



# ORAL KOLAJEN TAKVİYELERİ VE OLASI ADVERS ETKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

## ORAL COLLAGEN SUPPLEMENTS AND DETERMINATION OF THEIR POSSIBLE ADVERSE EFFECTS

Senanur ÖZSOY<sup>1,2</sup> , Özge CEMİLOĞLU ÜLKER<sup>3\*</sup> , Aylin ÜSTÜNDAĞ<sup>3</sup> 

<sup>1</sup>Ankara Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06110, Ankara, Türkiye

<sup>2</sup>Başkent Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06790, Ankara, Türkiye

<sup>3</sup>Ankara Üniversitesi Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı, 06560, Ankara, Türkiye

### ÖZ

**Amaç:** Bugüne kadar oral kolajen takviyeleri hakkında yapılan birçok çalışma kolajen takviyelerinin eklem ve cilt sağlığına üzerindeki etkileri üzerinedir. Kolajenlerin vücudun diğer fonksiyonları üzerine yararlı etkileri bilinmekte olup bunlar hakkında yapılan çalışmalar yetersiz kalmaktadır. Mevcut veriler birçok insan tarafından günlük diyetin önemli bir parçası haline gelen kolajen takviyelerinin herhangi bir toksik etkisi olmadığını, kullanımlarının güvenli olduğunu göstermektedir. Ancak yapılan çalışmalar sonucu birbirini destekleyen verilerin olmamasından dolayı kolajen takviyelerinin bu kadar sık kullanımlarına rağmen toksisiteleri üzerine ek çalışmalar yapılmasına ihtiyaç duyulmaktadır.

**Sonuç ve Tartışma:** Yapılan literatür taramalarının sonuçları incelendiğinde, olası advers etkilere ait çok az veriye rastlanmıştır. Spesifik kolajenin uzun süreli oral uygulanması vücutta zararlı hücresel hasarlara sebep olabilir, kilo kaybına sebep olabilir, organları hedef olarak işleyişini aksatabilir. Değişken kolajen kaynaklarının içerikleri hakkında bilgi sahibi olmak ve kullanım sürelerine, kullanım miktarlarına dikkat edilmesi gerekir.

**Anahtar Kelimeler:** Kolajen, oral kolajene bağlı advers etkiler, oral kolajen kullanım alanları, oral kolajen tipleri

### ABSTRACT

**Objective:** Many studies on oral collagen supplements to date are on the effects of collagen supplements on joint and skin health. The beneficial effects of collagen on other functions of the body are known, but studies are insufficient. Available data show that collagen supplements, which have become an important part of the daily diet by many people, do not show any toxic effects and are considered to be safe to use. However, due to the lack of supporting data, it is necessary to draw attention to the need for additional studies on the toxicity of collagen supplements despite their frequent use.

**Result and Discussion:** When the results of the literature reviews were examined, very little data on possible adverse effects were found. Long-term oral administration of specific collagen can cause harmful cellular damage in the body, weight loss, and disrupt the functions of target organs. It is necessary to have information about the contents of variable collagen sources and pay attention to their usage durations and amounts.

**Keywords:** Collagen, oral collagen related adverse effects, oral collagen types, oral collagen uses

\* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Özge Cemiloğlu Ülker  
e-posta / e-mail: oulker@pharmacy.ankara.edu.tr, Tel. / Phone: +905053952958

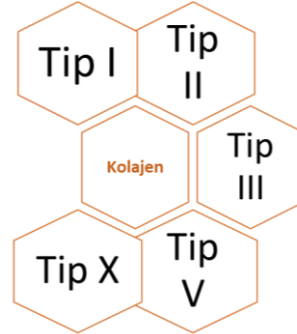
Gönderilme / Submitted : 22.01.2024

Kabul / Accepted : 14.06.2024

Yayınlanma / Published : 10.09.2024

## GİRİŞ

Yunan kökenli kelimelerden türediği düşünülen ve doğal yapıştırıcıyı adlandırmak için kullanılan eski bir terim olan kolajen, hayvan kemiklerinin pişirilmesiyle elde edilir. Kolajen, hayvansal dokularda bulunan üçlü sarmal yapıya sahip bir veya daha fazla bölge içermesiyle ayırt edilen büyük bir yapısal protein ailesi olarak tanımlanır ve hayvan vücudundaki toplam protein içeriğinin yaklaşık %30'unu oluşturduğu düşünülmektedir [1,2]. Şu ana kadar elde edilen verilere göre bitkiler veya tek hücreli mikroorganizmalar gibi diğer canlılarda kolajenin varlığına dair bir kanıt yoktur. Bu canlılarda kolajenin yapısal rolünü, polisakkaritler veya protein-polisakkarit kompleksi gibi diğer bileşikler almıştır. Kolajenin üçlü sarmal yapısı ilk olarak 1950'lerde derideki kolajen liflerinin X-ışınları kullanılarak aydınlatılmıştır. Bu yapı, sağ yönlü sarmal bir yapıya sarılmış üç tane sol yönlü polipeptit zincirinden oluşur. Kolajen polipeptit zincirlerinin ayrımı, tekrarlanan spesifik bir birime (Gly-XY) sahip olmalarıyla yapılır; burada Gly doğadaki en küçük amino asit olan Glisin aminoasididir; X ve Y genellikle prolin (Pro) ve hidroksiprolindir (Hyp). Bu özgül yapıdan dolayı, kolajen üçlü sarmalında, merkez eksen boyunca çeşitli moleküler etkileşimler meydana gelir. Moleküler bileşim ve moleküller arası organizasyondaki supramoleküler organizasyona göre 28 tip kolajen vardır; Supramoleküler organizasyonlarına göre kolajen tipleri, ek olarak fibril oluşturan kolajenler, bazal membran kolajenleri ve mikrofibriller kolajenler olmak üzere farklı sınıflara ayrılır [2]. Fibril oluşturan kolajenler doğada en çok bulunan kolajenlerdir. Tip I, tip II, tip III, tip V ve tip X fibril oluşturan kolajenler sınıfındadır (Şekil 1). Tüm bu kolajen türleri çeyrek fibril dizisi olarak bir araya gelme yeteneğine sahiptir. Bu grupta tip I ve tip II en sık görülenlerdendir [3]. Tip I kolajen, cildin hücre dışı matrisinde yer alan temel proteinlerden biridir ve granülasyon aşamasında cildin yenilenmesi ve olgunlaşmasına destek olur [4]. Gözler, kemikler, bağlar, tendonlar ve kaslarda bol miktarda bulunan tip I kolajen, önemli bir yapısal proteindir [4,5]. Tip I kolajen fibrozda önemli bir rol oynar. Tip II kolajen, üç özdeş polipeptit zinciri içerir. Kıkırdaktaki toplam kolajenin yaklaşık %80'ini oluşturmakla beraber vitröz gövdesi veya kornea gibi diğer dokularda da bulunurlar [6].



Şekil 1. Kolajen tipleri sınıflandırması

### Kolajen Biyosentezi

Kolajen biyosentezi mezenkimal hücrelerde; fibroblastlar, kondroblastlar, osteoblastlar ve ayrıca epitelyal hücreler gibi diğer hücrelerde gerçekleşen ve kolajen genlerinin transkripsiyonuyla başlayan, çeşitli hücre içi reaksiyonlarla devam eden ve hücre dışı işlemlerle sonlanan kompleks bir süreci içerir [2]. Kolajen bazlı biyomateryaller; zayıf antijenik özellikleri, güçlü biyoyumlulukları ve hızlı biyobozunurluklarından dolayı uzun yıllar boyunca çeşitli endüstriyel alanlarda, ilaç endüstrisinde ve doku mühendisliğinde sık olarak kullanılmaktadır [7-9].

### Kolajen Kaynakları

Kolajenler, kaynaklarına göre genel olarak doğal ve rekombinant kolajen olarak 2 sınıfa ayrılabilir. Doğal kolajen tipik olarak sığan kuyruğu, domuz derisi veya sığır tendonu gibi memeli dokularından yapılır. Doğal kaynaklı kolajenler için; değişken kalite, düşük saflık, prion kontaminasyonu riski ve dini kısıtlamalar yoktur [10]. Rekombinant kolajenler ise laboratuvar

şartlarında üretilen sentetik ve özel teknoloji gerektiren ürünlerdir [11]. Günümüz piyasasında bulunan kolajenlerin hammaddesinin büyük çoğunluğu hayvansal kökenlidir. Temel olarak bağ dokusunu içeren ve bol miktarda tip I kolajen kaynağı olan deri, tendon ve kemikler en bilinenleridir [12]. Kıkırdaklar tip II kolajenin üretiminde kullanılır [13,14]. Takviyelerde bulunan Tip 2 kolajenin büyük çoğunluğu tavuktan elde edilir. Arjinin, glutamin, glisin ve prolin amino asitlerinin sarmal şeklinde birbirine bağlanarak güçlü bir yapı oluşturmasıyla oluşurlar. Yapılan çalışmalar sonucunda osteoartrit gibi yaygın olarak görülen kronik eklem rahatsızlıklarının tedavisinde tip 2 kolajen takviyeleri rol oynar. Osteoartrit patogenezinde eklemlerin yapısal bileşenlerinin kaybı, inflamasyon ve kondrositlerin yaşlanmasıyla sonuçlanan çoklu yollar arasındaki karmaşık etkileşimler rol oynar. Tip 2 kolajen ve kondroitin sülfat içeren gıda takviyelerinin osteoartrit üzerinde yararlı etkiler gösterdiği düşünülmektedir. Pek çok çalışma tavuk kıkırdağından elde edilen kondroitin sülfat ile ilişkili gıda takviyelerinin antiosteoartrit etkisini doğrulamıştır [15]. Tip I, V ve X kolajenin elde edilmesi için nadiren yumurta kabuğu zarları kullanılmaktadır [16]. Kolajen üretiminde genel olarak domuz ve sığır tercih edilir, ancak kümes hayvanları ve balık kolajeni [17], domuz kolajeninin kullanımının dini sakıncaları ve sığırlardaki zoonotik hastalıklara ilişkin kaygılar nedeniyle daha sık kullanılmaya başlanmıştır. Son zamanlarda balıklar ve yan ürünleri artan ilgi görmüştür [18,19]. Ek olarak literatürde, denizanasından (*Catostylus mosaicus*) elde edilen kolajenin hücre çoğalmasını desteklediği gözlenmiştir [20]. Balık kolajen eldesi, genel olarak balık pullarından, deriden veya kemiklerden olur [21]. Literatürlere kazandırılan birçok çalışma, balık mesanelerinden antioksidan ve antiaging aktif peptidlerin ekstraksiyonu uygulamalarına dikkat çekmektedir [22-25]. Sıcak su balıklarından elde edilen kolajenin, soğuk su balıklarından elde edilen kolajene göre termal stabilitesi daha yüksektir, çünkü protein peptitleri denatürasyona karşı daha dayanıklıdır [26]. Doğal kaynaklardan kolajen eldesi süreci genel olarak sonuç ürünün temel özelliklerini fizyokimyasal özellikler veya biyolojik aktiviteler olarak değiştiren farklı ekstraksiyon ve saflaştırma yöntemlerini içerir. Sonuçta; “çözünmeyen, denatüre doğal kolajenler”, “çözünür doğal kolajenler”, “denatüre kolajenler”, “kolajen hidrolizatları” ve “kolajen peptidleri” şeklinde farklı kolajen ürünleri tanımlanmıştır. Çözünmeyen, doğası değiştirilmemiş doğal kolajenler, kullanılan ham maddeye bağlı olarak antijenik epitop göstermeleriyle karakterize edilir. Fibriler yapıyla ilişkili kolajen epitoplarının korunmasının immün etkilerde görev aldığı bilinmektedir [27,28]. Ham madde tavuk göğüs kemiği gibi kıkırdak dokudan oluşuyorsa çözünmeyen, denatüre olmayan tip II kolajen eldesi yapılmaktadır [29]. Çözünür doğal kolajenlerde, üçlü sarmal yapı sağlamdır, ancak daha az çapraz bağa sahiptir. Kimyasal açıdan molekül ağırlığı ortalama 300 kDa olan kolajenler üçlü sarmal yapısını korur. Üretim prosesi düşük sıcaklıklarda gerçekleştirilir [30]. Denatüre kolajen jelatin olarak bilinir. Yüksek sıcaklık gibi denatüre edici bir etkenin etkisiyle üçlü sarmal yapısını kaybederek farklılaşır [31]. Üçlü sarmal yapı denatüre olduğu için jelatin antijenik özellik göstermez. Kolajen hidrolizatların da üçlü sarmal yapısı denatüre olmuştur, ancak jelatinlerden farklı olarak polipeptit zincirleri kimyasal veya enzimatik bir hidroliz işlemine tabi tutularak parçalanır. Üçlü sarmal yapı bozulduğu için antijenik özellik göstermezler ancak farklı biyoaktif özelliklere sahip olabilirler. Kolajenin antioksidan aktivitesinin araştırıldığı çalışmalarda, ACE-I inhibitör aktivite veya DPP-4 inhibitör aktivite gibi farklı *in vitro* aktiviteler gösterdiği ileri sürülmüştür [32]. Kimyasal sentez veya biyoteknolojik mekanizmalarla “hayvansal olmayan kolajenlerin” üretimine yönelik bazı girişimlerde bulunulmuştur bunlar doğal hayvansal kaynaklardan elde edilen kolajenlere göre son derece basitleştirilmiş moleküllerdir [33].

### **Kolajen Kullanım Alanları**

Kolajenin etki mekanizmaları molekül yapısına göre farklılık gösterebilmektedir bu nedenle gıda takviyelerinde kullanılan kolajenler, gıda takviyesinin etki amacına göre farklılık göstermektedir. Örneğin doğal kolajen, proteinaz enzimine karşı dirençli olduğundan ağızda ve gastrointestinal sistem boyunca sindirilmez [34]. Üçlü sarmal yapısını koruduğu için de eklem sağlığını korumak amacıyla kullanılır [35]. Jelatin ve hidrolize kolajen ise, üçlü sarmal yapısı bozulduğu için gastrointestinal sistem boyunca kolayca sindirime uğrar ve bu nedenle eklem sağlığına yönelik herhangi bir fonksiyon mekanizması tanımlanmamıştır [36]. Buna karşın piyasadaki birçok takviye gıdanın içerisinde düşük çözünürlüğünden dolayı jelatin bulunur [37]. İnsan vücudundaki en büyük organ olan deri dış çevreden gelen zararlı etkenlere karşı bir bariyer görevi görür. Cildin ana bileşenleri olan kolajen, elastin ve

hyaluronik asit, cilt yapısının ve neminin korunmasında önemli rol oynar. Cilt kolajeni, dermisin hücre dışı matris bileşenini üreten fibroblastlar tarafından üretilir [38]. Hücre dışı matris cilt bileşenlerinin yapısını oluşturur. Dermiste en çok bulunan bağ dokusu olan kolajen dermisin gücünden ve esnekliğinden sorumludur [39,40]. İç ve dış faktörlerin etkisinden dolayı, bireylerin cildi bazı faktörlerden hasar görür ve bu durum işlev kaybına sebep olur. Bu faktörlere güneş ve ultraviyole radyasyon, hava kirliliği, sigara dumanı, kötü beslenme örnek olarak verilebilir [41]. Ciltte en fazla bulunan protein olan tip I kolajenin yapısındaki değişikliklerin, yaşlanmış insan derisinin göstergesi olduğu ve direncin azalarak kırışıklık oluşumuna sebep olduğu gösterilmiştir. İlerleyen yaşla birlikte çevresel faktörlerin de etkisiyle kolajen üretimi azalır. Kolajen eksikliğinde kırışmış, sarkık bir cilt; kas ağrıları, kas zayıflığı, elastikiyeti azalmış tendonlar, eklem ağrıları, hareket problemleri ve gastrointestinal sistem rahatsızlıkları meydana gelebilir. Bundan dolayı günümüzde yan etkisi olmadığı düşünülen ve yaşlanma belirtilerini geciktirebilecek bir takviye alma fikri günden güne önem kazanmaktadır. Yapılan araştırmalara göre 2014'ten bu yana kolajenle ilgili araştırmalar artarak devam etmektedir [42]. Kolajen ilk olarak cilt kremlerinde ve serumlarda bir bileşen olarak ortaya çıkmıştır. Kolajen cildin daha alt katmanlarında bulunduğu ve kolajen lifleri cildin dış katmanlarına nüfuz edemeyecek kadar büyük olduğu için topikal kullanımı konusunda soru işaretleri giderek artmıştır. İlaçlar, tozlar ve bazı gıdalarla oral olarak alınan kolajenin vücut tarafından daha hızlı ve etkili bir şekilde emildiği ve bu sayede etkinliğinin daha çok arttığı düşüncesi son zamanlarda yaygınlaşmıştır. Kolajen takviyeleri, protein yapıtaşısı olan aminoasitleri içerir. Buna ek olarak bazı kolajen takviyeleri, C vitamini, biotin, çinko gibi ek besinleri de içererek saç ve cilt için daha sağlıklı bir görünüm oluşmasını destekler [43]. Hidrolize kolajen, güvenli bir besin olarak kabul edilen düşük moleküler ağırlıklı peptitlerin karışımından oluşan nutrasötik bir takviyedir. İnsan vücudu tarafından emilimi diğerlerine göre daha fazla olduğu için takviye gıdalarda tercih edilen form olarak kabul edilir. Son yıllarda hidrolize kolajen oral alımının birçok yararı olduğu kabul edilmiştir. Bunlar arasında eklem ağrılarına iyi gelmesi, kardiyovasküler hasarı önlemesi, kan glikoz düzeyini dengelemesi, anemiye karşı kullanılması, cildin nem ve elastikiyetini destekleyerek cilde koruyucu bir bariyer oluşturması gibi fonksiyonlar vardır [44]. Bu kullanım alanları Şekil 2'de özetlenmiştir.

Tip I	Tip II	Tip III	Tip V	Tip X
<ul style="list-style-type: none"> <li>•Vücuttaki kolajenin %90'ını oluşturur.</li> <li>•Cilt, kemik ve tendonların bağ yapısına katılır.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Elastik kıkırdakta yer alarak eklem desteği sağlar.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Atardamar, kas ve organların yapısına katılır.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Saç hücrelerinin maksimum seviyede beslenmesine yardımcı olur.</li> <li>•Bağırsak zarını yenilemede yardımcı olur.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Maksimum eklem sağlığı ile birlikte kıkırdak ve kemik erimesini önlemede yardımcı olur.</li> </ul>

Şekil 2. Kolajen tiplerine göre kullanım alanları

Kolajen takviyeleri hakkında yapılan çoğu araştırma eklem ve cilt sağlığı üzerinedir. İnsanlar üzerinde yapılmış çalışmalar yetersiz kabul edilmektedir. Araştırmalar kolajen takviyelerinin eklem hareketliliğini arttırabildiğini ve cilt elastikiyetini sağlayabildiğini göstermektedir. Takviye amaçlı endüstriyel kullanımı olan kolajen peptitlerinin kullanımı genel olarak güvenli kabul edilir. Tarım ve Orman Bakanlığı onaylı ve sürekli denetimi gerçekleştiren tesislerde, Türk Gıda Kodeksi Takviye Edici Gıdalar Tebliği'ne uygun olarak üretimi gerçekleştirilir ve piyasaya sunulur [43].

### Kolajen Farmakokinetiği

Kolajen sindirim işlemi sonrasında kısmen gastrointestinal sistem tarafından emilen, çözünürlüğü değişken bir proteindir. Besin takviyesi olarak kullanım amaçları genel olarak gerekli aminoasitlerin sağlanmasıdır. Kolajende bulunan aminoasitlerin çoğunluğu değişken çözünürlükte oldukları için vücutta yeni protein sentezinde yapıtaşısı olarak kullanılabilir. Balıklardan elde edilen kolajen hidrolizatların metabolizması ve itrafinin insan ve hayvan çalışmaları bulunmamıştır [47].

## Advers Etkiler/Toksikolojik Veriler

Alia ve arkadaşlarının Irak'ta gebe tavşanlarda spesifik kollajen (kollajen- $\alpha$ ) kullanarak yaptığı çalışma bilinen ilk kronik toksisite çalışmasıdır. Bu çalışmaya göre 30 gün boyunca 1 ml oral kolajen takviyesi alan gebe tavşanlarda anti-obezite etkisi görülmüş kolajen peptidi alımının yağ miktarını azalttığı ve karaciğerde  $\beta$ -oksidasyonu arttırdığı görülmüştür. Belirgin bir zararlı etki gözlenmemiştir [45]. Kore'de Heung-Sik Seo ve arkadaşları tarafından sıçanlar üzerinde yapılan ve olası subkronik toksisiteyi belirlemek için yapılan bir başka çalışmaya göre de, oral kolajen takviyesinin test edilen canlılarda hiçbir olumsuz yan etkisinin gözlenmediği, hatta kilo kaybı, biyokimyasal parametreler, organ ağırlığı, histopatolojik bulguların belirli sınırlar dahilinde çıktığı tespit edilmiştir. Yapılan çalışmada, advers etki gözlenmeyen seviyesi (NOAEL) 2000 mg/kg/gün olarak tespit edilmiş ve hiçbir hedef organda toksisite gözlenmemiştir. Norveç Gıda Güvenliği Bilimsel Komitesi, Norveç Gıda Güvenliği Kurumunun isteği üzerine piyasada halihazırda bulunan gıda takviyeleri ve enerji içeceklerinde bulunan ve literatür taraması yapıldığında hakkında çok fazla bilgi bulunmayan maddelerin riskini değerlendirmiştir. Mevcut risk değerlendirmesini balık derisi üzerinde yaptığı önceki risk değerlendirmesine dayanarak yapmıştır. Norveç piyasasında bulunan gıda takviyeleri kolajen formlarından birisi olan kolajen hidrolizat içerebilir. Norveç Gıda Güvenliği Kurumu tarafından yapılan kolajen risk değerlendirmesinde, balık derisinden yapılan gıda takviyeleri 750 mg/gün olarak tespit edilmiş ve bildirmiştir. Balık derisinden kolajen takviyesi çocuklar (10-14 yaş), ergenler (14-18 yaş) ve yetişkinler (> 18 yaş) yaş grupları için tahmin edilmiştir. İnsanlar üzerinde balık kolajeninde herhangi bir toksisite çalışması bulunmamıştır. Sıçanlar üzerinde somon balığı (*Oncorhynchus keta*) derisinden elde edilen deniz kolajen peptitleri etkileri üzerine 2 yıl boyunca yapılan oral toksisite çalışması kolajenin hiçbir olumsuz etkisi olmadığını göstermiştir. Aynı çalışma kromozom anormallikleri üzerine ve kobaylardaki alerjik duyarlılık üzerine de yapılmıştır ve bir olumsuz etkisi olmadığı rapor edilmiştir. Risk karakterizasyonunda karşılaştırma için kullanılan tahmini maruziyet değeri sıçanlar üzerinde yapılan kronik oral toksisite çalışmasından elde edilen günlük 8,6 g/kg vücut ağırlığı NOAEL değeridir. NOAEL değerinin maruziyete oranı olan MOE değeri hesaplanmıştır. Hayvan çalışmalarından elde edilen verilerin kabul edilebilir MOE değeri  $\geq 100$ 'dür. Balık derisinden günlük 750 mg/kg kolajen alımında tüm yaş grupları üzerinde MOE değeri 100'ün üzerinde bulunmuştur. Balıklardan elde edilen kolajenin bir balık alerjisi olduğu tespit edilmiştir, bundan dolayı balığa alerjisi olan kişilerin toleransı oldukça azdır ve balık kolajeninin olumsuz etkilerine daha çok maruz kalır. Balığa alerjisi olan kişilerin balık derisinden elde edilen jelatine de alerjik reaksiyon gösterebileceği bildirilmiştir. Yamamoto ve arkadaşları (2014) tarafından yapılan genotoksisite çalışmasına göre, kromozomal anormalliklerin indüksiyonu 1.3, 2.5 ve 5  $\mu$ l/konsantrasyonlarda balık kolajenine (çözünür forma getirilmiş *Tilapia* derisinden elde edilen) maruz bırakılan CHL/IU hücrelerinde (yenidoğan dişi çin hamster akciğer fibroblast hücresi) incelenmiştir. 24 saat sonrasında tedavi ve kontrol grupları arasında anlamsal ölçütte yapısal veya sayısal kromozom sapması olmadığı tespit edilmiştir. Aynı şekilde alerji testi çalışmalarına göre de kobaylara enjekte edilen %0,1 balık kolajeni ile muamele edilen bölgelerde cilt üzerinde bir reaksiyon gözlenmemiştir [46]. Kronik hastalıklardan olan romatoid artrit ve osteoartrit eklemleri etkileyen iki hastalıktır. Her iki hastalıkta da kolajene karşı oluşan immün cevap hastalığın başlamasında ve ilerlemesinde sebep olabilir. Geçmiş yıllarda yapılan çalışmalarda tip II hidrolize kolajen takviyesi yapılan hastalarda yüksek yan etki ve etkinlik gözlenmiştir ancak nihai sonuç için daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır [47]. Kore'de yapılan bir başka çalışmada oral kolajen peptitlerinin antiaging etkisi araştırılmış ve 84 kişi üzerinde 12 hafta boyunca yapılan çalışmada kaz ayağı, göz kırışıklıkları, cilt pürüzlükleri önemli ölçüde iyileşmiş olup çalışma süresi boyunca test materyaline karşı hiçbir alerjik reaksiyon gösterilmediği rapor edilmiştir [48]. Yapılan bir başka çalışmaya göre ise kolajen peptitleri uygulanmasının immün yanıt üzerindeki etkilerinin aydınlatılması amaçlanmış olup farelere kolajen peptit diyeti yaptırılmıştır. Farelere ovalbumin (OVA) ile immünizasyon yapılmış ve sonuçlar serum OVA'ya özgü IgE üretiminin baskılandığını ve anafaksi yanıtlarını azalttığını göstermiştir [49].

Ancak, kolajen takviyesinin gereksiz yere alınmasının kardiyosit vakuolasyonu, hipertrofi, aritmi, miyokardit gibi olumsuz etkilere yol açabileceği bazı çalışmalarda belirtilmiştir [50]. Spesifik kolajenin uzun süreli oral uygulanması, vücutta zararlı hücresele hasarlara, kilo kaybına sebep olabilir, organları hedef alarak işleyişini aksatabilir. Değişken kolajen kaynaklarının içerikleri hakkında bilgi sahibi

olunması ve kullanım sürelerine ve miktarlarına dikkat edilmesi gerektiği bildirilmiştir [51].

## SONUÇ VE TARTIŞMA

Kolajen takviyeleri ciltte kolajen üretimini desteklemek, saç ve tırnak yapısını güçlendirmek iddialarıyla piyasada satışa sunulmaktadır. Bu takviyeleri kullanan kişiler, aylar içerisinde cildin daha parlak, saçların ve tırnakların daha güçlü olduğu şeklinde yorumlar yapmaktadır. Bu konuyla ilgili yapılan bilimsel çalışmalar oldukça azdır, daha çok çalışma yapılmasına ihtiyaç vardır. Kolajen takviyelerinde bulunan kolajen peptitleri ciltteki kuruluşu ve kırıksıklıkları azaltmaya yardımcı olduğu bildirilmiştir. Düzenli kullanımda deri kuruluşunda, çizgilerde azalma olduğu, deri kan akımında ve kolajen miktarında artış olduğu tespit edilmiştir. Kolajen takviyesi sonucunda, deri yaşlanmasının gecikmesi ve elastikiyetinin artması, su tutma kapasitesinin artması beklenir. Tablet, kapsül, toz veya sıvı olarak satışa sunulan kolajen takviyeleri vücuda alındığında önce sindirim sisteminde yapıtaşları olan aminoasitlere parçalanır ve kana karışır. Kolajen takviyelerinde biyoyararlanımı arttırmak için düşük molekül ağırlıklı kolajenler tercih edilebilir. Kolajen takviyesi almadan önce mutlaka bir doktora başvurulması gerekmektedir. Özellikle hamileler, emziren anneler, deniz ürünlerine, sığır-tavuk etine alerjisi olanlar ve diyabet hastalarının istenmeyen yan etkilerle karşılaşma olasılığı daha yüksektir. Kolajen takviyelerinin tam olarak ne içerdiği ve etiketlerinde gösterilen amaçları taşıyıp taşımadıkları hakkında bilgi eksikliğinden dolayı kullanımlarına dikkat edilmelidir. Mevcut verilere göre oral kolajen alımı genellikle hiçbir yan etkisi olmayan güvenli bir yöntem olarak kabul edilmektedir ancak yapılan çalışmaların belirli coğrafi bölgelerdeki insanları, yaş gruplarını ve cinsiyetleri kapsamından dolayı detaylı değerlendirilmesine ihtiyaç vardır. Birbirini destekleyen verilerin olmaması oral alınan kolajenin vücudun diğer bölgeleri yerine genel olarak derinin dermis tabakasında lokal olarak birikmesi hastalarda oral kolajen alımının tartışmalı bir hale gelmesine sebep olmuştur. Oral alımın topikal alımla desteklendiği düşünülmektedir. Yapılacak olan ek çalışmalar, değerlendirme yöntemlerinin standartlaştırılarak, ideal dozlar belirlenerek ve en önemlisi hangi hastalarda kolajen takviyesinin gerekliliği göz önüne alınarak yapılmalıdır.

## YAZAR KATKILARI

Kavram: S.Ö., Ö.C.Ü., A.Ü.; Tasarım: S.Ö., Ö.C.Ü., A.Ü.; Denetim: S.Ö., Ö.C.Ü., A.Ü.; Kaynaklar: S.Ö., Ö.C.Ü., A.Ü.; Malzemeler: S.Ö., Ö.C.Ü., A.Ü.; Veri Toplama ve/veya İşleme: S.Ö., Ö.C.Ü., A.Ü.; Analiz ve/veya Yorumlama: S.Ö., Ö.C.Ü., A.Ü.; Literatür Taraması: S.Ö., Ö.C.Ü., A.Ü.; Makalenin Yazılması: S.Ö., Ö.C.Ü., A.Ü.; Kritik İnceleme: S.Ö., Ö.C.Ü., A.Ü.; Diğer: -

## ÇIKAR ÇATIŞMASI BEYANI

Yazarlar bu makale için gerçek, potansiyel veya algılanan çıkar çatışması olmadığını beyan ederler.

## KAYNAKLAR

- Ahmad, M. I., Li, Y., Pan, J., Liu, F., Dai, H., Fu, Y., Huang, T., Farooq, S., Zhang, H. (2024). Collagen and gelatin: Structure, properties, and applications in food industry. *International Journal of Biological Macromolecules*, 254(Pt 3), 128037. [\[CrossRef\]](#)
- Martínez-Puig, D., Costa-Larrión, E., Rubio-Rodríguez, N., Gálvez-Martín, P. (2023). Collagen supplementation for joint health: The link between composition and scientific knowledge. *Nutrients*, 15(6), 1332. [\[CrossRef\]](#)
- Biswal, S., Agmon, N. (2023). Collagen structured hydration. *Biomolecules*, 13(12), 1744. [\[CrossRef\]](#)
- Neltner, T.J., Sahoo, P.K., Smith, R.W., Anders, J.P.V., Arnett, J.E., Schmidt, R.J., Johnson, G.O., Natarajan, S.K., Housh, T.J. (2024). Effects of 8 weeks of shilajit supplementation on serum pro-c1a1, a biomarker of type 1 collagen synthesis: A randomized control trial. *Journal of Dietary Supplements*, 21(1), 1-12. [\[CrossRef\]](#)
- Anaya Mancipe, J.M., Boldrini Pereira, L.C., de Miranda Borchio, P.G., Dias, M.L., da Silva Moreira Thiré, R.M. (2023). Novel polycaprolactone (PCL)-type I collagen core-shell electrospun nanofibers for wound healing applications. *Journal of Biomedical Materials Research: Part B, Applied Biomaterials*, 111(2), 366-381. [\[CrossRef\]](#)



6. Huang, Y., Gao, P., Qin, T., Chu, B., Xu, T., Yi, J., Wang, Q., Yang, Z., Jiang, T., Fan, J., Zhao, S., Zhou, W., Chen, J., Yin, G. (2023). Delayed inhibition of collagen deposition by targeting bone morphogenetic protein 1 promotes recovery after spinal cord injury. *Matrix Biology: Journal of the International Society for Matrix Biology*, 118, 69-91. [\[CrossRef\]](#)
7. Kuttappan, S., Mathew, D., Nair, M.B. (2016). Biomimetic composite scaffolds containing bioceramics and collagen/gelatin for bone tissue engineering- A mini review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 93, 1390-1401. [\[CrossRef\]](#)
8. Fan, L., Ren, Y., Emmert, S., Vučković, I., Stojanovic, S., Najman, S., Schnettler, R., Barbeck, M., Schenke-Layland, K., Xiong, X. (2023). The use of collagen-based materials in bone tissue engineering. *International Journal of Molecular Science*, 24(4), 3744. [\[CrossRef\]](#)
9. Tang C., Zhou K., Zhu Y., Zhang W., Xie Y., Wang Z., Zhou H., Yang T., Zhang Q., Xu B. (2022). Collagen and its derivatives: From structure and properties to their applications in food industry. *Food Hydrocolloids*, 131, 107748. [\[CrossRef\]](#)
10. Nurilmala, M., Suryamarevita, H., Husein Hizbullah, H., Jacoeb, A.M., Ochiai, Y. (2022). Fish skin as a biomaterial for halal collagen and gelatin. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 29(2), 1100-1110. [\[CrossRef\]](#)
11. Hu, J., Li, J., Jiang, J., Wang, L., Roth, J., McGuinness, K. N., Baum, J., Dai, W., Sun, Y., Nanda, V., Xu, F. (2022). Design of synthetic collagens that assemble into supramolecular banded fibers as a functional biomaterial testbed. *Nature Communications*, 13(1), 6761. [\[CrossRef\]](#)
12. Gómez-Guillén M.C., Giménez B., López-Caballero M.E., Montero M.P. (2011). Functional and bioactive properties of collagen and gelatin from alternative sources: A review. *Food Hydrocolloids*, 25(8), 1813-1827. [\[CrossRef\]](#)
13. Xu R., Zheng L., Su G., Luo D., Lai C., Zhao M. (2021). Protein solubility, secondary structure and microstructure changes in two types of undenatured type II collagen under different gastrointestinal digestion conditions. *Food Chemistry*, 343, 128555. [\[CrossRef\]](#)
14. Zhang X., Zhang H., Toriumi S., Ura K., Takagi Y. (2020). Feasibility of collagens obtained from Bester Sturgeon *Huso huso* × *Acipenser ruthenus* for industrial use. *Aquaculture*, 529, 735641. [\[CrossRef\]](#)
15. Zhang, H., Qi, L., Shen, Q., Wang, R., Guo, Y., Zhang, C., Richel, A. (2022). Comparative analysis of the bioactive compounds in chicken cartilage: Protective effects of chondroitin sulfate and type II collagen peptides against osteoarthritis involve gut microbiota. *Frontiers in Nutrition*, 9, 843360. [\[CrossRef\]](#)
16. Arias J.L., Carrino D.A., Fernández M.S., Rodríguez J.P., Dennis J.E., Caplan A.I. (1992). Partial biochemical and immunochemical characterization of avian eggshell extracellular matrices. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 298(1), 293-302. [\[CrossRef\]](#)
17. Oliveira, V. de M., Assis, C.R.D., Costa, B. de A.M., Neri, R.C. de A., Monte, F.T.D., Freitas, H.M.S. da C.V., França, R.C.P., Santos, J.F., Bezerra, R. de S., Porto, A.L.F. (2021). Physical, biochemical, densitometric and spectroscopic techniques for characterization collagen from alternative sources: A review based on the sustainable valorization of aquatic by-products. *Journal of Molecular Structure*, 1224, 129023. [\[CrossRef\]](#)
18. Jafari, H., Lista, A., Siekapen, M.M., Ghaffari-Bohlouli, P., Nie, L., Alimoradi, H., Shavandi, A. (2020). Fish collagen: Extraction, characterization, and applications for biomaterials engineering. *Polymers*, 12(10), 2230. [\[CrossRef\]](#)
19. Oslan, S.N.H., Li, C.X., Shapawi, R., Mokhtar, R.A.M., Noordin, W.N.M., Huda, N. (2022). Extraction and characterization of bioactive fish by-product collagen as promising for potential wound healing agent in pharmaceutical applications: Current trend and future perspective. *International Journal of Food Science*, 2022, 9437878. [\[CrossRef\]](#)
20. Rastian, Z., Putz, S., Wang, Y., Kumar, S., Fleissner F., Weidner T., Parekh, S.H. (2018). Type I collagen from jellyfish *catostylus mosaicus* for biomaterial applications. *ACS Biomaterials Science & Engineering*, 4(6), 2115-2125. [\[CrossRef\]](#)
21. Ahmed, R., Haq, M., Chun, B.S. (2019). Characterization of marine derived collagen extracted from the by-products of bigeye tuna (*Thunnus obesus*). *International Journal of Biological Macromolecules*, 135, 668-676. [\[CrossRef\]](#)
22. Sheng, Y., Wang, W.Y., Wu, M.F., Wang, Y.M., Zhu, W.Y., Chi, C.F., Wang, B. (2023). Eighteen novel bioactive peptides from monkfish (*Lophius litulon*) swim bladders: Production, identification, antioxidant activity, and stability. *Marine Drugs*, 21(3), 169. [\[CrossRef\]](#)
23. Cai, S.Y., Wang, Y.M., Zhao, Y.Q., Chi, C.F., Wang, B. (2019). Cytoprotective effect of antioxidant pentapeptides from the protein hydrolysate of swim bladders of miiuy croaker (*Miichthys miiuy*) against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-mediated human umbilical vein endothelial cell (HUVEC) injury. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(21), 5425. [\[CrossRef\]](#)

24. Zheng, J., Tian, X., Xu, B., Yuan, F., Gong, J., Yang, Z. (2020). Collagen peptides from swim bladders of giant croaker (*Nibea japonica*) and their protective effects against H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>-induced oxidative damage toward human umbilical vein endothelial cells. *Marine Drugs*, 18(8), 430. [CrossRef]
25. Zhao, Y.Q., Zeng, L., Yang, Z.S., Huang, F.F., Ding, G.F., Wang, B. (2016). Anti-fatigue effect by peptide fraction from protein hydrolysate of croceine croaker (*Pseudosciaena crocea*) Swim bladder through inhibiting the oxidative reactions including DNA damage. *Marine Drugs*, 14(12), 221. [CrossRef]
26. Singh, P., Benjakul, S., Maqsood, S., Kishimura, H. (2011). Isolation and characterisation of collagen extracted from the skin of striped catfish (*Pangasianodon hypophthalmus*). *Food Chemistry*, 124(1), 97-105. [CrossRef]
27. Zhu, J., Madhurapantula, R., Kalyanasundaram, A., Sabharwal, T., Antipova, O., Bishnoi, S., Orgel, J. (2020). Ultrastructural location and interactions of the immunoglobulin receptor binding sequence within fibrillar type I collagen. *International Journal of Molecular Sciences*, 21(11), 4166. [CrossRef]
28. Hou, C., Li, N., Liu, M., Chen, J., Elango, J., Rahman, S.U., Bao, B., Wu, W. (2022). Therapeutic effect of Nile tilapia type II collagen on rigidity in CD8<sup>+</sup> cells by alleviating inflammation and rheumatoid arthritis in rats by oral tolerance. *Polymers*, 14(7), 1284. [CrossRef]
29. Xu, R., Zheng, L., Su, G., Luo, D., Lai, C., Zhao, M. (2021). Protein solubility, secondary structure and microstructure changes in two types of undenatured type II collagen under different gastrointestinal digestion conditions. *Food Chemistry*, 343, 128555. [CrossRef]
30. Oliveira, V. de M., Assis, C.R.D., Costa, B. de A.M., Neri, R.C. de A., Monte, F.T.D., Freitas, H.M.S. da C.V., França, R.C.P., Santos, J.F., Bezerra, R. de S., Porto, A.L.F. (2021). Physical, biochemical, densitometric and spectroscopic techniques for characterization collagen from alternative sources: A review based on the sustainable valorization of aquatic by-products. *Journal of Molecular Structure*, 1224, 129023. [CrossRef]
31. Bello, A.E., Oesser, S. (2006). Collagen hydrolysate for the treatment of osteoarthritis and other joint disorders: A review of the literature. *Current Medical Research and Opinion*, 22(11), 2221-2232. [CrossRef]
32. Mukherjee, S., Sundarapandian, A., Ayyadurai, N., Shanmugam, G. (2023). Collagen mimicry with a short collagen model peptide. *Macromolecular Rapid Communications*, 45(4), 2300573. [CrossRef]
33. Fields, G.B., Prockop, D.J. (1996). Perspectives on the synthesis and application of triple-helical, collagen-model peptides. *Biopolymers*, 40(4), 345-357. [CrossRef]
34. Takahashi, S., Zhao, M., Eng, C. (1991). Isolation and characterization of insoluble collagen of dog hearts. *Protein Expression and Purification*, 2(4), 304-312. [CrossRef]
35. Park, K.S., Park, M.J., Cho, M.L., Kwok, S.K., Ju, J.H., Ko, H.J., Park, S.H., Kim, H.Y. (2009). Type II collagen oral tolerance; mechanism and role in collagen-induced arthritis and rheumatoid arthritis. *Modern Rheumatology*, 19(6), 581-589. [CrossRef]
36. Valcarcel, J., Fraguas, J., Hermida-Merino, C., Hermida-Merino, D., Piñeiro, M.M., Vázquez, J.A. (2021). Production and physicochemical characterization of gelatin and collagen hydrolysates from turbot skin waste generated by aquaculture activities. *Marine Drugs*, 19(9), 491. [CrossRef]
37. Nur Hanani, Z.A., Roos, Y.H., Kerry, J.P. (2014). Use and application of gelatin as potential biodegradable packaging materials for food products. *International Journal of Biological Macromolecules*, 71, 94-102. [CrossRef]
38. Sibilla, S., Godfrey, M., Brewer, S., Budh-Raja, A., Genovese, L. (2015). An overview of the beneficial effects of hydrolysed collagen as a nutraceutical on skin properties: Scientific background and clinical studies. *The Open Nutraceuticals Journal*, 8(1), 29-42. [CrossRef]
39. Khavkin, J., Ellis, D.A.F. (2011). Aging skin: Histology, physiology, and pathology. *Facial Plastic Surgery Clinics of North America*, 19(2), 229-234. [CrossRef]
40. Sparavigna, A. (2020). Role of the extracellular matrix in skin aging and dedicated treatment-State of the art. *Plastic and Aesthetic Research*, 2020. [CrossRef]
41. Krutmann, J., Bouloc, A., Sore, G., Bernard, B. A., Passeron, T. (2017). The skin aging exposome. *Journal of Dermatological Science*, 85(3), 152-161. [CrossRef]
42. Campos, L.D., Santos Junior, V.A., Pimentel, J.D., Carregã, G.L.F., Cazarin, C.B.B. (2023). Collagen supplementation in skin and orthopedic diseases: A review of the literature. *Heliyon*, 9(4), e14961. [CrossRef]
43. Harvard edu web site. (2021). Erişim adresi <https://www.hsph.harvard.edu/nutritionsource/collagen/>. Erişim tarihi: 20.05.2021.
44. Lima, L., Quintal, T., Soares, T., Ribeiro, C., Silva, L., Lima, E., Vieira, L., Barbosa, A. (2022). Evidence on the biomodulatory potential of oral collagen peptide supplementation for skin aging: Composition,



- mechanism of action, bioavailability, efficacy and toxicity. *Acta Farmacêutica Portuguesa*, 82-96.
45. Kudayer, A., Alwan, N., Sawad, A. (2020). A chronic toxicity study of oral administration of collagen- $\alpha$ ® supplement using pregnant rabbits. *Indian Journal of Forensic Medicine and Toxicology*. 14. 930-935.
  46. Yamamoto, K., Igawa, K., Sugimoto, K., Yoshizawa, Y., Yanagiguchi, K., Ikeda, T., Yamada, S., Hayashi, Y. (2014). Biological safety of fish (tilapia) collagen. *BioMed Research International*, 2014, 630757. [\[CrossRef\]](#)
  47. Jabbari, M., Barati, M., Khodaei, M., Babashahi, M., Kalhori, A., Tahmassian, A. H., Mosharkesh, E., Arzhang, P., Eini-Zinab, H. (2022). Is collagen supplementation friend or foe in rheumatoid arthritis and osteoarthritis? A comprehensive systematic review. *International Journal of Rheumatic Diseases*, 25(9), 973-981. [\[CrossRef\]](#)
  48. Kim, J., Lee, S.G., Lee, J., Choi, S., Suk, J., Lee, J.H., Yang, J.H., Yang, J.S., Kim, J. (2022). Oral supplementation of low-molecular-weight collagen peptides reduces skin wrinkles and improves biophysical properties of skin: A randomized, double-blinded, placebo-controlled study. *Journal of Medicinal Food*, 25(12), 1146-1154. [\[CrossRef\]](#)
  49. Nishikimi, A., Koyama, Y.I., Ishihara, S., Kobayashi, S., Tometsuka, C., Kusubata, M., Kuwaba, K., Hayashida, O., Hattori, S., Katagiri, K. (2018). Collagen-derived peptides modulate CD4<sup>+</sup> T-cell differentiation and suppress allergic responses in mice. *Immunity, Inflammation and Disease*, 6(2), 245-255. [\[CrossRef\]](#)
  50. Kuzan, A., Smulczyńska-Demel, A., Chwiłkowska, A., Saczko, J., Frydrychowski, A., Dominiak, M. (2015). An estimation of the biological properties of fish collagen in an experimental *in vitro* study. *Advances in Clinical and Experimental Medicine: Official Organ Wroclaw Medical University*, 24(3), 385-392. [\[CrossRef\]](#)
  51. Seo, H.S., Kim, J.H., Kim, S.H., Park, M.K., Seong, N.W., Kang, G.H., Kim, J.S., Kim, S.H., Kim, J.C., Moon, C. (2023). Toxicity of a 90-day repeated oral dose of a collagen peptide derived from skate (*Raja kenojei*) skin: A rat model study. *Toxicological Research*, 39(3), 383-398. [\[CrossRef\]](#)