnih UV zraka. Malignom transformacijom melanocita dolazi do razvoja melanoma.

Trnasti sloj najdeblji je sloj epidermisa. Sastoji se od keratinocita koji proizvode zaštitni protein keratin koji je vrlo zastupljen u koži, kosi i noktima. Sadrži i Langerhansove stanice koje vežu antigene i aktiviraju imunološki odgovor (3).

Zrnati sloj sastoji se od keratinocita koje sadrže keratohijalinska zrnca za koje je uočeno da su manja u dubljim dijelovima zrnatog sloja, ali i da postepeno rastu prema rožnatom sloju (4).

Zrnca se sastoje od keratinskih filamenata povezanih proteinima te rastu diferencijacijom keratinocita (5). Profilagrin je protein zastupljen u keratohijalinskim zrcima. Prelaskom stanica iz zrnatog u rožnati sloj, enzimskim reakcijama dolazi do pretvorbe profilagrina u filagrin, razgradnje jezgre i organela keratinocita te reorganizacije keratinskih filamenata. Takve promjene u keratinocitima dovode do završne diferencijacije i apoptoze stanica (6). Filagrin se veže na keratinske filamente keratinocita i ima ključnu ulogu u njihovoj agregaciji, promjeni morfologije, staničnom zbijanju i nastanku korneocita. Na taj način nastaje keratinska mreža koja veže proteine i lipide tvoreći rožnati sloj epidermisa (7). Lipidni dvosloj i čvrsta mreža proteina korneocita predstavljaju barijeru mikroorganizmima i sprječavaju gubitak vode (8).

Primarna funkcija dermisa je mehanička potpora i prehrana epidermisa. Najveći dio dermisa čini protein kolagen koji osigurava čvrstoću, a manji dio čine elastična vlakna koja pružaju fleksibilnost (9). Dermis sadrži i krvne žile kojima hranjive tvari putuju do epidermisa, održavaju znojne žlijezde i folikule dlake, ali također omogućuju i migraciju imunskih stanica te sudjeluju u regulaciji tjelesne temperature. Glavne stanice dermisa čine fibroblasti koji su ključni u sintezi kolagena, elastičnih vlakana i komponenata izvanstaničnog matriksa (10). Izvanstanični matriks sastoji se uglavnom od glikozaminoglikana/proteoglikana te služi za hidrataciju tkiva zahvaljujući hijaluronskoj kiselini koja ima veliki kapacitet vezanja vode (11).



Slika 1. Slikoviti prikaz građe epidermisa (2).

1.3 Niacinamid

Niacinamid ili nikotinamid je vitamin B3, odnosno ključna komponenta koenzima NAD (engl. *Nicotinamide Adenine Dinucleotide*) i NADP (engl. *Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate*) koji sudjeluju u brojnim metaboličkim procesima (12). Nedostatak vitamina B3 dovodi do stanja kojeg nazivamo pelagra, a manifestira se dermatitisom i nastankom crvenih lezija. Suplementacija niacinamidom pokazala se učinkovitom u terapiji pelagre, a u novije vrijeme njegova bioraspoloživost nakon topikalne primjene učinila ga je pogodnim i za liječenje širokog spektra dermatoloških stanja. Smanjenje produkcije sebuma, poticanje proizvodnje ceramida i proteina, protuupalno djelovanje i smanjenje hiperpigmentacije samo su neki od učinaka koji mu se pripisuju (13).

1.3.1 Povijest niacinamida

Niacinamid je iz povijesnih razloga poznat i pod pseudonimom "vitamin PP" što je skraćena izraza engl. *Pellagra-Preventive* odnosno prevencija pelagre. Razlog takvog naziva je epidemija pelagre duga četiri desetljeća koja je zahvatila Sjedinjene Američke Države 1902. godine. Pacijenti su pretežito dolazili iz siromašnih obitelji koji su konzumirali hranu siromašnu niacinom. Godine 1937. pokazalo se da su nikotinska kiselina i njezini derivati učinkoviti u prevenciji pelagre što je u konačnici dovelo do eliminacije bolesti (14).

1.3.2 Fiziološka uloga i djelovanje niacinamida

NAD⁺/NADH i NADP⁺/NADPH redoks parovi važni su za održavanje staničnog metabolizma. Vodikov ion u NADH i NADPH služi kao skladište energije tj. izvor elektrona u reakcijama (14). Glavna uloga NAD⁺/NADH je regulacija metabolizma energije u stanicama djelovanjem u kataboličkim procesima glikolize i oksidativne fosforilacije, dok NADP⁺/NADPH pretežito djeluje u anaboličkim reakcijama biosinteze masnih i nukleinskih kiselina te kolesterola. Samim time, neravnoteža ili nedostatak navedenih koenzima, čija koncentracija opada starenjem, povezuje se s razvojem patoloških stanja poput neurodegenerativnih ili kardiovaskularnih bolesti te karcinoma (14,15).

Godine 2012. objavljeno je istraživanje koje je proučavalo učinak niacinamida i njegove kombinacije s aktivnim tvarima poput L-karnozina i hesperidina na proliferaciju i diferencijaciju fibroblasta te proizvodnju kolagena potrebnu za zacjeljivanje rana. Rezultati su pokazali povećanu proliferaciju stanica izloženih kombinaciji pripravaka u kojem dominira niacinamid te stimuliranu proizvodnju kolagena što je rezultiralo zacjeljivanjem rana (16).

U istraživanju kojeg su proveli Tanno i suradnici, stanice su bile inkubirane s nikotinamidom što je nakon 6 dana rezultiralo 4,1-5,5 puta većom sintezom ceramida. Rezultati ovog istraživanja dovode do zaključka da nikotinamid ima sposobnost jačanja kožne barijere stimulirajući sintezu ceramida, sfingolipida, kolesterola i slobodnih masnih kiselina (17).

U dvostruko slijepom i randomiziranom kliničkom ispitivanju promatrao se učinak topikalne primjene niacinamida tijekom šest mjeseci. Nakon četiri tjedna lokalne primjene niacinamida, došlo je do značajnog smanjenja površinskog sebuma, veličine pora i grube teksture kože (13).

Niacinamid je pokazao utjecaj i na epidermalne keratinocite kod kojih je doveo do povećane sinteze filagrina i involukrina što je bitno za nastanak potpuno formiranih i keratiniziranih korneocita tj. stanica koje čine rožnati sloj epidermisa (14).

Pigmentacija kože u određenoj mjeri proizlazi iz prijenosa melaniziranih melanosoma koje proizvode melanociti na obližnje keratinocite. Pokazano je da niacinamid dovodi do inhibicije prijenosa melanosoma u kokulturi melanocita i keratinocita (18). Ova spoznaja prikazuje koliko je značajna interakcija melanocita i keratinocita na pigmentaciju kože te ukazuje da nikotinamid djelovanjem na keratinocite neizravno utječe i na melanocite (19).

Provedene su i studije utjecaja niacinamida na znakove starenja kože. U dvostruko slijepom, randomiziranom istraživanju na ispitanicama s lošom teksturom kože, borama i hiperpigmentacijom koristio se 5% niacinamid. Nakon 12 tjedana uočeno je poboljšanje izgleda kože i elastičnost, smanjenje bora i žutila kože te hiperpigmentacije (20).

UV zračenje dovodi do stvaranja reaktivnih kisikovih spojeva (ROS, engl. *reactive oxygen species*), skupine spojeva koji sadrže kisik, vrlo su reaktivni i izravno oštećuju deoksiribonukleinske kiseline, proteine i lipide. Djelovanjem slobodnih radikala na stanice izaziva se apoptoza stanica (12). Prethodno tretiranje stanica niacinamidom smanjuje stvaranje ROS i upalnih medijatora koji se povećavaju izlaganjem UVB (engl. *ultraviolet B*) zračenju. Nikotinamid štiti stanice poboljšavajući popravak DNA, smanjujući proizvodnju ROS i nastanak lokalne upale (21).

Niacinamid djeluje kao inhibitor nuklearnog enzima PARP-1 (engl. *Poly (ADP-ribose) polymerase 1*). PARP-1 sudjeluje u popravku DNA i regulira transkripcijske faktore povezane sa sintezom upalnih medijatora i adhezijskih molekula. U dvostruko slijepom kliničkom ispitivanju koje je uključivalo osam ispitanika s autoimunom bolesti kože, vulgarnim pemfigusom, 4% gel niacinamida doveo je do značajnog povećanja stupnja obnove tkiva u usporedbi s placebo. Točan mehanizam djelovanja niacinamida u autoimunim kožnim poremećajima nije u potpunosti razjašnjen, međutim poznato je da inhibira proupalne citokine poput interleukina 1 β , interleukina 6 i faktora tumorske nekroze (22).

1.3.3 Sigurnost primjene niacinamida

U kliničkim ispitivanjima, ispitanici nisu doživjeli osjećaj peckanja ni pri koncentracijama od 10% što upućuje da koža dobro podnosi niacinamid. Nisu opažene iritacije upotrebom 5% niacinamida, što ukazuje na njegovu nježnost prema koži. Provođenjem kumulativnog testa iritacije tijekom 21 dana primjenom 5% niacinamida, nije došlo do iritacije što opravdanja njegovu produljenu upotrebu. Nije doveo do nastanka alergijskih reakcija niti povećao osjetljivost kože na sunčevu svjetlost. Smatra se netoksičnim i sigurnim za primjenu u obliku kozmetičkih preparata (23).

1.4 Melanin

Melanin je kožni pigment kojeg melanociti sintetiziraju iz aminokiseline L-tirozina složenim procesom melanogeneze koji je pod utjecajem raznolikih čimbenika. Melanociti proizvode dvije vrste pigmenata, feomelanin i eumelanin. Glavna uloga melanina je ograničavanje prodora UV zračenja u dublje slojeve kože. Osim toga, pod utjecajem UV svjetlosti, melanin može proizvesti molekule superoksida i dovesti do nastanka ozbiljnih i smrtonosnih ozljeda u stanicama, ali na taj način paradoksalno štiti stanicu od ozbiljnijih stanja poput malignog rasta stanica i razvoja karcinoma (24). Svaki melanocit lokaliziran na spoju dermisa i epidermisa povezan je dendritima melanocita s oko 40 keratinocita s kojima čini epidermalnu melaninsku jedinicu (25). Melanogeneza se odvija unutar melanosoma koje zatim keratinociti unose u citoplazmu procesom fagocitoze. Aktivacija PAR-2 receptora (engl. *Protease-activated receptor 2*) koji su izraženi na keratinocitima i fibroblastima povećava unos melanina unutar keratinocita što djeluje kao pozitivna povratna sprega na proizvodnju melanina i rezultira povećanom pigmentacijom epidermisa. Postoji povezanost između aktivacije PAR-2 receptora i pigmentacije koja nastaje zbog izloženosti UVB zračenju (26).

1.5 Dermatološki poremećaji

Dermatološki poremećaji jedan su od najčešćih zdravstvenih problema u svijetu. Takva stanja često su značajan teret te sa sobom donose psihološke, socijalne, ali i financijske posljedice na život pacijenata. Kronične bolesti kao što su ekcem ili psorijaza smanjuju kvalitetu života i stvaraju nelagodu, dok su stanja poput malignog melanoma povezana s ozbiljnim rizikom od smrtnosti (27).

1.5.1 Starenje kože

Starenjem nastaju primjetne promjene na koži. Javljaju se promjene u imunološkom odgovoru, a sama koža postaje manje elastična i lomljivija. Produljenjem ukupnog životnog vijeka, sve je veći naglasak na zdravlju starije kože. Osim učinaka starenja, raste i učestalost određenih dermatoloških stanja. Ozljede kože, kseroza tj. suhoća kože kao i razvoj malignih stanja kože češći su kod starijih osoba (28). Dva su glavna puta starenja kože, intrinzični i ekstrinzični tj. unutarnji i vanjski te o njihovoj interakciji ovisi izgled i karakteristike kože koje se razvijaju procesom starenja (29).

1.5.1.1 Intrinzično starenje

S kliničkog stajališta, intrinzično starenje očituje se opuštenošću kože, gubitkom elastičnosti, suhoćom i formiranjem bora. Starenjem dolazi smanjene replikacije fibroblasta, gubitka elastina, kolagenih vlakana i stanjivanja epidermisa, smanjenja obnove keratinocita i epidermisa, pada razine lipida, atrofije krvnih žila te brojnih drugih promjena zbog koje slabi kožna barijera i sama koža postaje osjetljivija (28). Snažan utjecaj na starenje kože imaju i hormonalne promjene u starijoj životnoj dobi. Smanjenjem aktivnosti spolnih žlijezda i padom razine spolnih hormona dolazi do nastanka suhoće, bora i gubitka kolagena (30).

1.5.1.2 Ekstrinzično starenje

Ekstrinzično starenje kože uglavnom nastaje zbog izloženosti UV zračenju. Ostali čimbenici vanjskog starenja kože su pušenje, pothranjenost, kvaliteta zraka te infracrveno zračenje. Pojačano izlaganje UV zrakama dovodi do oksidativnog stresa i smanjenja produkcije kolagena. Također dovodi do povećane sinteze metaloproteinaza, koje razgrađuju kolagen, elastin i druge komponente izvanstaničnog matriksa, i elastaza u fibroblastima koje dovode do razgradnje elastina. Dugotrajno pušenje uzrokuje nastanak dubljih bora i također utječe na aktivnost metaloproteinaza (30).

1.5.2 Hiperpigmentacija

Hiperpigmentacija je često stanje u dermatologiji koje može zahvatiti bilo koji tip kože. Svaka ozljeda kože ili upala može dovesti do promjene u pigmentaciji, ali važan utjecaj ima i genetika. U terapiji hiperpigmentacije cilj je spriječiti okolnu iritaciju i hipopigmentaciju (31).

Uzrok nastanka hiperpigmentacije povećana je sinteze melanina, najčešće izlaganjem kože suncu koje značajno utječe na sintezu kožnog pigmenta (32). Istraživanje koje je proučavalo nastanak periorbitalne hiperpigmentacije dokazalo je i značajan utjecaj ženskih spolnih hormona na stvaranje melanina, kao i nekih lijekova poput antipsihotika (33). Neki od ostalih mogućih uzročnika nastanka hiperpigmentacije su trudnoća, staračke pjege te Addisonova bolest koju prati smanjena aktivnost nadbubrežne žlijezde (32).

1.5.2.1 Postupalna hiperpigmentacija

Postupalna hiperpigmentacija nastaje nakon upale ili ozljede kože kod stanja kao što su akne, psorijaza, atopijski dermatitis i opekline. Ovakva stanja mogu u nenormalnoj mjeri potaknuti proizvodnju tamnih mrlja koje perzistiraju i nakon što oštećenje zacijeli (32).

Razlikujemo endogenu i egzogenu postupalnu hiperpigmentaciju. Endogena postupalna hiperpigmentacija nastaje zbog razvoja akni, atopijskog dermatitisa ili psorijaze, dok egzogena nastaje izlaganjem kemijskim pilinzima, laserskim postupcima ili preosjetljivošću na lijekove. Razvojem upale dolazi do aktivacije i hiperplazije melanocita. Dermis također može biti zahvaćen upalom zbog čega razlikujemo epidermalnu i dermalnu postupalnu hiperpigmentaciju kada se javljaju tamnosmeđe mrlje u sloju epidermisa, odnosno plavo/sive promjene u području dermisa. Izlaganje UV svjetlosti može potaknuti ili značajno pogoršati postupalnu hiperpigmentaciju koja je već sama po sebi intenzivna te su za potpuno izliječenje ponekad potrebni mjeseci ili godine (29).

1.5.2.2 Staračke pjege

Staračke pjege su hiperpigmentirana područja koja nastaju na dijelovima kože uslijed akutnog ili kroničnog izlaganja suncu, najčešće zahvaćaju lice, prsa, leđa, ruke i podlaktice. Nastaju proliferacijom melanocita i kasnijom povećanom proizvodnjom melanina. Staračke pjege nisu opasne, ne zahtijevaju liječenje i mogu se prevenirati svakodnevnom upotrebom krema za sunčanje i izbjegavanjem prekomjernog izlaganja suncu, posebice kod osoba svjetlije puti i Azijata koji su pod najvećim rizikom razvoja staračkih pjega te iznad 20. godine života (34).

1.5.2.3 Sunčane pjege

Sunčane pjege su male, svijetlo do žutosmeđe mrlje na koži. Počinju se javljati u djetinjstvu uglavnom kod osoba svjetle puti, osobito na nosu i obrazima. Može ih biti i do nekoliko tisuća. Njihov broj povećava se izlaganjem suncu, a blijede tijekom zimskih mjeseci (35). Ne uzrokuju proliferaciju melanocita već povećanu produkciju melanina u već postojećim melanocitima (34).

1.5.2.4 Melazma

Melazma je često prisutna i stečena pojava hiperpigmentacije koje se pretežito manifestira na licu. Ovaj poremećaj uobičajen je kod žena i tamnijih tipova kože, a nastaje uslijed utjecaja hormona i izlaganja UV zračenju. Osobe s melazmom pokazuju povećane znakove oksidativnog stresa zbog utjecaja ultraljubičastog zračenja na nastanak reaktivnih kisikovih spojeva i poticanja melanogeneze. Uočena je češća pojava melazme tijekom trudnoće i hormonske terapije što ukazuje na značajan hormonalan utjecaj u razvoju poremećaja. Imunohistokemijske analize pokazale su povećanu prisutnost estrogenskih te posebice progesteronskih receptora u epidermisu zahvaćene kože, a rezultati pojedinih studija izvještavaju i o nasljednoj sklonosti za razvoj melazme (36).

1.5.3 Upalna stanja kože

Upalne bolesti kože česta su stanja u dermatologiji. Neke pacijente zahvaćaju blaže upale, dok se kod drugih mogu pojaviti funkcionalna oštećenja i zdravstvene komplikacije. Upala može biti bolna te uzrokovati promjene u izgledu kože što dovodi do utjecaja na psihičko zdravlje i kvalitetu života pacijenata zbog čega se povezuju s razvojem depresije i anksioznosti. Loše psihičko zdravlje i stres posljedično mogu dovesti do pogoršanja simptoma bolesti i slabijeg pridržavanja režima (37). Posljednjih godina promatra se utjecaj mikrobiote kože na razvoj upalnih procesa. Ukoliko se naruši stabilnost i ravnoteža mikroorganizama prirodno prisutnih na koži, dolazi do promjena u imunološkoj funkciji kože, funkciji barijere te ekspresiji gena. Nedostatkom ili poremećajem mikrobiote dolazi do nepravilnog razvoja epidermisa, smanjene funkcije barijere i aktivacije imunološkog sustava (38). Najčešća kronična upalna stanja kože su akne, ekcem i psorijaza (37).

1.5.3.1 Akne

Acne vulgaris najčešći je oblik akni. Razvoj akni obično uključuje četiri čimbenika: prekomjernu proliferaciju keratinocita u folikulima i nastanak začepljenja, povećanu sekreciju sebuma i proliferaciju mikroorganizama u sebumu te upalni proces. Kod *acne vulgaris* dolazi do nastanka otvorenih ili zatvorenih čepića ispunjenih keratinom, komedona. Otvoreni komedoni nazivaju se još i miteseri i crne su boje, dok su zatvoreni komedoni bijeli. Kod oboljelih dolazi do razvoja pustula, koje nastaju kao posljedica snažne upale unutar folikula i nakupljanja velike količine neutrofila, cista i čvorića. Čvorići su crvene, bolne lezije koje nastaju širenjem intenzivnije upale u okolno tkivo (39). U terapiji akni uglavnom se koriste topikalni preparati uključujući retinoide, antibiotike i komedolitike. U novije vrijeme, sve veći izazov predstavlja rezistencija bakterije *P. acnes* na antibiotike što stvara potrebu za pronalaskom novih terapijskih pristupa. Niacinamid, osim snažnog protuupalnog djelovanja i značajnog utjecaja na smanjenje proizvodnje sebuma, pokazuje i bakteriostatski učinak na *P. acnes* u topikalnoj primjeni te pridonosi očuvanju funkcije kožne barijere. Zbog navedenih povoljnih učinaka smatra se potencijalno korisnim u terapiji akni (40).

1.5.3.2 Ekcem

Atopijski dermatitis jedan je od najčešćih oblika ekcema i manifestira se crvenilom, suhoćom, iritacijom i intenzivnim svrbežom. Ekcem se obično počinje javljati u djetinjstvu, pod utjecajem genetike i okoliša (37). Istraživanjem mikrobioma kože, u pogoršanjima atopijskog dermatitisa zabilježena je dominacija *Staphylococcus aureus*. *S. aureus* oportunistički je patogen. Stvara biofilm koji smanjuje učinkovitost antibiotika i pridonosi apoptozi keratinocita, stanica ključnih za održavanje zdrave mikrobiote kože. Apoptoza keratinocita dovodi do oslobađanja tvari koje negativno utječu na klirens patogena i regeneraciju kože. *S. aureus* također uzrokuje i povećanu ekspresiju interleukina-31 koji se povezuje sa osjećajem svrbeža što rezultira češanjem i dodatnim oštećenjima kožne barijere (38). Studija u kojoj se upotrebljavao emolijens sa niacinamidom u kombinaciji s gelom za čišćenje pruža podatke o pozitivnom učinku niacinamida na simptome, funkciju kožne barijere i kvalitetu života pacijenata s blagim atopijskim dermatitisom (41).

1.5.3.3 Psorijaza

Psorijaza je ozbiljna, nezarazna autoimuna bolest sa značajnom genetskom komponentom. Pogađa oba spola s ranijim početkom kod žena. Najčešće se manifestira kao plak psorijaza, odnosno karakteriziraju je ružičasti plakovi prekriveni srebrnobijelim ljuskicama. Psorijatični artritis zahvaća do 30% pacijenata, a pojedini pacijenti imaju povećani rizik od razvoja kardiovaskularnih, jetrenih, psiholoških bolesti i metaboličkog sindroma (42).

1.5.3.4 Rozacea

Rozacea je kronična upalna bolest koja zahvaća kožu lica. Obilježavaju je neprolazni eritem i crvenilo, proširene krvne žile kože lica, papule, pustule i zadebljanja tkiva. Razlog nastanka rozaceje nije u potpunosti razjašnjen, ali povezuje se s UV zračenjem, imunološkom disfunkcijom i prekomjernom prisutnošću *Demodex* grinja na površini kože. Povijesno se karakterizira u četiri podtipa: eritematotelangiektatski, papulopustularni, fimatozni i očni podtip. Dok se rozacea obično pojavljuje kod odraslih osoba i ne uzrokuje svrbež, ekcem se češće javlja u djetinjstvu te se u 70% slučajeva spontano povlači do adolescencije. Kod starije djece s dugotrajnijim ekcemom obično dolazi do pojave osipa na zavojsima zglobova ruku, nogu te na stražnjem dijelu vrata. Intenzivan noćni svrbež može držati djecu budnima te stvarati nepotreban stres novim roditeljima (43-45).

2 CILJ ISTRAŽIVANJA

Cilj ovog istraživanja je procijeniti kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja u kojima se ispitivala učinkovitost korištenja topikalnog niacinamida.

3 MATERIЈALI I METODE

U veljači 2024. godine provedeno je presječno istraživanje procjene kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih ispitivanja učinkovitosti topikalne primjene niacinamida. Kao odabrana tražilica koristio se *PubMed* koji omogućuje pristup znanstvenoj bazi podataka MEDLINE. Ključni pojmovi pretraživanja bili su „*niacinamide*“ i „*skin*“ te „*niacinamide*“ i „*topical*“, a kriterije uključenja činile su dostupnost sažetaka i istraživanja ustrojena kao randomizirana kontrolirana istraživanja. Isključena su istraživanja u kojima se niacinamid primjenjivao oralnim putem ili samo u kombinacijama s drugim aktivnim tvarima.

Za procjenu kvalitete sažetaka koristila se CONSORT metoda (engl. *Consolidated Standards of Reporting Trials*), odnosno CONSORT-A lista koja predstavlja skup svih stavki bitnih za oblikovanje sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja (46). CONSORT-A smjernice prikazane su u tablici 1. Uz stavke navedene u tablici 1, uzeti su u obzir i dodatni podaci: ukupan broj ispitanika (manji ili veći od 100) i način randomizacije, vrsta istraživanja, bolnica kao mjesto istraživanja, multicentričnost, zemlja u kojoj je provedeno istraživanje, značajnost primarnog ishoda, financiranje od strane neprofitnih organizacija ili industrije, broj autora i strukturiranost članka.

Program *Microsoft Office Excel* koristio se za prikupljanje podataka u obliku tablice gdje se svaka stavka ocjenjivala vrijednostima 0 ili 1. Vrijednost 0 predstavlja odsutnost, dok vrijednost 1 označava prisutnost podataka u pregledanom sažetku. Na temelju zbroja vrijednosti procjenjivala se kvaliteta sažetka. Statistička analiza napravljena je pomoću programa za biomedicinske statističke analize, *MedCalc*.

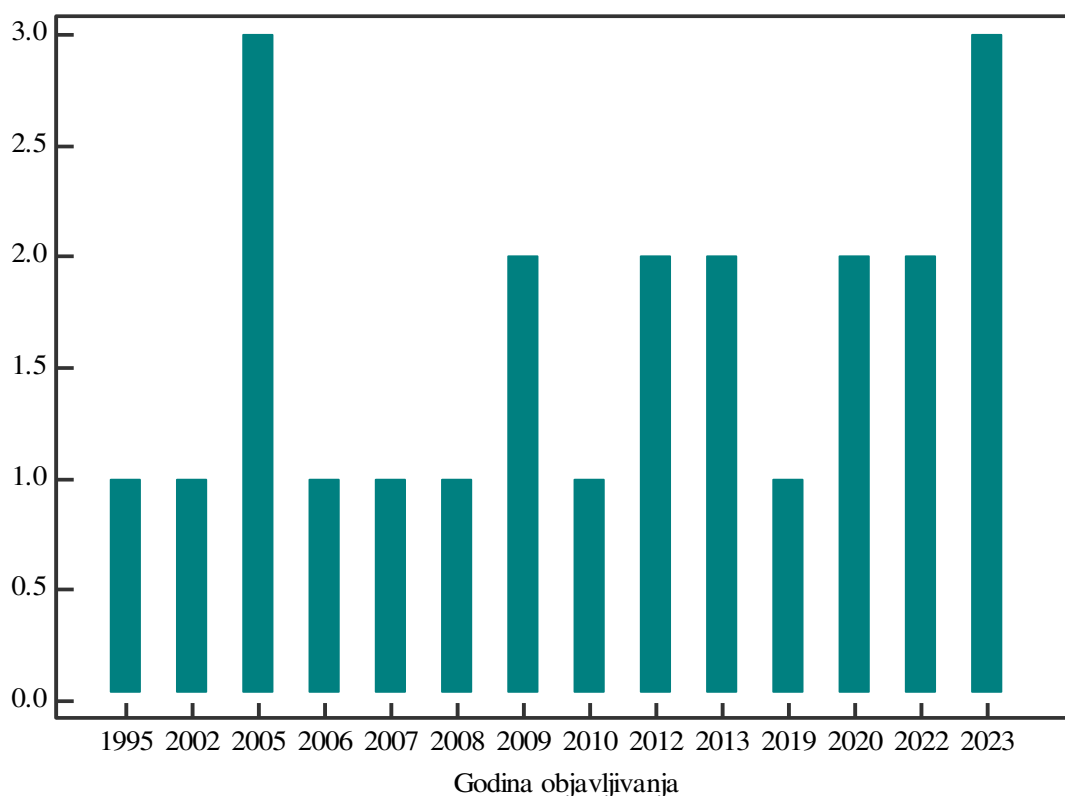
Tablica 1. CONSORT smjernice za procjenu kvalitete sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja (47)

| STAVKA | OPIS |
|------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------|
| Naslov | Identifikacija istraživanja kao randomiziranog |
| Autori | Kontakt autora |
| Dizajn ispitivanja | Navedena struktura ispitivanja (npr. paralelno ispitivanje) |
| Ispitanici | Kriteriji uključenja i mjesto prikupljanja podataka |
| Intervencije | Intervencije za svaku skupinu |
| Cilj | Jasno naveden cilj istraživanja |
| Ishod | Jasno naveden primarni ishod istraživanja |
| Randomizacija | Način raspodjele ispitanika u skupine |
| Zasljepljivanje | Zasljepljivanje ispitivača i/ili ispitanika |
| Raspodjela ispitanika | Broj ispitanika po skupinama |
| Status istraživanja | Traje li istraživanje ili je završilo |
| Broj analiziranih ispitanika | Broj ispitanika kojima se analizira primarni ishod |
| Primarni ishod | Rezultati primarnog ishoda za svaku pojedinu skupinu te procijenjena veličina učinka |
| Štetni učinci | Nuspojave ili neželjni događaji |
| Zaključak | Interpretacija rezultata istraživanja |
| Registracija istraživanja | Ime registra i broj registracije |
| Financiranje | Izvor financiranja |

4 REZULTATI

Pretraživanjem baze MEDLINE prema ključnim riječima „niacinamide“ i „skin“ te „niacinamide“ i „topical“ pronađeno je 129 sažetaka. U daljnju analizu uključena su 23 sažetka, a njih 106 je isključeno. Od 106 isključenih sažetaka, u 70 ispitivanja niacinamid nije bio tema istraživanja, unutar 17 istraživanja ispitivala se učinkovitost kombiniranih proizvoda s niacinamidom bez posebne skupine koja je primjenjivala niacinamid samostalno, 12 istraživanja ispitivalo je oralnu primjenu niacinamida, a 7 sažetaka bilo je nedostupno.

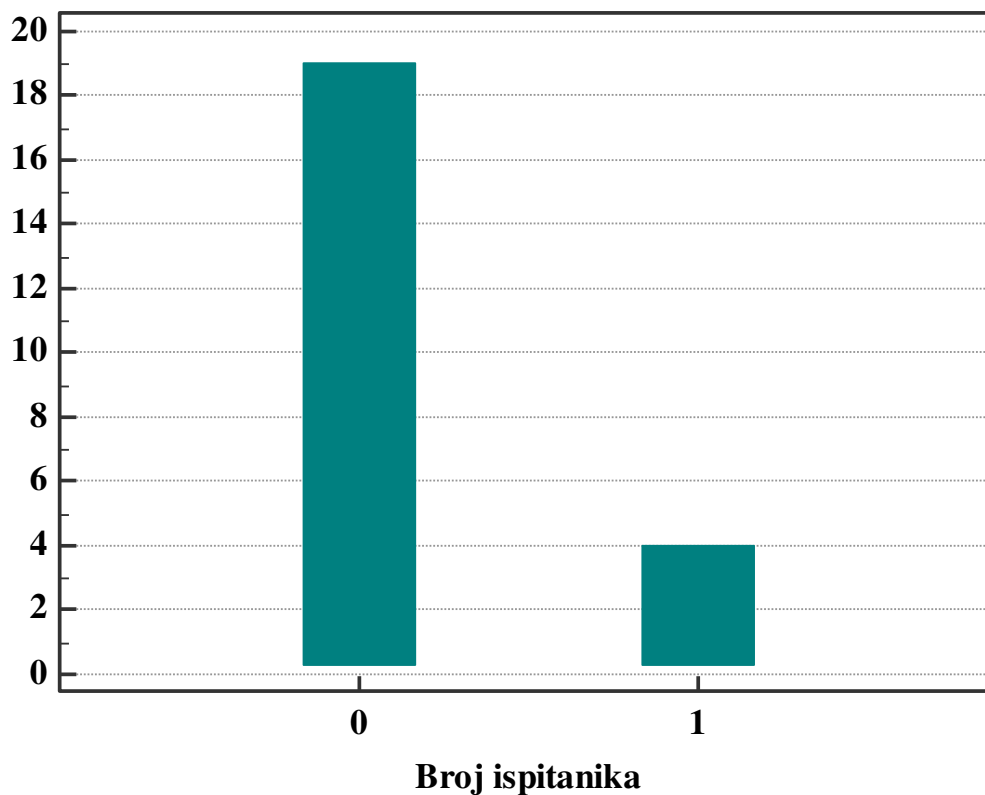
Slika 2 prikazuje broj istraživanja prema godini objavljivanja. Najveći broj istraživanja objavljen je 2005. i 2023. godine.



Slika 2. Broj sažetaka istraživanja topikalne primjene niacinamida prema godini objavljivanja

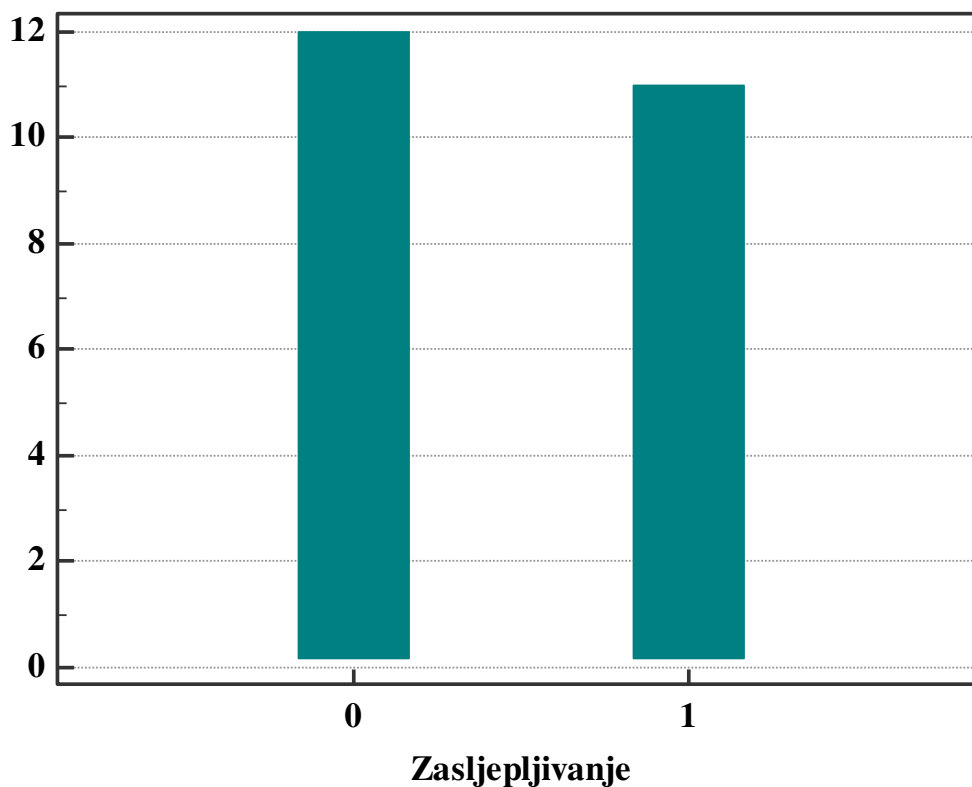
Tek je u malom broju sažetaka navedena zemlja u kojoj je istraživanje provedeno (N=4, 17,4%), od toga su 2 istraživanja provedena u Kini (8,7%), 1 u Japanu i SAD-u (4,3%) i 1 u Tajvanu (4,3%).

Istraživanja su uglavnom provedena na manjim skupinama ispitanika. Devetnaest istraživanja provodila su se na manje od 100 ispitanika (82,6%), dok su tek četiri istraživanja uključivala više od 100 ispitanika (17,4%). Slika 3 prikazuje broj ispitanika prema broju sažetaka gdje 0 označava manje, a 1 više od 100 ispitanika.



Slika 3. Broj ispitanika manji ili veći od 100 prema broju sažetaka

U 13 istraživanja naveden je broj ispitanika u svakoj skupini (56,5%), a 11 sažetaka sadržavalo je informacije o zasljepljivanju istraživača i/ili ispitanika (47,8%). Slika 4 prikazuje prisutnost metode zasljepljivanja u istraživanjima gdje 0 označava odsutnost, a 1 prisutnost zasljepljivanja istraživača i/ili ispitanika.



Slika 4. Prisutnost metode zasljepljivanja prema broju sažetaka

Sažetci su najvećim dijelom bili strukturirani (N=16, 69,6%), imali su jasno naveden ishod istraživanja (N=20, 87,0%) i zaključak (N=20, 87,0%).

Vrijednost medijana za zbroj svih stavki CONSORT liste iznosi 7, a interkvartilni raspon 5,25 do 8. Niti jedno istraživanje nije sadržavalo svih 17 stavki CONSORT liste. Najveći broj stavki koje je sadržavao sažetak iznosi 11, a najmanji broj je 1.

Tablica 2 prikazuje ukupan broj i udio istraživanja koji je sadržavao pojedinu stavku CONSORT liste te broj zadovoljenih stavki tj. udio stavki CONSORT liste za strukturirane i nestrukturirane sažetke.

Tablica 2. Prisutnost i razlike CONSORT stavki u strukturiranim i nestrukturiranim sažetcima

| | N (%) N=23 | N (%) N=16 | N (%) N=7 | P vrijednost* |
|------------------------------------|-----------------------|-----------------------|----------------------|--------------------------|
| CONSORT stavka | Ukupno | Strukturirani | Nestrukturirani | |
| Naslov | 5 (21,7) | 5 (31,25) | 0 (0) | 0,102 |
| Autori | 6 (26,1) | 4 (25) | 2 (28,57) | 0,861 |
| Dizajn istraživanja | 1 (4,3) | 1 (6,25) | 0 (0) | 0,508 |
| Sudionici | 2 (8,7) | 2 (12,5) | 0 (0) | 0,338 |
| Intervencije | 22 (95,7) | 16 (100) | 6 (85,7) | 0,131 |
| Cilj | 23 (100) | 16 (100) | 7 (100) | 0,061 |
| Ishod | 20 (87) | 15 (93,75) | 5 (71,43) | 0,153 |
| Randomizacija | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0,061 |
| Zasljepljivanje | 11 (47,8) | 9 (56,25) | 2 (28,57) | 0,232 |
| Raspodjela sudionika | 13 (56,5) | 9 (56,25) | 4 (57,14) | 0,969 |
| Status istraživanja | 4 (17,4) | 3 (18,75) | 1 (14,28) | 0,799 |
| Broj analiziranih sudionika | 13 (56,5) | 9 (56,25) | 4 (57,14) | 0,969 |
| Primarni ishod | 4 (17,4) | 4 (25) | 0 (0) | 0,155 |
| Štetni učinci | 3 (13,0) | 2 (12,5) | 1 (14,28) | 0,909 |
| Zaključak | 20 (87,0) | 16 (100) | 4 (57,14) | 0,006 |
| Registracija | 1 (4,3) | 1 (6,25) | 0 (0) | 0,508 |
| Izvor financiranja | 2 (8,7) | 1 (6,25) | 1 (14,28) | 0,538 |

Internetski portal ScimagoJR (engl. *Scimago Journal & Country Rank*) pruža informacije o znanstvenim časopisima na temelju njihove citiranosti i indikatoru utjecaja. Scimago kao izvor podataka koristi bazu podataka *Scopus*. U tablici 3 prikazani su kvartili časopisa za 2022. godinu u kojima su objavljena 23 istraživanja uključena u analizu prema *Scopus* bazi podataka. Od 23 istraživanja uključena u analizu, njih 9 (39,13%) objavljeno je u znanstvenim časopisima s kvartilom Q1 koji čine 25% najboljih časopisa unutar određenog znanstvenog područja.

Tablica 3. Prisutnost i razlike CONSORT stavki u istraživanjima prema kvartilima znanstvenih časopisa u kojima su objavljeni za 2022. godinu

| | N (%) N=9 | N (%) N=12 | N (%) N=2 |
|------------------------------------|----------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| CONSORT stavka | Q1 | Q2 | Q3 |
| Naslov | 2 (22,2) | 3 (25) | 0 (0) |
| Autori | 2 (22,2) | 2 (16,7) | 2 (100) |
| Dizajn istraživanja | 1 (11,1) | 0 (0) | 0 (0) |
| Sudionici | 0 (0) | 2 (16,7) | 0 (0) |
| Intervencije | 9 (100) | 11 (91,7) | 2 (100) |
| Cilj | 9 (100) | 12 (100) | 2 (100) |
| Ishod | 9 (100) | 10 (83,3) | 1 (50) |
| Randomizacija | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Zasljepljivanje | 3 (33,3) | 6 (50) | 2 (100) |
| Raspodjela sudionika | 4 (44,4) | 7 (58,3) | 2 (100) |
| Status istraživanja | 1 (11,1) | 3 (25) | 0 (0) |
| Broj analiziranih sudionika | 4 (44,4) | 7 (58,3) | 2 (100) |
| Primarni ishod | 0 (0) | 4 (33,3) | 0 (0) |
| Štetni učinci | 1 (11,1) | 2 (16,7) | 0 (0) |
| Zaključak | 9 (100) | 10 (83,3) | 1 (50) |
| Registracija | 0 (0) | 1 (8,3) | 0 (0) |
| Izvor financiranja | 1 (11,1) | 1 (8,3) | 0 (0) |

Od ukupno 23 analizirana sažetka, 16 sažetaka pokazalo se strukturiranima, dok se njih 7 smatra nestrukturiranima. Statističkom analizom pomoću hi-kvadrat testa ispitana je povezanost zadovoljenih stavki CONSORT liste u ovisnosti o strukturiranosti sažetaka. Ova interpretacija ukazuje na postojanje statistički značajne razlike za jednu stavku CONSORT liste. Stavka „Zaključak“ povezana je s p-vrijednošću od 0,006 te predstavlja vrlo visoku statističku značajnost. Njezina p-vrijednost sugerira da je vrlo mala vjerojatnost da su rezultati stavke ujedno i rezultat slučajnih uzroka te ukazuje na statistički značajnu razliku u zastupljenosti stavke „Zaključak“ između strukturiranih i nestrukturiranih sažetaka. Ostalih 16 stavki CONSORT liste imaju p-vrijednost veću od 0,05 što sugerira da za te stavke nije pronađena statistički značajna razlika. Niti jedan sažetak nije sadržavao informacije o načinu randomizacije ispitanika, a ostale vrlo slabo zastupljene stavke uključuju dizajn istraživanja, kriterije uključivanja ispitanika i mjesto prikupljanja informacija, status istraživanja, primaran ishod, štetne učinke tj. nuspojave, registraciju i izvor financiranja. Čak 9 istraživanja objavljena su u znanstvenim časopisima s Q1 kvartilom u znanstvenim područjima dermatologije, medicine ili farmaceutskih znanosti što govori o njihovoj utjecajnosti.

5 RASPRAVA

Randomizirana klinička ispitivanja topikalne primjene niacinamida uključena u ovo istraživanje imala su djelomično zadovoljene smjernice CONSORT liste. Od 23 uključena sažetka, niti jedan nije zadovoljio sve stavke CONSORT liste, a izdvojiti se može jedno istraživanje koje je zadovoljilo 11 smjernica. Ispitivanja su najvećim dijelom provedena na malim skupinama ispitanika (N=19, 82,6%), a otprilike pola istraživanja uključivalo je metodu zasljepljivanja (N=11, 47,8%). Svi sažetci imali su jasno opisan cilj istraživanja, 22 sažetka imala su opisane intervencije (95,7%), a njih 20 sadržavalo je jasan ishod i zaključak (87,0%). Vrijednost medijana za zbroj svih CONSORT smjernica iznosi 7, s interkvartilnim rasponom 5,25 do 8.

Analizom strukturiranih i nestrukturiranih sažetaka, uočena je usporedna prisutnost CONSORT stavki. Tek je jedna stavka CONSORT liste, stavka „Zaključak“, pokazala vrlo visoku statističku značajnost s p-vrijednošću od 0,006. Stavka „Zaključak“ prisutna je u 100% (N=16) strukturiranih sažetaka, dok kod nestrukturiranih sažetaka njezina zastupljenost iznosi 57,14% (N=4). Iskazana p-vrijednost ukazuje na različitosti u načinu sastavljanja strukturiranih i nestrukturiranih sažetaka i predlaže da postoji sistematska razlika između načina na koji su napisani strukturirani i nestrukturirani sažetci, što može utjecati na razumijevanje i interpretaciju rezultata. Faktori koji su mogli utjecati na ovakvu razliku uključuju preferencije autora, smjernice časopisa ili konferencija te zahtjeve publikacija. Dodatno istraživanje moglo bi dovesti do boljeg razumijevanja prirode ovakvih razlika te njihovog utjecaja na prezentiranje znanstvenih rezultata. Stavka koju nije sadržavao niti jedan sažetak bila je randomizacija, što se odnosi na način randomizacije ispitanika. Ostale slabo zastupljene stavke uključuju: dizajn istraživanja, sudionici, status istraživanja, primarni ishod, štetni učinci, registracija i izvor financiranja. Štetni učinci ili nuspojave navedeni su u samo 3 sažetka (13,0%), odnosno 2 strukturirana (12,5%) i 1 nestrukturiranom sažetku (14,28%). Prema istraživanju provedenom 2008. godine, koža izuzetno dobro podnosi niacinamid. Minimalna iritacija zabilježena je tek kod jednog ispitanika (48).

Nedostatak visokokvalitetnih sažetaka istraživanja ograničava sposobnost donošenja odluka i pristup pouzdanim informacijama o topikalnoj primjeni niacinamida. Unaprjeđenje dokumentiranja istraživanja vrlo je važno za osiguranje kvalitetne znanstvene literature, bolju edukaciju zdravstvenog osoblja i informiranje šire populacije. Sažetci niske do umjerene kvalitete

moгу biti nedovoljno jasni, potpuni i precizni te otežati razumijevanje informacija stoga je ključno poticati pridržavanje smjernica CONSORT-a.

Pomoću baze podataka *Scopus* dobivene su informacije o kvartilima znanstvenih časopisa u kojima su objavljena analizirana istraživanja. Kvartili služe za procjenu kvalitete, važnosti i utjecajnosti časopisa u pojedinim područjima istraživanja. Časopisi koji se nalaze u višim kvartilima smatraju se utjecajnijima i ključnima za promicanje napretka u znanosti. Prema tome, časopisi koji se nalaze u prvom kvartilu liste (Q1) čine 25% najboljih časopisa unutar određenog znanstvenog područja. Devet istraživanja objavljeno je u znanstvenim časopisima s Q1 kvartilom u području medicine, dermatologije ili farmaceutskih znanosti. Objavlivanjem istraživanja u časopisima s visokim utjecajnim faktorom i strogim standardima kvalitete donosi autorima veći stupanj priznanja u znanosti, značajna su za napredak određenih znanstvenih područja, a osim toga istraživanja postaju prepoznatljivija i na globalnoj razini te dostupnija širokom krugu čitatelja.

Godine 2023. bilježi se blagi porast u istraživanju topikalne primjene niacinamida. Porast istraživanja sugerira na rastući interes za istraživanje učinkovitosti niacinamida u dermatološkim stanjima poput akni ili hiperpigmentacija te želju kozmetičke industrije za razvojem novih proizvoda s niacinamidom kao ključnim sastojkom. Zahvaljujući svojim osobinama, u novije vrijeme može se primijetiti sve raznovrsnija pristunost niacinamida u proizvodima za njegu kože poput krema, losiona, seruma, tonika ili maski. Za sve veću popularnost niacinamida dijelom su zaslužne i društvene mreže putem kojih korisnici dijele svoje pozitivne recenzije i preporuke, pružaju informacije i oblikuju stavove potrošača što ih dodatno potiče na isprobavanje nove kozmetike. Trendovi u ljepoti mogu dovesti do povećanog interesa za određene sastojke, između ostalog i niacinamida kojeg se često promovira kao blago i učinkovito sredstvo pogodno za primjenu na različitim tipovima kože.

Prema sustavnom pregledu nekoliko sastojaka kozmetičkih proizvoda objavljenom 2010. godine, mišljenje autora je da niacinamid najviše zadovoljava "Kligman standarde" koji služe za provjeru učinkovitosti i sigurnosti sastojaka u kozmetičkoj industriji zbog čega se smatra prikladnim za upotrebu na većem tržištu. Osim toga, smatraju ga i jednim od najbolje proučenih sastojaka protiv starenja kože (49).

CONSORT smjernice osmišljene su za pružanje strukturiranog okvira i plana prijavljivanja medicinskih istraživanja, posebno randomiziranih kontroliranih ispitivanja (RCTs). Pridržavanjem jasno definiranih smjernica omogućuje se bolje razumijevanje provedenih istraživanja i njihovih rezultata, sprječava se manipulacija rezultatima i osigurava se veća pouzdanost i kvaliteta sažetaka. Kada bi više istraživača pratilo CONSORT smjernice, osigurala bi se lakša usporedivost rezultata između provedenih studija kao i otkrivanje mogućih pogrešaka ili pristranosti što je ključno za dobivanje šire slike o učinkovitosti intervencije ili liječenja. Putem CONSORT smjernica, informacija koje pružaju i njihovom primjenom u zdravstvu, doprinosi se povećanju standarda u znanosti i medicinskoj praksi što je u konačnici važno za donošenje odluka u liječenju i osiguranju najkvalitetnije skrbi prema pacijentima na temelju dostupnih znanstvenih dokaza.

Nedostaci ovog istraživanja proizlaze iz pretraživanja samo jedne baze podataka, MEDLINE, što je rezultiralo uključanjem malog broja sažetaka u konačnu analizu podataka. Budući da MEDLINE ne obuhvaća sve znanstvene časopise i literature, usredotočenost na samo jednu bazu podataka može rezultirati propuštanjem drugih važnih studija prisutnih u drugim bazama podataka, što može dovesti i do nedovoljne reprezentativnosti rezultata. S obzirom na to da je u CONSORT obradu sažetaka uključeno tek 23 istraživanja, takav mali uzorak može biti nedovoljan za pouzdane statističke analize i zaključke. Stoga se preporučuje korištenje više baza podataka i dodatnih izvora literature za bolju i potpuniju analizu dostupnih podataka.

6 ZAKLJUČAK

Rezultati ovog istraživanja pokazali su:

1. Vrijednost medijana za zbroj svih stavki CONSORT liste za sažetke iznosi 7 s interkvartilnim rasponom 5,25 do 8
2. Niti jedan sažetak nije zadovoljio sve stavke CONSORT liste
3. Najzastupljenije stavke u sažetcima su intervencije, cilj, ishod i zaključak
4. Najmanje zastupljene stavke u sažetcima su dizajn istraživanja, sudionici, randomizacija, štetni učinci, registracija i izvor financiranja

7 LITERATURA

1. Kolarsick PAJ, Kolarsick MA, Goodwin C. Anatomy and Physiology of the Skin. *Journal of the Dermatology Nurses' Association*. 2011;3:203–13.
2. Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhajj M, Oakley AM. Anatomy, Skin (Integument). U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
3. U. S. National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI). SEER Training Modules, Skin Cancer: Melanoma. [Internet] SAD: U.S. National Institutes of Health, National Cancer Institute (NCI); [citirano 13. studenog 2023.]; Dostupno na: <https://training.seer.cancer.gov/melanoma/anatomy/layers.html>.
4. Holbrook KA. Biologic Structure and Function: Perspectives on Morphologic Approaches to the Study of the Granular Layer Keratinocyte, *Journal of Investigative Dermatology*. 1989;92(4):S84-104.
5. Freeman SC, Sonthalia S. Histology, Keratohyalin Granules. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023.
6. Kuechle MK, Presland RB, S. Patrick Lewis, Fleckman P, Dale BA. Inducible expression of filaggrin increases keratinocyte susceptibility to apoptotic cell death. *Cell Death & Differentiation*. 2000;7(6):566–73.
7. Sandilands A, Sutherland C, Irvine AD, McLean WH. Filaggrin in the frontline: Role in skin barrier function and disease. *J Cell Sci*. 2009; 122(9): 1285-94.
8. Moreci RS, Lechler T. Epidermal structure and differentiation. *Current Biology*. 2020 ;30(4):R144–9.
9. Daly CH. Biomechanical properties of dermis. *J Invest Dermatol*. 1982;79:17s-20s.
10. Brown TM, Krishnamurthy K. Histology, Dermis. U: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022.
11. Abdo JM, Sopko NA, Milner SM. The applied anatomy of human skin: A model for regeneration. *Wound Medicine*. 2020;28:100179.
12. Gehring W. Nicotinic acid/niacinamide and the skin. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2004;3(2):88–93.
13. Berson DS, Osborne R, Oblong JE, Hakoziaki T, Johnson MB, Bissett DL. Niacinamide. *Cosmeceuticals and Cosmetic Practice*. 2013;103–12.
14. Matts, P.J., Oblong, J.E., Bissett, D.L. A Review of the Range of Effects of Niacinamide in Human Skin. *IFSCC*. 2002; 5(4): 285-9.

15. Xiao W, Wang RS, Handy DE, Loscalzo J. NAD(H) and NADP(H) Redox Couples and Cellular Energy Metabolism. *Antioxidants & Redox Signaling*. 2018;28(3):251–72.
16. Wessels Q, Pretorius E, Smith CM, Nel H. The potential of a niacinamide dominated cosmeceutical formulation on fibroblast activity and wound healing in vitro. *International Wound Journal*. 2014;11(2):152–8.
17. Tanno O, Ota Y, Kitamura N, Katsube T, Inoue S. Nicotinamide increases biosynthesis of ceramides as well as other stratum corneum lipids to improve the epidermal permeability barrier. *The British Journal of Dermatology*. 2000;143(3):524–31.
18. Greatens A, Hakoziaki T, Koshoffer A, Epstein H, Schwemberger S, Babcock G i sur. Effective inhibition of melanosome transfer to keratinocytes by lectins and niacinamide is reversible. *Exp Dermatol*. 2005;14(7):498-508.
19. Boo YC. Mechanistic Basis and Clinical Evidence for the Applications of Nicotinamide (Niacinamide) to Control Skin Aging and Pigmentation. *Antioxidants (Basel)*. 2021;10(8):1315.
20. Bissett DL, Oblong JE, Berge CA. Niacinamide: A B Vitamin that Improves Aging Facial Skin Appearance. *Dermatologic Surgery*. 2005;31:860–5.
21. The Official Info Source for Nicotinamide Mononucleotide (NMN). [Internet] Nicotinamide Protects Skin Cells From UV-Included DNA Damage. [pristupljeno 16. studenog 2023.]; Dostupno na: <https://www.nmn.com/news/nicotinamide-skin-effects-uv-exposure>.
22. Chen AC, Damian DL. Nicotinamide and the skin. *Australasian Journal of Dermatology*. 2014;55(3):169–75.
23. Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report of the safety assessment of niacinamide and niacin. *Int J Toxicol*. 2005;24(5):1-31.
24. Slominski A, Tobin DJ, Shibahara S, Wortsman J. Melanin Pigmentation in Mammalian Skin and Its Hormonal Regulation. *Physiological Reviews*. 2004;84(4):1155–228.
25. Del Bino S, Duval C, Bernerd F. Clinical and Biological Characterization of Skin Pigmentation Diversity and Its Consequences on UV Impact. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9):2668.
26. Seiberg M, Paine C, Sharlow E, Andrade-Gordon P, Costanzo M, Eisinger M i sur. The protease-activated receptor 2 regulates pigmentation via keratinocyte-melanocyte interactions. *ExpCellRes*. 2000;254(1):25-32.

27. Basra MK, Shahrukh M. Burden of skin diseases. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 2009;9(3):271–83.
28. Al-Nuaimi Y, Sherratt MJ, Griffiths CEM. Skin health in older age. *Maturitas*. 2014;79(3):256–64.
29. Ahsanuddin S, Lam M, Barod ED. Skin aging and oxidative stress. *AIMS Molecular Science*. 2016;3(2):187-95.
30. Kohl E, Steinbauer J, Landthaler M, Szeimies RM . Skin ageing. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2011;25(8):873-84.
31. Woolery-Lloyd H, Kammer JN. Treatment of hyperpigmentation. *Semin Cutan Med Surg*. 2011;30(3):171-5.
32. Thawabteh AM, Jibreen A, Karaman D, Thawabteh A, Karaman R. Skin Pigmentation Types, Causes and Treatment-A Review. *Molecules*. 2023;28(12):4839.
33. Sheth PB, Shah HA, Dave JN. Periorbital hyperpigmentation: a study of its prevalence, common causative factors and its association with personal habits and other disorders. *Indian J Dermatol*. 2014;59(2):151-7.
34. Plensdorf S, Livieratos M, Dada N. Pigmentation Disorders: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2017;96(12):797-804.
35. DermNet. [Internet] Ephelis. [pristupljeno 26.11.2023.]; Dostupno na: <https://dermnetnz.org/topics/ephelis>.
36. Ogbechie-Godec OA, Elbuluk N. Melasma: an Up-to-Date Comprehensive Review. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017;7(3):305-18.
37. Pickett K, Loveman E, Kalita N, Frampton GK, Jones J. Educational interventions to improve quality of life in people with chronic inflammatory skin diseases: systematic reviews of clinical effectiveness and cost-effectiveness *Health Technol Assess*. 2015;19(86):1–176.
38. Chen P, He G, Qian J, Zhan Y, Xiao R. Potential role of the skin microbiota in Inflammatory skin diseases. *J Cosmet Dermatol*. 2021;20(2):400-9.
39. Gebauer K. Acne in adolescents. *Aust Fam Physician*. 2017;46(12):892-5.
40. Walocko FM, Eber AE, Keri JE, Al-Harbi MA, Nouri K. The role of nicotinamide in acne treatment. *Dermatol Ther*. 2017;30(5).

41. Zhu JR, Wang J, Wang SS. A single-center, randomized, controlled study on the efficacy of niacinamide-containing body emollients combined with cleansing gel in the treatment of mild atopic dermatitis. *Skin Res Technol*. 2023;29(9):e13475.
42. Raharja A, Mahil SK, Barker JN. Psoriasis: a brief overview. *Clin Med (Lond)*. 2021;21(3):170-3.
43. Zhang H, Tang K, Wang Y, Fang R, Sun Q. Rosacea Treatment: Review and Update. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2021;11(1):13-24.
44. Sohn A, Frankel A, Patel RV, Goldenberg G. Eczema. *Mount Sinai Journal of Medicine: A Journal of Translational and Personalized Medicine*. 2011;78(5):730–9.
45. Searle T, Al-Niaimi F, Ali FR. Rosacea. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2021;82(2):1-8.
46. Hopewell S, Clarke M, Moher D, Wager E, Middleton P, Altman DG, Schulz KF; CONSORT Group. CONSORT for reporting randomized controlled trials in journal and conference abstracts: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2008;22;5(1):e20.
47. 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(1):20.
48. Kawada A, Konishi N, Oiso N, Kawara S, Date A. Evaluation of anti-wrinkle effects of a novel cosmetic containing niacinamide. *J Dermatol*. 2008;35(10):637-42.
49. Levin J, Momin SB. How much do we really know about our favorite cosmeceutical ingredients? *J Clin Aesthet Dermatol*. 2010;3(2):22-41.

Cilj: Cilj istraživanja je procijeniti kvalitetu sažetaka randomiziranih kontroliranih kliničkih istraživanja u kojima se ispitala učinkovitost korištenja topikalnog niacinamida.

Materijali i metode: Sažetci istraživanja pretraživani putem *PubMed* tražilice u MEDLINE bazi podataka uz ključne riječi „*niacinamide*“ i „*skin*“ te „*niacinamide*“ i „*topical*“ uz filter „*randomized controlled trial*“. Sažetci su analizirani s obzirom na prisutnost stavki CONSORT-A liste za sažetke. Za analizu podataka i interpretaciju rezultata korišten je program *MedCalc*.

Rezultati: Pretraživanjem baze MEDLINE pronađeno je 129 sažetaka, od kojih su u daljnju analizu uključena 23 sažetka. Vrijednost medijana za zbroj svih stavki CONSORT liste iznosi 7, a interkvartilni raspon 5,25 do 8. Analizom strukturiranih i nestrukturiranih sažetaka, uočena je usporedna prisutnost CONSORT stavki od kojih se samo stavka „zaključak“ pokazala statistički značajnom s p-vrijednošću od 0,006. Navedena stavka zastupljena je u svih 16 strukturiranih sažetaka, dok njezina prisutnost u nestrukturiranim sažetcima iznosi 57,14% (N=4). Ovakva p-vrijednost ukazuje na razlike u sastavljanju strukturiranih i nestrukturiranih sažetaka koje mogu utjecati na razumijevanje i interpretaciju rezultata. Najviše zastupljene stavke uključuju intervencije, cilj, ishod i zaključak, dok najnižu pojavnost imaju dizajn istraživanja, sudionici, randomizacija, štetni učinci, registracija i izvor financiranja.

Zaključak: Nedostatak visokokvalitetnih sažetaka istraživanja ograničava sposobnost donošenja odluka i pristup pouzdanim informacijama o topikalnoj primjeni niacinamida. Sažetci niske do umjerene kvalitete mogu biti nedovoljno jasni, potpuni i precizni te otežati razumijevanje informacija stoga je ključno poticati pridržavanje smjernica CONSORT-a.

9 SUMMARY

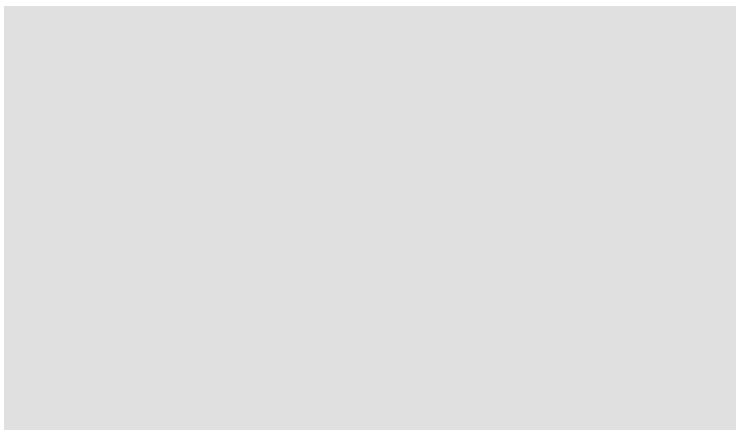
Objectives: The aim of this research is to assess the quality of abstracts of randomized controlled clinical trials investigating the effectiveness of topical niacinamide.

Materials and methods: Abstracts of relevant studies were searched using the *PubMed* search engine in the MEDLINE database with the keywords „niacinamide" and „skin," as well as „niacinamide" and „topical," with the filter „randomized controlled trial." Abstracts were analyzed for the presence of items from the CONSORT-A checklist for abstracts. Data analysis and interpretation of results were conducted using the *MedCalc* software.

Results: A total of 129 abstracts were found through the MEDLINE database search, of which 23 abstracts were included in the further analysis. The median sum score for all CONSORT checklist items was 7, with an interquartile range of 5,25 to 8. Analysis of structured and unstructured abstracts revealed a comparable presence of CONSORT items, with only the „conclusion" item showing statistical significance. This item was reported in all 16 structured abstracts, while its presence in unstructured abstracts was 57,14% (N=4). Such a p-value indicates differences in the composition of structured and unstructured abstracts that may influence the understanding and interpretation of the results. The most commonly reported items include interventions, objectives, outcomes, and conclusions, while the lowest occurrence is observed for study design, participants, randomization, adverse effects, registration, and funding source.

Conclusion: The lack of high-quality research abstracts limits the ability to make informed decisions and access reliable information on the topical application of niacinamide. Abstracts of low to moderate quality may be insufficiently clear, complete, and precise, thus complicating information comprehension. Therefore, it is crucial to encourage adherence to CONSORT guidelines.

10 ŽIVOTOPIS

Osobni podatci:**Obrazovanje:**

- 2006.- 2014. Osnovna škola „Antun Gustav Matoš“
- 2014.- 2018. Gimnazija Matije Antuna Reljkovića, prirodoslovno-matematička gimnazija
- 2018.-2024. 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 (jedinica Plokite) te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

Posebne vještine:

- Rad na računalu: Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski (C1 razina)