

**StES** 2020  
STUDENTS ENCOUNTERING SCIENCE

**ZBORNİK RADOVA**  
**Medicinske i zdravstvene nauke**

ISSN 2637-1952 (Print)  
ISSN 2637-191X (Online)

13. Naučno-stručni skup  
**Studenti u susret nauci – StES 2020**

**ZBORNIK RADOVA**

**Medicinske i zdravstvene nauke**

---

13<sup>th</sup> scientific conference  
**Students encountering science – StES 2020**

**PROCEEDINGS**

**Medical and Health Sciences**

Banja Luka  
2020.

Izdavači:  
Univerzitet u Banjoj Luci  
Studentski parlament Univerziteta u Banjoj Luci

Za izdavača:  
prof. dr Goran Latinović  
Angelina Dulić

Urednici:  
Jelena Zrnić, Dajana Duka, Stefan Kremenović

Lektor za srpski jezik:  
Aleksandra Savić

Lektor za engleski jezik:  
Milica Guzijan

Štampa:  
Mikro print s.p. Banja Luka

Tiraž:  
60

Naučni odbor:  
Prof. dr Goran Latinović, prof. dr Zoran Vujković,  
prof. dr Igor Milinković, prof. dr Vladimir Risojević,  
prof. dr Duško Jojić, prof. dr Željko Vaško  
doc. dr Siniša Lakić

Recenzenti:  
Prof. dr Ranko Škrbić, prof. dr Nenad Ponorac, prof. dr Miroslav Petković, prof. dr Zoran Vujković,  
prof. dr Ljiljana Tadić Latinović, prof. dr Lana Nežić, prof. dr Goran Spasojević, prof. dr Olivera Dolić,  
prof. dr Sandra Hotić Lazarević, prof. dr Jelica Predojević, prof. dr Igor Sladojević, prof. dr Maja Travar,  
prof. dr Svjetlana Stoisavljević Šatara, prof. dr Aleksandra Đeri, prof. dr Valentina Veselinović,  
prof. dr Janja Bojanić, prof. dr Mirjana Gnjatić, prof. dr Branislav Gašić, prof. dr Duško Vulić,  
prof. dr Milka Mavija, prof. dr Vesna Ljubojević, prof. dr Aleksandra Salapura,  
doc. dr Irena Kasagić Vujanović, doc. dr Milena Brkić, doc. dr Bojana Carić Radošević,  
doc. dr Gordana Guzijan, doc. dr Dragica Draganović, doc. dr Žarko Gagić, doc. dr Tatjana Nožica Radulović,  
doc. dr Slavko Manojlović, doc. dr Đuka Ninković Baroš, doc. dr Stela Stojisavljević, doc. dr Biljana Tubić,  
doc. dr Vanda Marković Peković, doc. dr Relja Suručić, viši asist. Anđelka Račić, viši asist. Biljana Gatarić,  
viši asist. Nebojša Mandić Kovačević, viši asist. Nataša Bubić Pajdić

## RADOVI:

VEDRANA GOLIC, Maja Glušić, NEŽELJENE REAKCIJE KOD DOBROVOLJNIH DAVALACA CELE KRVI U VOJVODINI	7
ANKA CVETANOVIĆ, Katarina Ubavkić, OPTIMIZACIJA USLOVA ZA RAZDVAJANJE TOPIKALNIH STEROIDA U RP-HPLC SISTEMU	15
MAJA GLUŠIĆ, Vedrana Golić, OTKRIVANJE ANTIERITROCITNIH ANTITELA I UTVRDŽIVANJE NJIHOVE SPECIFIČNOSTI U TRUDNOĆI	31
MAGDALENA PANTIĆ, PRIMENA KONTINUIRANOG PASIVNOG POKRETA U REHABILITACIJI KONTRAKTURA ZGLOBA LAKTA NAKON PRELOMA U DEČIJEM UZRASTU-PRIKAZ SLUČAJA	39
MILICA STANIĆ, Emina Strangar, PROCENA POSTURALNOG STATUSA ODBOJKAŠICA RAZLIČITIH STAROSNIH GRUPA	45
STEFAN KREMENOVIĆ, Dajana Duka, Bojana Kekerović, Jelena Blagojević, PROCJENA TRANSPORTNIH KARAKTERISTIKA PERITONEUMA KOD PACIJENATA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI	57
MILICA JOVETIĆ, ISPITIVANJE UTICAJA SUPERDEZINTEGRATORA NA FARMACEUTSKO-TEHNOLOŠKA SVOJSTVA KOMPRIMATA SA VISOKIM UDELOM IBUPROFENA	63
VLADIMIR IŠARETOVIĆ, MORFOMETRIJSKA ANALIZA MEĐUKAPAČNOG OTVORA	81
ZORICA DELIĆ, Stefan Janičić ZASTUPLJENOST DVANAEST ONKOGENIH TIPOVA HUMANOG PAPILOMA VIRUSA U POPULACIJI ŽENA JUŽNOBAČKOG OKRUGA	87

## SAŽECI:

KANITA MUHAMEDAGIĆ, Irma Mureškić, Božana Jevđenić, Nataša Bubić Pajić, Biljana Gatarić, UPOREDNO ISPITIVANJE BRZINE RASTVARANJA METFORMINA IZ TABLETA SA TRENUTNIM OSLOBAĐANJEM	99
ISIDORA MITROVIĆ, Adelina Rašiti, Želimir Todorović, ANALIZA SPECIFIČNOSTI ALERGENA I PRIMENJENIH DIJAGNOSTIČKIH TESTOVA ISPITANIKA SA ALERGIJSKIM RINITISOM DELA POPULACIJE KOSOVA I METOHIJE I NEMAČKE POKRAJINE SCHLESWIG-HOLSTEIN	101
ADELINA RAŠITI, Isidora Mitrović, Želimir Todorović, SVEST, ZNANJE I NAVIKE STUDENATA PRIŠTINSKOG UNIVERZITETA RELEVANTNE ZA REPRODUKTIVNO ZDRAVLJE	103
ALEKSANDAR DOŠLJAK, FAKTORI RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI MEĐU STUDENTIMA UNIVERZITETA U PRIŠTINI	105
NEMANJA TRAJKOVIĆ, Kristina Ilić, Nemanja Kitić, ISPITIVANJE EFEKATA EKSTRAKTA STABLA MORAČA (FOENICULUM VULLGARE MILLER) NA SPONTANE KONTRAKCIJE ILEUMA PACOVA	107
NOVAK RISTOVIĆ, Slobodanka Zogović, Eldan Sadiki, MERENJE DEBLJINE ROŽNJACE PRE I POSLE OPERACIJE KATARAKTE	109
SLOBODANKA ZOGOVIĆ, Mila Zogović, Novak Ristović, HISTOLOŠKI GRADUS SOLARNE ELASTOZE U KORELACIJI SA ŽIVOTNIM DOBOM	111

ŽELIMIR TODOROVIĆ, Danijela Vićentijević, MOGUĆNOST LEČENJA PRELOMA DONJEG OKRAJKA TIBIJE SPOLJAŠNJIIM FIKSATOROM	113
STEFAN DAŠIĆ, Aleksandra Dašić, Slađan Trajković, MOGUĆNOSTI LEČENJA PRELOMA DIJAFIZE FEMURA METODAMA ŠKOLE MITKOVIĆ	115
STEFAN JANIČIĆ, ZORICA DELIĆ, MORFOLOŠKE PROMENE NA ZIDU AORTE KOD PACIJENATAOPERISANIH U INSTITUTU ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI VOJVODINE	117
BOŽANA JEVĐENIĆ, Irma Mureškić, Kanita Muhamedagić, Anđelka Račić, Biljana Gatarić, PRILAGOĐAVANJE DOZE PROPRANOLOLA: POREĐENJE RAZLIČITIH METODA PODJELE TABLETA	119
IVANA MINAKOVIĆ, PROCENA RIZIKA ZA NASTANAK VELIKIH PRELOMA I PRELOMA KUKA MEĐU PACIJENTKINJAMA KOJI KORISTE GLUKOKORTIKOIDNU TERAPIJU	121
TIJANA STANOJKOVIĆ, Milijana Miljković, Nemanja Rančić, UTICAJ POLA NA FARMAKOKINETIČKE PARAMETRE ITRAKONAZOLA KOD ZDRAVIH DOBROVOLJACA	123
NIKOLINA POPADIĆ, VAĐENJE ZUBA VESTIBULARNOM TEHNIKOM I STANDARDNOM TEHNIKOM ANESTEZIJE	125

# **RADOVI**





## NEŽELJENE REAKCIJE KOD DOBROVOLJNIH DAVALACA CELE KRVI U VOJVODINI

Autori: VEDRANA GOLIĆ, Maja Glušić

e-mail: golicvedrana@gmail.com

Mentor: Doc. dr Jasmina Grujić, asistent prim. dr sc. med. Nevenka Bujandrić

Zavod za transfuziju krvi Vojvodine

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

**Uvod:** Osoblje transfuzioloških ustanova mora biti edukovano i obučeno da prepozna i zbrine davaoce krvi koji pre, u toku ili nakon davanja cele krvi imaju neželjene reakcije. Incidencija neželjenih reakcija iznosi oko 1%.

**Cilj:** Utvrditi broj i težinu neželjenih reakcija koje su se javile kod davalaca krvi Vojvodine u periodu od 1. 1 do 31. 12. 2018, analizirati deo procesa davanja krvi u kome su se reakcije javile i profil davaoca kod koga su prepoznate.

**Materijal i metode:** Retrospektivna studija analizirala je zapise o neželjenim reakcijama kod davalaca cele krvi u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine. Iz informacionog sistema Zavoda dobijeni su demografski podaci o davaocima. Podaci su analizirani prema težini neželjenih reakcija (slabe, srednje teške, teške).

**Rezultati:** Tokom perioda studije bilo je 37 700 donacija krvi. Pri 491 (1,3%) donaciji je došlo do neželjene reakcije kod davalaca. Incidencija je bila 2 na 100 donacija. Davaoci koji su doživeli neželjene događaje: imali su  $26,0 \pm 6,8$  godina života; muškarci su činili 65,6%, a žene 34,4% ispitanika, dok je prvi put davalo krv 386 (78,7%). Kod 393 (80%) davalaca javila se vazovagalna reakcija, 123 (25%) je imalo mučninu, 59 (12%) je imalo sinkopu, 30 (6%) davalaca je razvilo hiperventilaciju, 10 (2%) je imalo hematom. Gubitak svesti, zastoj srca i konvulzije nisu se javili ni kod jednog davaoca. Kod višestrukih davalaca, neželjeni efekti su se značajno manje javljali ( $p < 0,05$ ).

**Zaključak:** Pratiti i adekvatno reagovati na neželjene reakcije kod davalaca krvi bitno je kako zbog rizika po zdravlje davalaca (obolevanja i onesposobljavanja), tako i zbog štetnih efekata na motivaciju davalaca i njihovo zadržavanje.

**Ključne reči:** Davaoci krvi; nesvestica; mučnina; povraćanje; hematom.

## UVOD

Kontinuirano, blagovremeno i efikasno snabdevanje zdravstvenih ustanova i bolesnika bezbednom krvlju i krvnim produktima ima važnu ulogu u funkcionisanju zdravstvenog sistema svake zemlje [1].

Davanje krvi je socijalni i humanitarni čin koji podleže zakonskoj regulativi kako bi se osigurala bezbednost, kako za primaoca krvi tako i za davaoca krvi. Osnovna načela davalacstva su dobrovoljnost, besplatnost i anonimnost [2].

Davalac krvi je obavezan da iskreno i tačno popuni upitnik sa pitanjima koja se odnose na ranije bolesti, trenutno zdravstveno stanje i rizične oblike ponašanja. Takođe, podleže pregledu koji uključuje određivanje vrednosti hemoglobina, pritiska i pulsa, kao i auskultatorni pregled srca i pluća. Davalac može biti svaka odrasla, zdrava osoba sa frekvencijom pulsa između 50–100 / min, težinom iznad 50 kg, krvnim pritiskom koji nije viši od 180/100 mm Hg ili niži od 100/60 mm Hg, vrednostima hemoglobina koje nisu niže od 135 g/l za muškarce i 125 g/l za žene [3]. Na izbor davalaca krvi nema uticaja pol, religija, seksualno opredeljenje, politička i verska pripadnost, društveni status i slično [4]. Zakonom su definisani i razlozi za privremeno odlaganje davanja krvi ili trajnu zabranu davanja krvi [3].

Nakon selekcije i pregleda davaoca, krv za transfuziju se uzima iz vena kubitalne regije u jednokratnu namensku kesu od plastike koja sadrži sterilni i aprotogeni antikoagulans i aditive. Uzima se 450 ml krvi sa 60 ml antikoagulansa. Količina darovane krvi predstavlja oko 10% ukupne rezerve, tako da davanje krvi ne može da ugrozi zdravlje niti umanjiti sposobnost za normalne životne aktivnosti davaoca. Organizam za 48 sati nadoknadi plazmu, za par sati leukocite, za 3–5 dana trombocite, za 4 nedelje eritrocite, a za oko 8 nedelja i sadržaj gvožđa u eritrocitima [1].

Pored jedinice krvi, davaocu se uzima i uzorak krvi koji se testira na prisustvo markera infekcija koje se mogu preneti putem krvi, a koje je predložila Svetska zdravstvena organizacija. Tako se, u cilju zaštite primalaca transfuzije, svaka jedinica krvi obavezno testira na markere hepatitisa B, hepatitisa C, sifilisa i HIV infekcije [1, 2].

Uzeta jedinica krvi je pre svega izvorni materijal za pripremu krvnih produkata, ali se može koristiti i kao



cela krv u slučaju akutnog masivnog krvarenja – hemoragijskog šoka [1].

I pored činjenice da je davanje krvi bezbedno i jednostavno za većinu ljudi, kod nekih davalaca se javljaju neželjene reakcije tokom ili posle procedure davanja krvi [4, 5, 6, 15]. Zakon o transfuzijskoj delatnosti dao je osnovne definicije koje se odnose na pojmove hemovigilanca, ozbiljni neželjeni događaj i ozbiljna neželjena reakcija. Hemovigilanca predstavlja niz organizovanih postupaka nadzora u vezi sa ozbiljnim neželjenim događajima i reakcijama kod davalaca ili primalaca krvi i komponenata krvi, kao i postupak epidemiološkog praćenja davalaca krvi. Ozbiljnom neželjenom reakcijom se smatra svaka neočekivana reakcija kod davaoca ili primaoca krvi u vezi sa prikupljanjem ili transfuzijom krvi i komponenata krvi koja dovodi do smrti, životne ugroženosti, onesposobljenosti, hospitalizacije ili produžetka hospitalizacije [2].

Pojava neželjene reakcije dovodi do smanjenja želje davaoca za ponovnim davanjem krvi, pa transfuziološki centri, u cilju povećanja broja višestrukih davalaca i njihovog zadržavanja, nastoje da smanje pojavu komplikacija [4, 6, 7, 15]. Procenjuje se da je procenat komplikacija kod donacija cele krvi oko 1% [6].

Komplikacije se mogu javiti kako pri prvom davanju krvi kod novih davalaca tako i pri ponovljenom davanju kod višestrukih davalaca krvi. Procenjuje se da su višestruki davaoci u manjem riziku od pojave neželjenih reakcija u odnosu na nove davaoce. Oko 50% novih davalaca kasnije ponovo daju krv, od toga njih 23 do 36% se vrati u roku od 12 meseci [8].

Komplikacije povezane sa davanjem cele krvi klasifikuju se prema tipu nastanka na lokalne (nastale na mestu uboda) i sistemske (uglavnom vazovagalna reakcija) [6]. Neželjene reakcije se po težini dele na: blage (kolaps vene, slab protok kroz venu, slabost i nesvestica), umerene (mučnina i preznojavanje) i teške (kolaps) [9].

Najčešća neželjena reakcija je vazovagalna reakcija ili vazovagalna sinkopa. Ona može biti podstaknuta nekim fizičkim faktorima (npr. ustajanje nakon gubitka 500 ml krvi) ili psihološkim faktorima (stres, strah, bol), uključujući i nedostatak sna, dehidraciju, hipovolemiju i glad [4, 10, 11]. Tokom vazovagalne reakcije, kod davaoca dolazi do pada krvnog pritiska sa sledstvenim smanjenjem moždane perfuzije, što rezultuje presinkopalnim simptomima (vrtoglavica, umor, omaglice u vidu, slabljenje sluha, mučnina i/ili povraćanje) ili sinkopom (gubitak svesti), koja može biti praćena blagim napadima i/ili inkontinencijom. Simptomi praćeni nelagodnošću mogu potrajati nekoliko sati ili ako je davalac gubio svest, dovesti do povrede glave i preloma [4].

Doprinosni faktori povezani sa neželjenim reakcijama takođe su dobro poznati: pol (žene), starost davaoca (mladi), donorski status (novi u odnosu na višestruke davaoce) i procenjeni volumen krvi (manje od 3500 ml) [6, 7, 9, 12, 13]. Malo je dokaza o uticaju drugih etioloških faktora poput anksioznosti, hipotenzije, menstrualnog statusa kod žena, vremenu poslednjeg obroka pre davanja krvi i dr. [10]. Još se ispituje mogući uticaj krvnog pritiska davaoca na pojavu neželjenih reakcija tokom davalatstva. U Srbiji postoji ustaljena praksa po kojoj se meri krvni pritisak dok Vodič za selekciju davalaca krvi SZO ne daje preporuku za merenje krvnog pritiska pre procedure. Ako se i koristi kao kriterijum, sistolni krvni pritisak bi trebalo da bude 100–140 mmHg, a dijastolni 60–90 mmHg [13].

## CILJ RADA

Cilj rada bio je da:

1. Utvrdimo incidenciju i tip nastanka neželjenih reakcija kod dobrovoljnih davalaca cele krvi u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine, radi preduzimanja mera za njihovo sprečavanje,
2. Analiziramo deo procesa davanja krvi u kome su se javile neželjene reakcije,
3. Utvrdimo profil dobrovoljnih davalaca krvi kod kojih su prepoznate neželjene reakcije.

Prilikom izrade rada postavili smo sledeće hipoteze:

- HIPOTEZA 1: Neželjene reakcije se javljaju kod malog broja davalaca, sa najvećom učestalošću vazovagalne reakcije.
- HIPOTEZA 2: Neželjene reakcije se najčešće javljaju neposredno po završetku procedure davanja krvi.
- HIPOTEZA 3: Neželjene reakcije se sa većom učestalošću javljaju kod mladih osoba koje po prvi put daruju krv i kod osoba ženskog pola.

## MATERIJAL I METODE

Pojava neželjenih reakcija kod davalaca cele krvi u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine i na terenima u Vojvodini retrospektivno je analizirana u periodu od 1. januara 2018. do 31. decembra 2018. godine.

Prema donorskom statusu, davaoci cele krvi podeljeni su u dve kategorije: novi i višestruki davaoci. Podaci o donorskom statusu davaoca i demografski podaci (godine života, pol, broj davanja krvi, mesto stanovanja) dobijeni su iz informacionog sistema Zavoda za transfuziju krvi Vojvodine u Novom Sadu.

Sve evidentirane neželjene reakcije kod davalaca krvi klasifikovane su:

1. U odnosu na vreme nastanka:
  - pre početka davanja krvi,

- u toku davanja krvi,
- nakon davanja krvi.

## 2. Prema tipu nastanka:

### A. Lokalne reakcije nastale usled problema vezanih za venski pristup

- hematomi nastali ekstravazacijom iz vena usled nepravilnog postavljanja igle tokom venepunkcije
- bol, hiperemija i otok na mestu punkcije
- lokalni flebitis i tromboflebitis

### B. Sistemske reakcije

- bledilo, znojenje, vrtoglavica, gastrointestinalni poremećaji, mučnina, hipotenzija, bradikardija i dr.

## 3. Prema težini:

- blage (kolaps vene, slab protok kroz venu, trnjenje usana, slabost i nesvestica),
- umerene (mučnina i preznojavanje),
- teške (kolaps).

Kao uzroci vazovagalne reakcije označeni su:

- strah od uboda u prst radi određivanja hemoglobina,
- osećaj bola tokom venepunkcije,
- neprijatnost kada davalac vidi sopstvenu krv,
- neprijatnost kada davalac vidi kako se drugi davalac ne oseća dobro,
- uznemirenost i napetost davalaca vezana za čin donacije, itd.

Podaci su analizirani i obrađeni metodama deskriptivne statistike u softver programu *Minitab 16*. Od osnovnih deskriptivnih statističkih parametara, korišćene su: aritmetička sredina, standardna devijacija i medijana. Za procenu statističke značajnosti dobijenih rezultata korišćena je ANOVA sa nivoom značajnosti manjim od 0,05. Dobijeni rezultati su prikazani tabelarno i grafički.

## REZULTATI

### *Davaoci krvi*

Tokom posmatranog perioda analizirano je 37.770 donacija u kojima je učestvovalo 20.983 dobrovoljna davaoca cele krvi.

Među davaocima krvi bilo je 15.793 (75,27%) muškaraca i 5.190 (24,73%) žena (odnos muškaraca/žena bio je 3 : 1).

Među davaocima bilo je 35.176 (93,13%) višestrukih davalaca krvi i 2.594 (6,87%) novih davalaca krvi.

Minimalna i maksimalna starosna dob davalaca krvi bila je u skladu sa zakonskom odrednicom (minimalna 18 godina, maksimalna 65 godina). Srednja starost muškaraca bila je 48 godina, a žena 42 godine.

### *Davaoci krvi sa neželjenim reakcijama*

Tokom perioda studije, prikupljeno je 37.770 jedinica krvi, pri čemu je tokom 491 (1,3%) donacije došlo do neželjene reakcije kod davalaca krvi. Incidencija je bila 13 na 1000 donacija.

Davaoci krvi koji su imali neželjene reakcije:

- imali su  $26,0 \pm 6,8$  godina života;
- muškaraca je bilo 322 (65,6%), a žena 169 (34,4%);
- prvi put je davalo krv 386 (78,7%) davalaca, a više puta 105 (21,3%). Odnos novih/višestrukih davalaca krvi bio je 4 : 1;
- prosečan broj davanja krvi bio je 7 (rang od 1 do 35);
- iz gradskih sredina ih je bilo 415 (84,5%), a iz seoskih 76 (15,5%).

Pojava neželjenih reakcija kod 322 / 15.793 muškaraca u odnosu na 169 / 5.190 žena analizirana je Hi-kvadrat testom, koji je iznosio 24.803 sa 1 stepenom slobode ( $p < 0.0001$ ) i pokazao ekstremnu statističku značajnost razlike.

Pojava neželjenih reakcija kod 386 / 2.594 novih davalaca krvi u odnosu na 105 / 35.176 kod višestrukih davalaca krvi analizirana je Hi-kvadrat testom koji je iznosio 3992.251 sa 1 stepenom slobode ( $p < 0.0001$ ) i pokazao ekstremnu statističku značajnost razlike.

## 1. Pojava neželjenih reakcija kod davalaca krvi u odnosu na vreme nastanka

U odnosu na vreme pojave neželjene reakcije (Tabela 1), uočeno je:

- 34 neželjene reakcije pre početka davanja krvi (6,9% slučajeva),
- 291 neželjena reakcija za vreme davanja krvi (59,3% slučajeva),
- 166 neželjenih reakcija nakon davanja krvi (33,8% slučajeva).

**Tabela 1.** Vreme pojave neželjenih reakcija kod novih/višestrukih davalaca krvi

Vreme pojave neželjene reakcije	Davalac krvi		
	Prvi put	Višestruki	Ukupno (%)
Pre početka davanja krvi	32	2	34 (6,9%)
Za vreme davanja krvi	235	56	291 (59,3%)
Nakon davanja krvi	119	47	166 (33,8%)
Ukupno	386	105	491 (100%)

Prema konvencionalnim kriterijumima, T-testom nije utvrđena statistički značajna razlika ( $p=0.1691$ ) među dobijenim podacima o pojavi neželjenih reakcija kod novih i višestrukih davalaca krvi u odnosu na vreme pojave reakcije (pre, za vreme i nakon početka davanja krvi).

## 2. Pojava neželjenih reakcija kod davalaca krvi u odnosu na tip nastanka

Odnos lokalnih (19) / sistemskih (472) neželjenih reakcija bio je 1/25.

Utvrđena je pojava lokalnih reakcija, nastalih usled problema vezanih za venski pristup, kod 19/491 (3,87%) davalaca:

- 10 (2,04%) hematoma usled nepravilnog postavljanja igle tokom venepunkcije
- 5 (1,02%) pojava bola, hiperemije i otoka na mestu punkcije
- 4 (0,81%) lokalna flebitisa i tromboflebitisa
- Sistemske reakcije je imalo 472/491 (96,13%) davalaca:
- vazovagalnu reakciju je imalo 393 (80,04%),
- mučninu 123 (25,05%),
- sinkopu 59 (12,02%),
- hiperventilaciju 30 (6,11%),

Zastoj srca i konvulzije nije imao nijedan davalac.

Vazovagalna reakcija, mučnina i sinkopa su bile češće kod davalaca krvi mlađih od 30 godina i težine manje od 60 kg ( $p<0,005$ ).

Pojava lokalnih i sistemskih neželjenih reakcija kod dobrovoljnih davalaca krvi u odnosu na njihov donorski status prikazana je u Tabeli 2.

**Tabela 2.** Tip neželjenih reakcija kod novih/višestrukih davalaca krvi

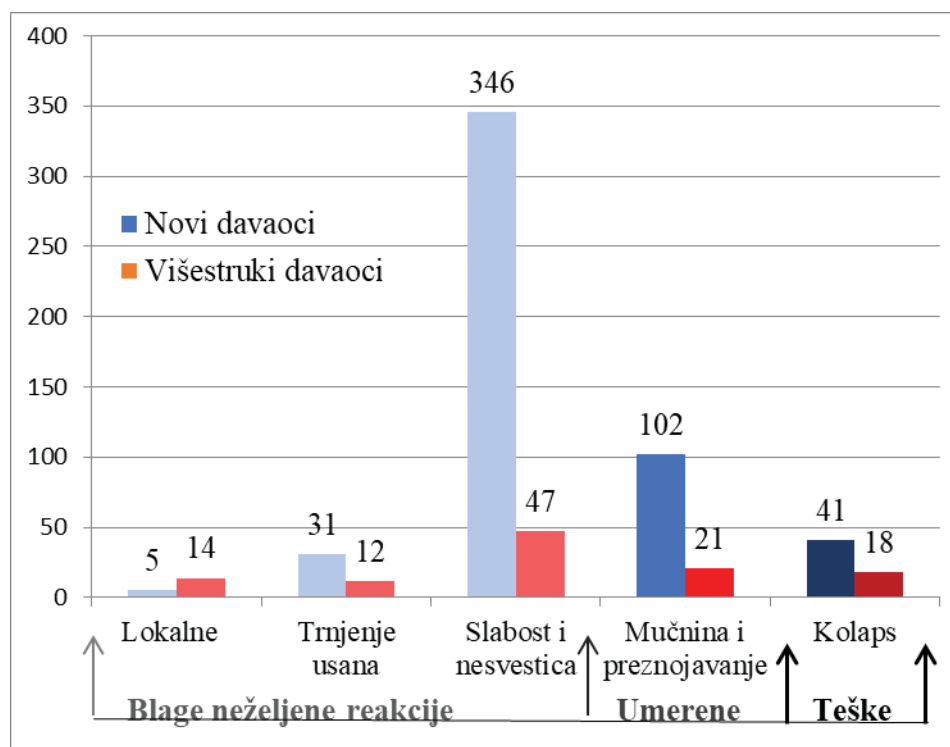
Tip neželjene reakcije		Davalac krvi		
		Prvi put	Višestruki	Ukupno (%)
Lokalne – udružene sa venepunkcijom	Hematom	2	8	10 (2,04%)
	Bol, hiperemija i otok na mestu punkcije	1	4	5 (1,02%)
	Lokalni flebitis i tromboflebitis	1	3	4 (0,81%)
Sistemske	Vazovagalna reakcija	150	243	393 (80,04%)
	Mučnina	59	64	123 (25,05%)
	Sinkopa	25	34	59 (12,02%)
	Hiperventilacija	14	16	30 (6,11%)

Lokalne i sistemske neželjene reakcije su se češće javljale pri ponovljenim davanjima krvi ( $p < 0,05$ ).

### 3. Pojava neželjenih reakcija kod davalaca krvi u odnosu na težinu

- Blage reakcije lokalnog tipa (kolaps vene, slab protok kroz venu) je imalo 19 (3,87%) davalaca krvi, trnjenje usana 43 (8,75%), slabost i nesvesticu 393 (80,04%),
- Umerene reakcije (mučnina i preznojavanje) javile su se kod 123 (25,05%) davaoca,
- Teške neželjene reakcije (kolaps) doživelo je 59 (12,02%) davalaca krvi.

Većina neželjenih reakcija koje se jave kod davalaca krvi su blage do umerene težine ( $p < 0,05$ ) (Grafikon 1).



Grafikon 1. Težina neželjenih reakcija kod novih/višestrukih davalaca

## DISKUSIJA

Studija je utvrdila da su najčešće neželjene reakcije kod davalaca cele krvi u Vojvodini vazovagalna reakcija, mučnina i sinkopa, blage do umerene težine. Neželjene reakcije su češće bile prisutne kod davalaca muškog pola, prosečne starosti oko 26 godina, koji su prvi put davali krv. Reakcije su najčešće nastajale za vreme davanja krvi, a davaoci su se oporavljali u roku 10–30 minuta.

Pojava neželjenih reakcija pri donaciji cele krvi nije neuobičajena. Njihova incidencija zavisi od mnogo čini-laca, pre svega od kvaliteta pripreme davalaca za davanje krvi i njihovog opšteg stanja (umor, neispavanost, glad) u vreme davanja krvi [4]. Prema publikovanim podacima, incidencija svih neželjenih reakcija kod donacija cele krvi iznosi oko 1% [6]. U našoj populaciji davalaca cele krvi, incidencija neželjenih reakcija iznosila je 1,3%. Ovaj rezultat sličan je rezultatima istraživanja sprovedenog 2014. godine na prostoru Holandije, koje je utvrdilo učesta-lost neželjenih reakcija od 0,76% [7].

Osooblje transfuzioloških ustanova edukovano je i obučeno da prepozna i zbrine davaoce krvi koji pre, u toku ili nakon davanja cele krvi imaju neželjene reakcije. Simptomi koji se mogu javiti kreću se od blage vazovagalne reakcije, mučnine, povraćanja i hiperventilacije do hematoma, inkontinencije, povrede živaca, pada pulsa i arterij-skog pritiska pa sve do gubitka svesti, zastoja srca i konvulzija. Terapijska intervencija u slučaju neželjene reakcije kod davaoca krvi mora biti brza ili se, u suprotnom, može desiti da klinička slika, tipična za vazovagalnu reakciju, preraste u sinkopu različitog intenziteta koja se može komplikovati tonično-kloničnim mišićnim spazmom, povra-ćanjem, gubitkom kontrole sfinktera [1].

Vazovagalna reakcija je bila i najučestaliji tip neželjene reakcije koja se javljala u našoj populaciji davalaca cele krvi sa učešćem od 80% u odnosu na sve registrovane neželjene reakcije. Slične rezultate dobile su i studije sprovedene u Francuskoj (90%) i Indiji (83,3%) [5, 14].

Na osnovu dobijenih rezultata prihvatamo početno postavljenu hipotezu broj 1 i zaključujemo da se neželjene reakcije javljaju kod malog broja davalaca sa najvećom učestalošću vazovagalne reakcije.

Tokom studije utvrđeno je da se najveći procenat svih neželjenih reakcija, prvenstveno vazovagalne reakcije, javio za vreme davanja krvi. Analizom vremena pojave neželjenih reakcija u procesu davanja krvi bavile su se i druge studije koje su istraživale ovu temu. Jedna od njih je studija sprovedena u sedamnaest centara za prikupljanje krvi na prostoru Francuske, koja je registrovala značajno više neželjenih reakcija za vreme davanja krvi (15 centara) u odnosu na vreme nakon davanja krvi (2 centra). Centri u kojima se veći procenat neželjenih reakcija javio nakon davanja krvi nalazili su se u prekomorskim delovima Francuske. Ovakva heterogena distribucija objašnjena je činjenicom da prekomorske delove Francuske naseljava pretežno afričko življe, a dokazano je da su davaoci sa prostora afričkog i američkog kontinenta u manjem riziku od razvoja vazovagalne reakcije [12]. Druga studija, sprovedena na istom prostoru, potvrdila je da su se neželjene reakcije u 90% slučajeva javile za vreme davanja krvi [14]. Studija italijanskih autora objavljena 2019. godine takođe navodi veću učestalost neželjenih reakcija za vreme davanja krvi (72,1%) u odnosu na vreme posle davanja krvi (27,9%) [13]. Nešto drugačije rezultate nalazimo u studiji sprovedenoj tokom 2016. godine na prostoru Indije koja je utvrdila veću učestalost odloženih (10,3%) u odnosu na neželjene reakcije za vreme davanja krvi (1,6%). Autori studije kao ograničavajući faktor studije navode činjenicu da su podaci o neželjenim reakcijama prikupljeni putem telefonskog razgovora sa davaocima krvi tri nedelje nakon davanja krvi. Posledica ovog vida prikupljanja podataka bila je da su se tokom telefonskog intervjua svega tri, od 15 davalaca sa registrovanom vazovagalnom reakcijom za vreme davanja krvi, prisetila tog događaja. Tako je nesvesno odbijanje davalaca da se sete neželjenog događaja označeno kao mogući uzrok manjeg broja prijavljenih neželjenih reakcija tokom davanja krvi u ovoj studiji [5].

U skladu sa dobijenim rezultatima istraživanja, koji se metodološki mogu smatrati validnim, odbacujemo početno postavljenu hipotezu broj 2, te zaključujemo da se neželjene reakcije kod davalaca cele krvi u Vojvodini uglavnom javljaju za vreme procedure davanja krvi.

Analizirajući profil davalaca krvi kod kojih su registrovane neželjene reakcije, a prvenstveno vazovagalna reakcija, naša studija je opisala muškog davaoca, mlađeg od 30 godina, koji po prvi put daje krv, kao davaoca krvi podložnijeg nastanku neželjenih reakcija. Slične rezultate nalazimo i u drugim svetskim studijama. Tako francuska studija publikovana 2016. godine povezuje prvo davanje krvi i životno doba između 18 i 24 godine sa većom učestalošću neželjenih reakcija za vreme davanja krvi, dok stariju životnu dob i veću telesnu masu davaoca krvi navodi kao protektivne faktore [12]. Stariju životnu dob kao protektivni faktor navodi i jedna italijanska studija, koja je pokazala da je prosečna starost davalaca u studiji koji su imali neželjene reakcije bila 35 godina [13]. Ređa pojava neželjenih reakcija kod starijih davalaca objašnjava se manjom osetljivošću baroreceptora na promene pulsa i krvnog pritiska kod starijih ljudi. Veća osetljivost baroreceptora kod mladih ljudi sa aktivacijom baroreceptora pri visokim vrednostima pulsa ili krvnog pritiska dovodi, posredstvom dejstva *n. vagus*-a, do bradikardije i hipotenzije. U slučaju novih davalaca krvi, stimulusi za aktivaciju baroreceptora mogu biti psihološke prirode. Relativna hipovolemija, zajedno sa povećanom osetljivošću baroreceptora kod mladih ljudi, takođe nosi povećan rizik za razvoj neželjene reakcije tipa vazovagalne reakcije [12]. Razmatrajući navedene činioce može se zaključiti da je primarni cilj u sprečavanju vazovagalne reakcije prevencija naglog pada krvnog pritiska. Tehnike za prevenciju uključuju rehidraciju peroralnim unosom tečnosti pre same procedure, ponavljane kontrakcije velikih grupa mišića ruku, nogu i abdomena, psihološku potporu s ciljem smanjenja straha i anksioznosti davaoca, odvlačenje pažnje sa same procedure, negu i edukaciju [4, 10, 11, 13]. I pored toga što se veliki broj studija bavi istraživanjem uticaja ovih tehnika na vazovagalnu reakciju i vazovagalne simptome, njihova efikasnost i dalje ostaje pod znakom pitanja. Predloženi metodi prevencije nisu standardizovani u istraživanjima, tako da se dobijeni rezultati procenjuju kao nedosledni [4].

Pol dobrovoljnih davalaca krvi označen kao podložniji neželjenim reakcijama tokom davanja krvi u našoj studiji je muški. Slični rezultati u indijskoj [5], holandskoj [7] i francuskoj studiji [14] potvrđuju da se neželjene reakcije češće registruju kod muških osoba koje po prvi put daruju krv. Danska studija iz 2018. godine prikazuje tendenciju ka većoj stopi neželjenih reakcija kod muškaraca mlađih od 30 godina i žena starijih od 30 godina. U ovoj studiji je takođe pri prvim donacijama zabeležen najveći broj neželjenih reakcija [11]. Zbog ograničenog broja studija koje su se bavile ulogom pola kao faktora rizika za razvoj neželjenih reakcija, nije moguće objasniti razlog dobijanja ovakvih rezultata.

U saglasnosti sa utvrđenim rezultatima, odbacujemo početno postavljenu hipotezu broj 3 i zaključujemo da se neželjene reakcije sa većom učestalošću javljaju kod mladih osoba muškog pola koji po prvi put daju krv.

Razmatrajući težinu neželjenih reakcija, naša studija je zabeležila najveći procenat blagih tegoba (63%), poput lokalnih reakcija na mestu venepunkcije, trnjenja usana i nesvestice, dok se kolaps javio u samo 12% slučajeva. Slični rezultati utvrđeni su 2019. godine kod italijanskih davalaca krvi, gde su se blage reakcije javile u 82,3% slučajeva, umereno teške reakcije u 14,4% slučajeva i teške u samo 3,3% slučajeva [13].

Na osnovu ovih podataka nameće se zaključak da samo mali broj davalaca iskusi teže neželjene reakcije, što ima veliki značaj za zadržavanje dobrovoljnih davalaca i očuvanje njihove motivacije.

Očuvanje i povećanje broja višestrukih davalaca krvi je važan zadatak transfuzioloških centara. Ovaj cilj može se postići jedino širenjem znanja o davalatstvu koje uključuje ne samo značaj date krvi u spašavanju života već i dobro informisanje o samom činu davanja krvi [15]. Informacije o davanju krvi demistifikuju mitove i strahove vezane za samu proceduru i daju prostora motivisanima da ostvare svoju humanost.



## ZAKLJUČAK

- Neželjene reakcije se javljaju kod oko 1% dobrovoljnih davalaca cele krvi;
- Najčešći tip neželjenih reakcija kod dobrovoljnih davalaca je vazovagalna reakcija;
- Faktori rizika za razvoj vazovagalne reakcije prilikom davanja cele krvi su mlađa životna dob, muški pol i prvo davanje krvi;
- Neželjene reakcije se najčešće javljaju za vreme procedure davanja krvi;
- Samo mali broj dobrovoljnih davalaca cele krvi iskusi teške neželjene reakcije poput kolapsa.

Uz pažnju posvećenu davaocima krvi tokom čitavog procesa davanja krvi, rizik od neželjenih reakcija je nizak. Pažnja posvećena komplikacijama kod davalaca krvi opravdana je kako zbog rizika po zdravlje davaoca (obolevanja i onesposobljavanja) tako i zbog štetnih efekata koje ima na motivaciju davalaca i njihovo zadržavanje.

## LITERATURA

1. Strategija za obezbeđenje adekvatnih količina bezbedne krvi i komponentata krvi u Republici Srbiji. Sl. glasnik RS, br. 20/09, strana: 1–14 (2009).
2. Zakon o transfuzijskoj delatnosti. Sl. glasnik RS, br. 72/09, strana: 2–9 (2009).
3. Pravilnik o obimu pregleda i kriterijumima za izbor davaoca krvi ili komponentata krvi. Sl. glasnik RS, br. 89/2012, strana: 1–8. (2012).
4. Thijsen A, Masser B. Vasovagal reactions in blood donors: risks, prevention and management. *Transfus Med.* 2019;29(1):13-22.
5. Tiwari AK, Aggarwal G, Dara RC, Arora D, Srivastava K, Raina V. Post-donation telephonic interview of blood donors providing an insight into delayed adverse reactions: First attempt in India. *Transfus Apher Sci.* 2017;56(2):141-146.
6. Gillet P, Rapaille A, Benoît A, Ceinos M, Bertrand O, de Bouyalsky I, et al. First-time whole blood donation: A critical step for donor safety and retention on first three donations. *Transfus Clin Biol.* 2015;22(5-6):312-7.
7. Wiersum-Osselton JC, Marijt-van der Kreek T, Brand A, Veldhuizen I, van der Bom JG, de Kort W. Risk factors for complications in donors at first and repeat whole blood donation: a cohort study with assessment of the impact on donor return. *Blood Transfus.* 2014;12(1):28-36.
8. Bagot KL, Murray AL, Masser BM. How can we improve retention of the first-time donor? A systematic review of the current evidence. *Transfus Med Rev.* 2016;30(2):81-91.
9. Fisher SA, Allen D, Dorée C, Naylor J, Di Angelantonio E, Roberts DJ. Interventions to reduce vasovagal reactions in blood donors: a systematic review and meta-analysis. *Transfus Med.* 2016;26(1):15-33.
10. Seheult JN, Lund ME, Yazer MH, Titlestad K. Factors associated with vasovagal reactions in apheresis plasma and whole blood donors: a statistical-epidemiological study in a European donor cohort. *Blood Res.* 2016;51(4):293-296.
11. Thijsen A, Gemelli CN, Davison TE, O'Donovan J, Bell B, Masser B. Does using applied muscle tension at strategic time points during donation reduce phlebotomist- and donor-reported vasovagal reaction rates? A three-armed randomized controlled trial. *Transfusion.* 2018;58(10):2352-59.
12. Narbey D, Fillet AM, Jbilou S, Tiberghien P, Djoudi R. Case-control study of immediate and delayed vasovagal reactions in blood donors. *Vox Sang.* 2016;111(3):257-65.
13. Salvadori U, Sandri M, Cemin R, Al-Khaffaf A, Daves M, Maniscalco F, et al. Effect of a liberal versus a restrictive pre-donation blood pressure policy on whole-blood donor adverse reactions. *Vox Sang.* 2019;114(4):317-24.
14. Riga A, Sapey T, Bacanu M, Py JY, Dehaut F. Blood donors-Serious adverse reactions (SAR) 2010-2014 EFS Châteauroux, France. *Transfus Clin Biol.* 2015;22(2):62-5.
15. Mohammed S, Essel HB. Motivational factors for blood donation, potential barriers, and knowledge about blood donation in first-time and repeat blood donors. *BMC Hematol.* 2018;18(1):36.

## ADVERSE REACTIONS IN WHOLE BLOOD DONORS IN VOJVODINA

Authors: VEDRANA GOLIĆ, Maja Glušić

e-mail: golicvedrana@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Jasmina Grujić, TA Nevenka Bujandrić

Blood Transfusion Institute of Vojvodina

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

**Introduction:** Professional medical staff needs to be qualified to detect symptoms and to assist donors during adverse reactions. The incidence of adverse reactions is around 1 %.

**Aim:** To determine the number and severity of adverse reactions in blood donors of Vojvodina from January 1st, 2018 to December 31st, 2018, to analyze a part of the procedure when reactions occurred and the donor profiles of those who had some adverse reaction.

**Material and Methods:** This retrospective study analyzed the data about adverse reactions in whole blood donors at the Blood Transfusion Institute of Vojvodina. Demographic data about blood donors were collected from the information system of the Institute. The data were analyzed by severity of adverse reactions (mild, moderate, severe).

**Results:** There were 37 700 donations during the given period. Adverse reactions occurred in 491 (1.3 %) cases. The incidence was 2 per 100 donations. The average age of donors who had some adverse reaction was  $26.0 \pm 6.8$ ; there were 65.6 % of men and 34.4 % of women; there were 386 (78.7 %) first-time blood donors. The vasovagal reaction occurred in 393 (80 %) cases, nausea in 123 (25 %), syncope in 59 (12 %), hyperventilation in 30 (6 %) and hematoma in 10 (2 %) donors. None of the donors had loss of consciousness, cardiac arrest or convulsions. Adverse reactions were significantly less frequent in frequent blood donors ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Both monitoring and adequate responding to adverse reactions are important because of the risk to the donors' health (disease and disability) and the adverse effects on the donors' motivation and their retention.

**Keywords:** blood donors; dizziness; nausea; vomiting; hematoma



## OPTIMIZACIJA USLOVA ZA RAZDVAJANJE TOPIKALNIH STEROIDA U RP-HPLC SISTEMU

Autori: ANKA CVETANOVIĆ, Katarina Ubavkić

e-mail: ankapk96@gmail.com

Mentor: Doc. Milkica Crevar Sakač, vanr. prof. Branka Ivković

Katedra za farmaceutsku hemiju

Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Uvod:** Kortikosteroidi imaju antiinflamatorno i imunosupresivno dejstvo. Topikalni kortikosteroidi u vidu masti, kremova i gelova primenjuju se u terapiji raznih tipova dermatitisa i urtikarija. Često se koriste za falsifikovanje kozmetičkih proizvoda, zbog efekta izbeljivanja kože ili zbog terapijskih efekata. Njihova primena povezana je sa mnogim lokalnim i sistemskim neželjenim reakcijama. HPLC je često metoda izbora za analizu kortikosteroida, jer je selektivna, osetljiva, precizna, brza i jednostavna.

**Cilj rada:** Cilj rada je optimizacija uslova i validacija HPLC metode sa UV detekcijom za određivanje odbačenih kortikosteroida u tragovima u ambifilnim kremovima. Ova metoda može se koristiti za kvalitativnu i kvantitativnu analizu ispitivanih kortikosteroida.

**Materijal i metode:** Ispitivani kortikosteroidi su: mometazon-furoat, hidrokortizon-acetat, fluocinonid, fluocinolon-acetonid, betametazon, betametazon-dipropionat i triamcinolon-acetonid.

Korišćena je hromatografska kolona Inertsil® ODS-3V 250 x 4,6 mm, 5 µm, temperatura kolone 40°C, mobilna faza sastava acetonitril/voda 50 : 50 (v/v) i brzine protoka 1 ml/min i gradijentno eluiranje. UV detekcija je izvršena na 240 nm.

**Rezultati:** Ispitani su selektivnost, linearnost, tačnost, preciznost i limit kvantifikacije (LOQ). Metoda je selektivna, jer nema preklapanja pikova ambifilne podloge i kortikosteroida. Linearnost je potvrđena korišćenjem koeficijenta korelacije ( $r$ ), čija je vrednost za sve kortikosteroide 1. Tačnost i preciznost su procenjene za hidrokortizon-acetat i betametazon-dipropionat. Sve Recovery vrednosti pripadaju opsegu 70–130%. Obe RSD vrednosti (21,46% i 9,59%) su manje od 30%. Metoda je visoko osetljiva, jer su limiti kvantifikacije reda ng/ml.

**Zaključak:** Svi ispitivani parametri validacije odgovaraju definisanim zahtevima. Validirana je HPLC metoda sa UV detekcijom za određivanje topikalnih kortikosteroida u tragovima u ambifilnim kremovima i koristi se u kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi.

**Ključne reči:** Topikalni kortikosteroidi; HPLC; validacija; ambifilni kremovi.

## UVOD

Kortikosteroidi imaju antiinflamatorno, imunosupresivno, vazokonstriktorno, antiproliferativno i antipruritsko dejstvo.

U hemijskom smislu predstavljaju derivate pregnana koji u prstenu A sadrže konjugovani sistem dvogubih veza (3-on-4-en) i na položaju C21 β-ketol sa izraženim redukcionim osobinama (1).

Primenjuju se topikalno u terapiji alergijskog kontaktnog dermatitisa, atopijskog dermatitisa, pelenskog dermatitisa, psorijaze sa plakovima, seboroičnog dermatitisa, hroničnog *lichen simplex-a*, *lichen planus-a*, subkutanog kožnog *lupus erythematosus-a* i papularne urtikarije (2).

Primena topikalnih kortikosteroida povezana je sa mnogim neželjenim reakcijama i rizicima: pogoršanje nelečenih infekcija različitih etiologija, istanjivanje kože (atrofija), pojava ireverzibilnih atrofičnih strija, purpura i telangiektazija, kortikosteroidne akne, pogoršanje postojećih akni, kontaktni dermatitis, perioralni dermatitis, *acne rosacea*, depigmentacija kože, hipertrichoza (2).

Topikalni kortikosteroidi se mogu apsorbovati i izazvati sistemske neželjene reakcije kao što su hipertenzija, dijabetes, krvarenje, osteoporoza, teško zarastanje rana, mišićna slabost, infekcija i edemi (2).

Od potentnosti kortikosteroida, mesta primene na koži i dužine primene zavisi ozbiljnost neželjenih reakcija (2).

Naročito je visok rizik od sistemskih neželjenih reakcija ukoliko je koža na koju se primeni lek oštećena ili tanka (npr. pazuh, skrotum, folikul dlaka, znojne žlezde, intertriginozna područja). Preporuka je terapiju započeti kortikosteroidom najmanje potentnosti, ako se njime može postići zadovoljavajući efekat. Kada su u pitanju teška stanja kože, opravdana je primena čak i jako potentnih kortikosteroida. Preparat se nanosi u tankom sloju,

samo na zahvaćeno područje, najčešće dva puta dnevno. Poželjno je ograničiti primenu na najviše 7 dana, ako je moguće (2).

Poseban oprez neophodan je u pedijatrijskoj populaciji. Dečija koža je prirodno tanja, a odnos površine kože i telesne mase je veći, što implicira postojanje veće površine za sistemsku apsorpciju i veću opasnost od supresije osovine hipotalamus-hipofiza-nadbubrežne žlezde, pa se može javiti Cushing-ov sindrom, intrakranijalna hipertenzija, retardacija rasta, povećanje telesne mase (2).

I pored neželjenih efekata, korist od primene topikalnih kortikosteroida u brojnim oboljenjima prevazilazi rizike (2).

Najčešći farmaceutski oblici sa kortikosteroidima za topikalnu primenu su masti, kremovi i gelovi (3).

Kortikosteroidi se često koriste za falsifikovanje kozmetičkih proizvoda za koje se tvrdi da imaju određeno terapijsko dejstvo. Jedna od neželjenih reakcija kortikosteroida iskorišćena za falsifikovanje kozmetičkih proizvoda je izbeljivanje kože (4).

Uredbom u kozmetičkim proizvodima zabranjena je upotreba kortikosteroida zbog prethodno navedenih rizika i neželjenih reakcija (4).

U Tabeli 1. i 2. date su strukturne formule i IUPAC nazivi topikalnih kortikosteroida koji su ispitivani u ovom radu (5–11).

Za analizu kortikosteroida često se koristi HPLC metoda (tečna hromatografija pod visokim pritiskom) sa UV detekcijom, jer je selektivna, brza, osetljiva i jednostavna (12–19).

Da bi se metoda koristila u kontroli kvaliteta, mora se izvršiti njena validacija. Parametri validacije koji se ispituju kada je namena metode određivanje nečistoća u gotovom proizvodu su: selektivnost, linearnost, tačnost, preciznost i limit kvantifikacije (20).

Cilj rada je optimizovati uslove i validirati HPLC metodu sa UV detekcijom za određivanje odabranih kortikosteroida u tragovima u ambifilnim kremovima.

Metoda se može koristiti za određivanje čak sedam različitih kortikosteroida, čime je poboljšana mogućnost istrage potencijalnih falsifikovanih lekova i kozmetičkih proizvoda, dok je vreme trajanja analize prihvatljivo.

## MATERIJAL I METODE

### *Supstance i reagensi*

Korišćene su standardne supstance: hidrokortizon-acetat, mometazon-furoat, fluocinonid, fluocinolon-acetonid, triamcinolon-acetonid, betametazon i betametazon-dipropionat (*Sigma Aldrich Chemie, GmbH*).

Rastvarači: voda, acetonitril (*Sigma Aldrich Chemie, GmbH*), metanol (*Sigma Aldrich Chemie, GmbH*). Svi rastvarači su HPLC čistoće.

Ambifilna podloga *Cremor Basalis* (nem. *Deutsche Arzneimittel Codex, DAC*).

### *Korišćeni uređaji*

Analitička vaga (*Adventurer Pro, Ohaus, USA*)

HPLC uređaj (*Dionex Ultimate 3000, Thermo scientific, USA*)

Sistem za dobijanje prečišćene vode (*TKA GenPure, Thermo Electron LED GmbH, Germany*)

Ultrazvučno kupatilo (*Sonic, Ultrasonic cleaner, Sinex Laboratory*)

### *Analitička metoda*

Hromatografska kolona (*Inertsil® ODS-3V, 250 x 4,6 mm, 5 µm*)

Brzina protoka mobilne faze: 1 ml/min

Temperatura kolone: 40°C.

Talasna dužina UV detektora: 240 nm

Zapremina injektovanja: 100 µl.

Sastav mobilne faze: smeša acetonitril/voda; 35%–60% acetonitrila, gradijentno eluiranje (Tabela 3).

Tabela 1. Strukturne formule i IUPAC nazivi ispitivanih kortikosteroida

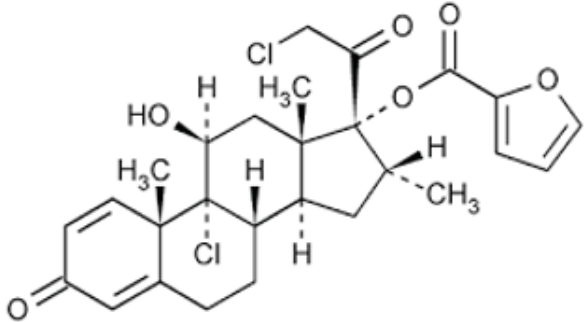
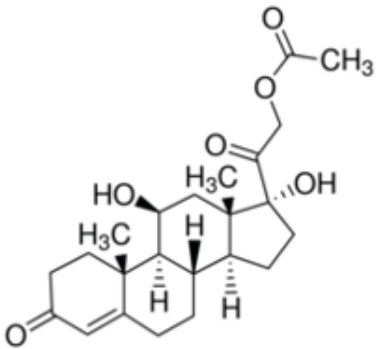
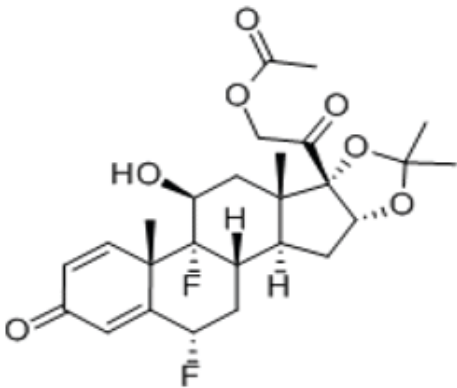
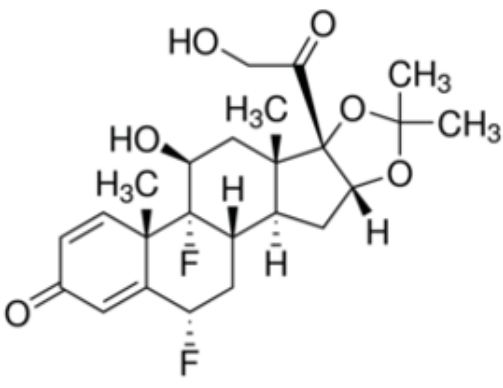
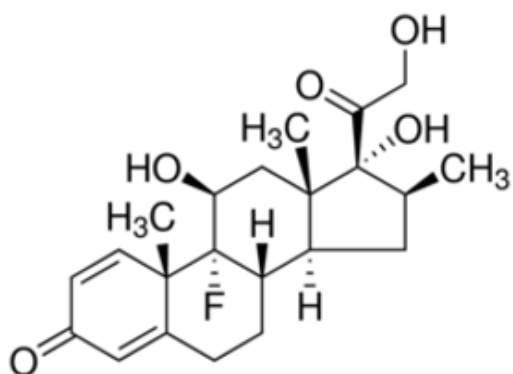
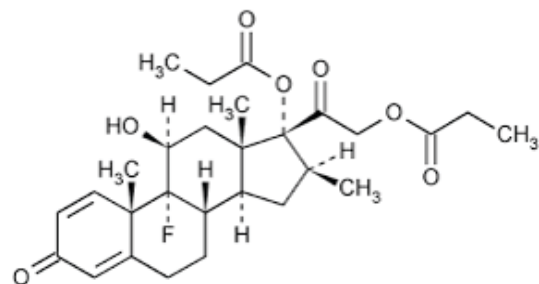
 <p style="text-align: center;"><b>Mometazon-furoat (MF)</b></p> <p>[[8S,9R,10S,11S,13S,14S,16R,17R]-9-hloro-17-(2-hloroacetil)-11-hidroksi-10,13,16-trimetil-3-okso-6,7,8,11,12,14,15,16-oktahidrociklopenta[a]fenantren-17-il] furan-2-karboksilat</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Hidrokortizon-acetat (HA)</b></p> <p>[2-[[8S,9S,10R,11S,13S,14S,17R]-11,17-dihidroksi-10,13-dimetil-3-okso-2,6,7,8,9,11,12,14,15,16-dekahidro-1H-ciklopenta[a]fenantren-17-il]-2-oksoetil] acetat</p>
 <p style="text-align: center;"><b>Fluocinonid (F)</b></p> <p>[2-[[1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S]-12,19-difluoro-11-hidroksi-6,6,9,13-tetrametil-16-okso-5,7-dioksapentaciklo[10.8.0.02,9.04,8.013,18]ejkoza-14,17-dien-8-il]-2-oksoetil] acetat</p>	 <p style="text-align: center;"><b>Fluocinolon-acetonid (FA)</b></p> <p>(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S,19S)-12,19-difluoro-11-hidroksi-8-(2-hidroxiacetil)-6,6,9,13-tetrametil-5,7-dioksapentaciklo[10.8.0.02,9.04,8.013,18]ejkoza-14,17-dien-16-on</p>

Tabela 2. Strukturne formule i IUPAC nazivi ispitivanih kortikosteroida



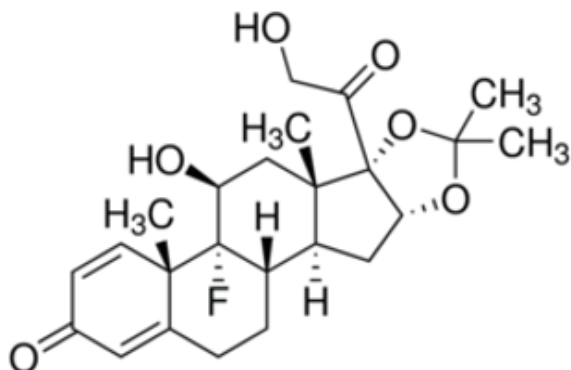
**Betametazon (B)**

(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-fluoro-11,17-dihidroksi-17-(2-hidroxiacetil)-10,13,16-trimetil-6,7,8,11,12,14,15,16-oktahidrociklopenta[a]fenantren-3-on



**Betametazon-dipropionat (BDP)**

[2-[(8S,9R,10S,11S,13S,14S,16S,17R)-9-fluoro-11-hidroksi-10,13,16-trimetil-3-okso-17-propanoiloksi-6,7,8,11,12,14,15,16-oktahidrociklopenta[a]fenantren-17-il]-2-oksoetil] propanoat



**Triamcinolon-acetonid (TA)**

(1S,2S,4R,8S,9S,11S,12R,13S)-12-fluoro-11-hidroksi-8-(2-hidroxiacetil)-6,6,9,13-tetrametil-5,7-dioksapentaciklo[10.8.0.0.2,9.0.4,8.0]13,18]ejkoza-14,17-dien-16-on

Tabela 3. Izgled gradijenta

Vreme (minuti)	Udeo acetonitrila u smeši (%)
0.00	35
10.00	35
11.00	60
16.00	60
19.00	35
20.00	35

### Priprema rastvora

#### 1. Priprema rastvora za procenu selektivnosti

Odmeren je 1 g ambifilnog krema (podloge) i izvršena je ekstrakcija sa 10 ml acetonitrila mešanjem na ultrazvučnom kupatilu 10 minuta. Dobijeni ekstrakt je profiltriran kroz mikrofilter (0,45 µm) i injektovan u HPLC sistem.

#### 2. Procena limita kvantifikacije (LOQ)

LOQ je procenjen na osnovu odnosa signal/šum (S/N). Zahtev: S/N=10.

#### 3. Priprema osnovnog rastvora

Odmereno je 5 mg standardne supstance mometazon-furoata, preneto u normalni sud od 10 ml i dopunjeno metanolom do oznake. Od tog rastvora je odmereno 100 µl, preneto u drugi normalni sud od 10 ml i sud je dopunjen do oznake mešom acetonitril/voda u odnosu 50/50 (v/v). Na ovaj način dobijen je osnovni rastvor koncentracije 5 µg/ml.

Postupak je ponovljen za sve standardne supstance.

#### 4. Priprema radnih rastvora za konstruisanje kalibracione krive

Rastvori su pripremani u triplikatu u normalnim sudovima od 10 ml. Kao rastvarač korišćena je smeša acetonitril/voda u odnosu 50/50 (v/v) (Tabela 4).

#### 5. Priprema rastvora za procenu tačnosti

Placebo smeša (ambifilna podloga) opterećena je standardnim supstancama: hidrokortizon-acetatom i betametazon-dipropionatom.

Odmereno je 5 mg standardne supstance hidrokortizon-acetata i suspendovano u 10 g ambifilne podloge (10).

Od toga je zatim odmereno 0,5 g i ekstrahovano acetonitrirom u odmernom sudu od 25 ml. Izvršena je višekratna ekstrakcija sa ukupnom zapreminom acetonitrila od 23 ml (10 ml + 5 ml + 5 ml + 3 ml), uz mešanje na ultrazvučnom kupatilu 10 minuta, a zatim sud dopunjen do oznake. Teorijska koncentracija ekstrakta je 0,01 mg/ml. Postupak je ponovljen za betametazon-dipropionat.

Napravljena su razblaženja ekstrakta u normalnom sudu od 10 ml. Odmerni sud je dopunjen do oznake mešom acetonitril/voda u odnosu 50/50 (v/v) (Tabela 5).

Tačnost je procenjena u tri koncentracije sa po tri ponavljanja.

Pripremljeni su standardni rastvori u istim koncentracijama:

Odmereno je 250 µl osnovnog rastvora hidrokortizon-acetata, preneto u normalni sud od 50 ml i sud dopunjen do oznake mešom acetonitril/voda 50/50 (v/v). Od tog rastvora odmereno je redom 2,5 ml, 1 ml i 0,25 ml, preneto u normalne sudove od 25 ml i sudovi dopunjeni do oznake mešom acetonitril/voda 50/50 (v/v).

Odmereno je 168 µl osnovnog rastvora betametazon-dipropionata, preneto u normalni sud od 50 ml i sud dopunjen do oznake mešom acetonitril/voda 50/50 (v/v). Od tog rastvora odmereno je redom 2,5 ml, 1 ml i 0,25 ml, preneto u normalne sudove od 25 ml i sudovi dopunjeni do oznake mešom acetonitril/voda 50/50 (v/v).

Tabela 4. Priprema radnih rastvora za procenu linearnosti

MF		HA		F	
Konc.(µg/ml) *	Zaprem. (µl) **	Konc.(µg/ml) *	Zaprem. (µl) **	Konc.(µg/ml) *	Zaprem. (µl) **
0,0125	25	0,01563	31,25	0,009	18
0,025	50	0,03125	62,5	0,018	36
0,05	100	0,125	250	0,036	72
0,125	250	0,3125	625	0,072	144
0,25	500	0,625	1250	0,36	720
0,5	1000	1,25	2500	0,72	1440
1	2000	2,5	5000	1,44	2880
2	4000	5	10000	2,88	5760
FA		B		BDP	
Konc.(µg/ml) *	Zaprem. (µl) **	Konc.(µg/ml) *	Zaprem. (µl) **	Konc.(µg/ml) *	Zaprem. (µl) **
0,03125	62,5	0,021	42	0,0105	21
0,125	250	0,084	168	0,021	42
0,25	500	0,168	336	0,042	84
0,625	1250	0,42	840	0,084	168
1,25	2500	0,84	1680	0,42	840
2,5	5000	1,68	3360	0,84	1680
5	10000	3,36	6720	1,68	3360
7,5	15000	6,72	13440	3,36	6720
TA					
Konc.(µg/ml) *	Zaprem. (µl) **				
0,0105	21				
0,042	84				
0,084	168				
0,168	336				
0,84	1680				
1,68	3360				
3,36	6720				
6,72	13440				

\*koncentracija radnog rastvora za procenu linearnosti

\*\*zapremina osnovnog rastvora koju treba odmeriti za pripremu radnog rastvora

Tabela 5. Priprema radnih rastvora za procenu tačnosti

Hidrokortizon-acetat		Betametazon-dipropionat	
Zapremina ekstrakta (µl) *	Koncentracija radnog rastvora (µg/ml) **	Zapremina ekstrakta (µl) *	Koncentracija radnog rastvora (µg/ml) **
25	0,025	16,8	0,0168
100	0,1	67,2	0,0672
250	0,25	168	0,168

\*zapremina ekstrakta teorijske koncentracije 0,01 mg/ml koja je neophodna za pripremu radnog rastvora

\*\*koncentracija radnog rastvora za procenu tačnosti

Tabela 6. Priprema rastvora za procenu preciznosti

Hidrokortizon-acetat		Betametazon-dipropionat	
Zapremina ekstrakta (μl) *	Koncentracija radnog rastvora (μg/ml) **	Zapremina ekstrakta (μl) *	Koncentracija radnog rastvora (μg/ml) **
25	0,025	16,8	0,0168

\*zapremina ekstrakta teorijske koncentracije 0,01 mg/ml koja je neophodna za pripremu radnog rastvora

\*\*koncentracija radnog rastvora za procenu preciznosti

#### 6. Priprema rastvora za procenu preciznosti

Ispitivana je ponovljivost.

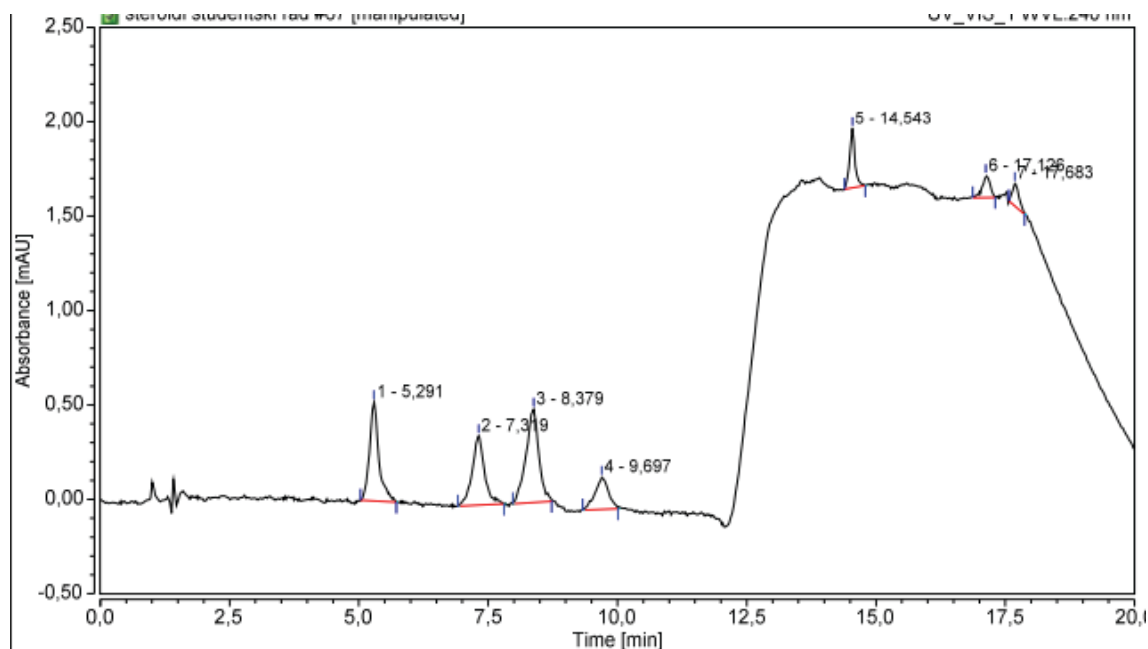
Placebo smeša (ambifilna podloga) opterećena je standardnim supstancama: hidrokortizon-acetatom i beta-metazon-dipropionatom. Odmereno je 5 mg standardne supstance hidrokortizon-acetata i suspendovano u 10 g ambifilne podloge. Od toga je zatim odmereno 0,5 g i ekstrahovano acetonitrilom u odmernom sudu od 25 ml. Izvršena je višekratna ekstrakcija sa ukupnom zapreminom acetonitrila od 23 ml (10 ml + 5 ml + 5 ml + 3 ml), a zatim sud dopunjen do oznake. Teorijska koncentracija ekstrakta je 0,01 mg/ml. Postupak je ponovljen za betametazon-dipropionat.

Napravljena su razblaženja ekstrakta u normalnom sudu od 10 ml. Odmerni sud je dopunjen do oznake smešom acetonitril/voda u odnosu 50/50 (v/v) (Tabela 6).

Ponovljivost je procenjena u jednoj koncentraciji sa 6 ponavljanja.

## REZULTATI

Na Slici 1. prikazan je hromatogram sa retencionim vremenima topikalnih kortikosteroida pod odabranim hromatografskim uslovima.

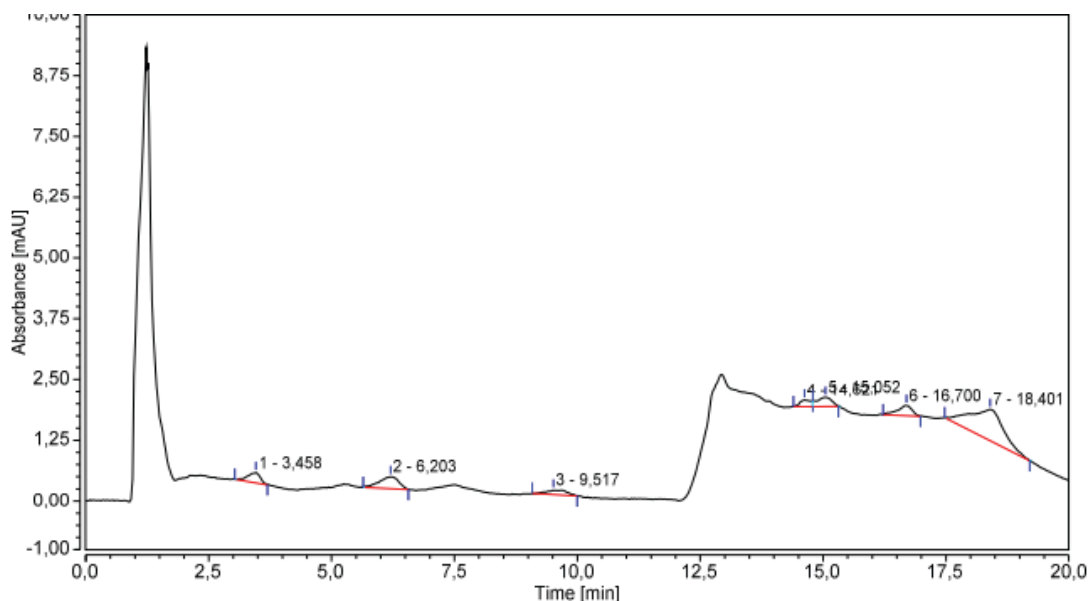


Slika 1. Hromatogram kortikosteroida (1-B, 2-TA, 3-FA, 4-HA, 5-F, 6-MF, 7-BDP)

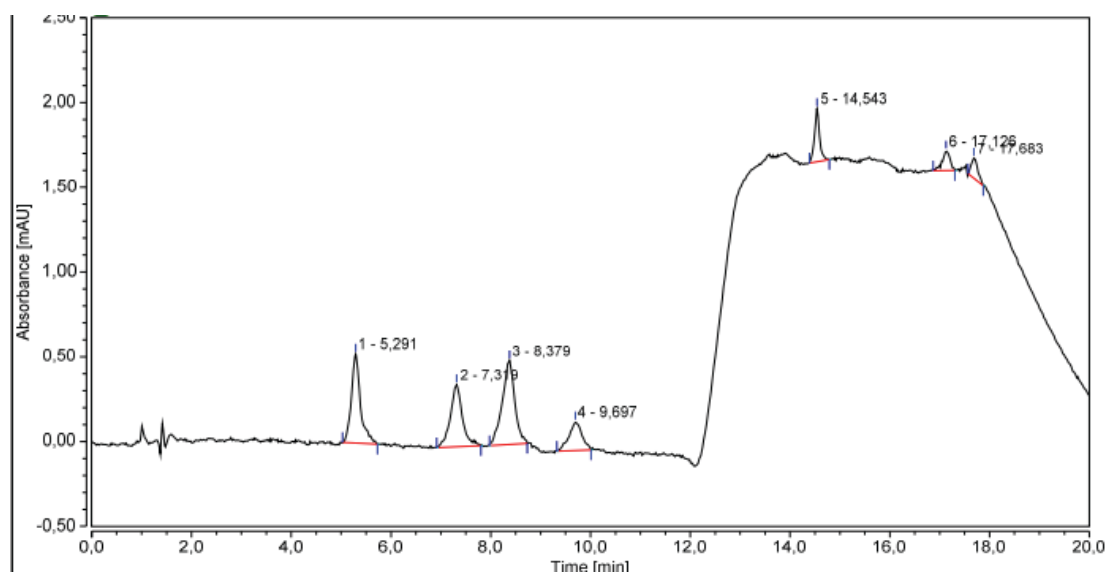


## Selektivnost

Selektivnost je procenjena poređenjem hromatograma ambifilne podloge i hromatograma smeše standarda kortikosteroida. Ispitano je da li postoji koeluiranje komponenata ambifilne podloge sa kortikosteroidima (Slika 2. i Slika 3).



Slika 2. Hromatogram ambifilne podloge (*Cremor basalis*)



Slika 3. Hromatogram kortikosteroida (1-B, 2-TA, 3-FA, 4-HA, 5-F, 6-MF, 7-BDP)

## Limit kvantifikacije

Limit kvantifikacije je procenjen na osnovu odnosa signal/šum (S/N). Zahtev je da S/N bude  $\geq 10$  (Tabela 7).

Tabela 7. Parametri validacije

Parametar	MF	HA	F	FA	B	BDP	TA
<b>Linearnost</b>							
Opseg za procenu linearnosti ( $\mu\text{g/ml}$ )	0,0125-2	0,01563-5	0,009-2,88	0,03125-7,5	0,021-6,72	0,0105-3,36	0,0105-6,72
Nagib (a)	2,072	2,260	2,459	2,858	3,049	1,696	2,523
Koeficijent korelacije (r)	1	1	1	1	1	1	1
<b>LOQ (ng/ml)</b>	12,5	15,625	9	31,25	21	10,5	21
<b>Preciznost (RSD, %)</b>		21,46				9,59	
<b>Tačnost (Recovery, %)</b>							
Nivo 1		92,00				80,11	
Nivo 2		88,70				82,83	
Nivo 3		77,33				87,50	

## Linearnost

Za procenu linearnosti metode konstruisane su kalibracione krive. Kalibraciona kriva predstavlja zavisnost koncentracije rastvora kortikosteroida i površine pika i dobija se metodom najmanjih kvadrata (Tabela 8).

Na Slikama 4–10 prikazane su kalibracione krive svih ispitivanih kortikosteroida.

U Tabeli 7. su prikazani parametri regresione analize. Za procenu linearnosti korišćen je koeficijent korelacije r.

## Tačnost

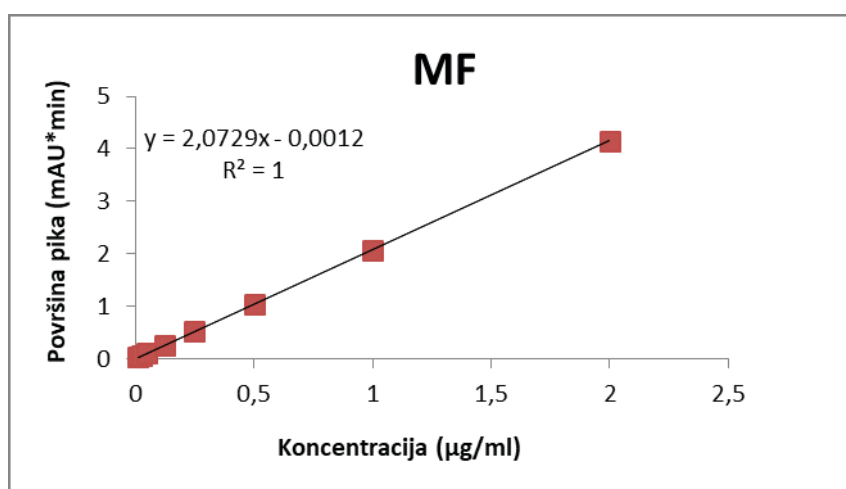
Tačnost je procenjena za hidrokortizon-acetat i betametazon-dipropionat na osnovu *Recovery* vrednosti. Korišćena je metoda kalibracije u jednoj tački (Tabela 7).

## Preciznost

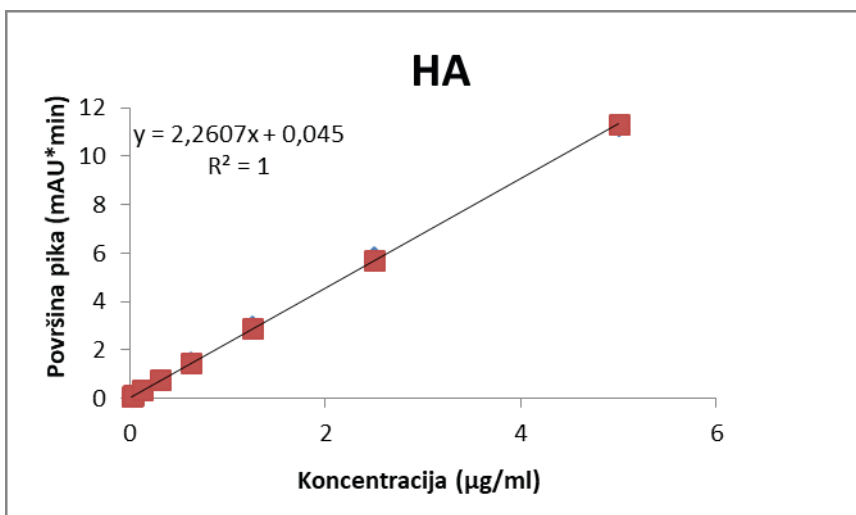
Preciznost metode je ispitana za hidrokortizon-acetat i betametazon-dipropionat. Izračunata je standardna devijacija (Sd) i relativna standardna devijacija (RSD). Preciznost je procenjena na osnovu RSD vrednosti (Tabela 7).

Tabela 8. Podaci za konstruisanje kalibracione krive

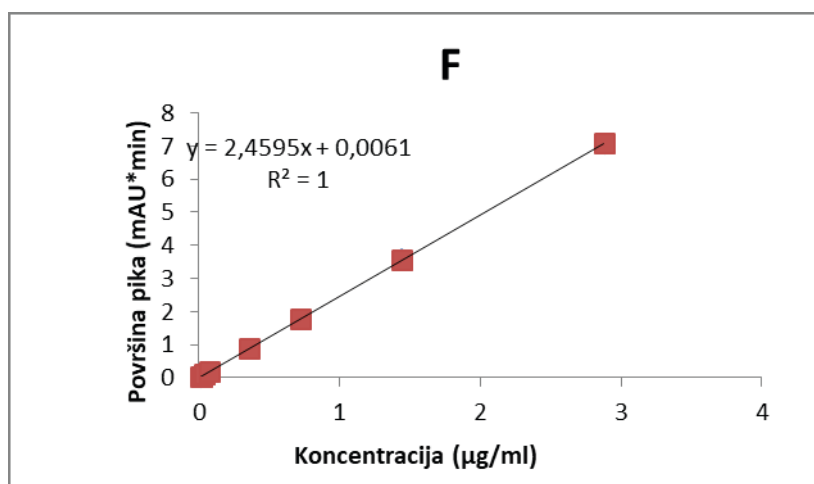
MF		HA		F	
Konc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	AREA (mAU*min)	Konc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	AREA (mAU*min)	Konc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	AREA (mAU*min)
0,0125	0,0205	0,01563	0,025	0,009	0,016
0,025	0,052	0,03125	0,052	0,018	0,0355
0,05	0,103	0,125	0,2625	0,036	0,0865
0,125	0,258	0,3125	0,7145	0,072	0,1765
0,25	0,5185	0,625	1,5	0,36	0,896
0,5	1,037	1,25	2,987	0,72	1,7995
1	2,0705	2,5	5,8825	1,44	3,589
2	4,1445	5	11,226	2,88	7,063
FA		B		BDP	
Konc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	AREA (mAU*min)	Konc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	AREA (mAU*min)	Konc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	AREA (mAU*min)
0,03125	0,0595	0,021	0,044	0,0105	0,015
0,125	0,3675	0,084	0,223	0,021	0,033
0,25	0,798	0,168	0,501	0,042	0,072
0,625	1,934	0,42	1,2575	0,084	0,137
1,25	3,876	0,84	2,5255	0,42	0,7255
2,5	7,62	1,68	5,1075	0,84	1,431
5	14,5585	3,36	10,2535	1,68	2,854
7,5	21,378	6,72	20,456	3,36	5,6975
TA					
Konc. ( $\mu\text{g/ml}$ )	AREA (mAU*min)				
0,0105	0,037				
0,042	0,097				
0,084	0,237				
0,168	0,4825				
0,84	2,322				
1,68	4,6005				
3,36	8,972				
6,72	16,8395				



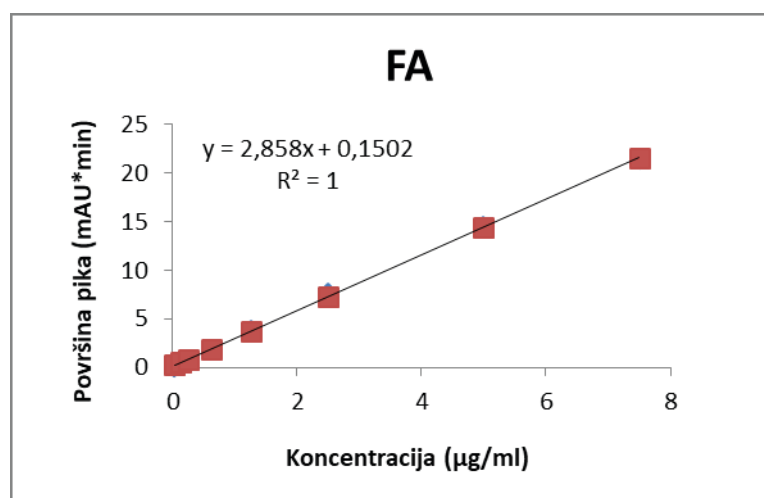
Slika 4. Kalibraciona kriva mometazon-furoata



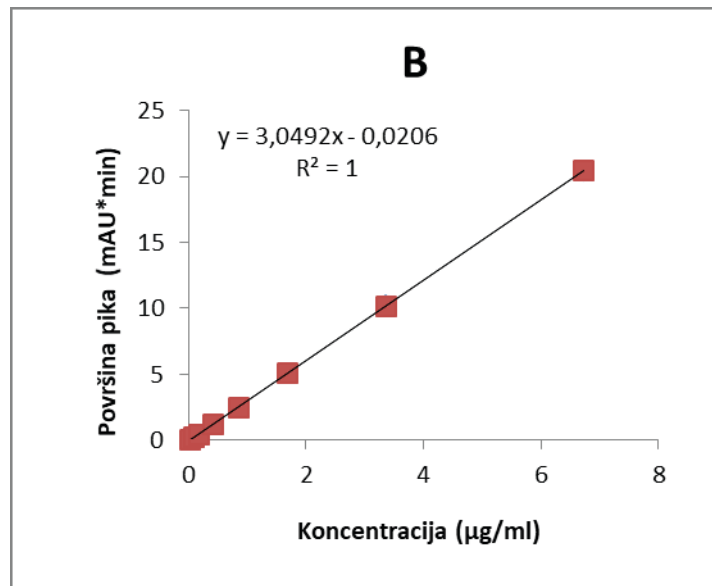
Slika 5. Kalibraciona kriva hidrokortizon-acetata



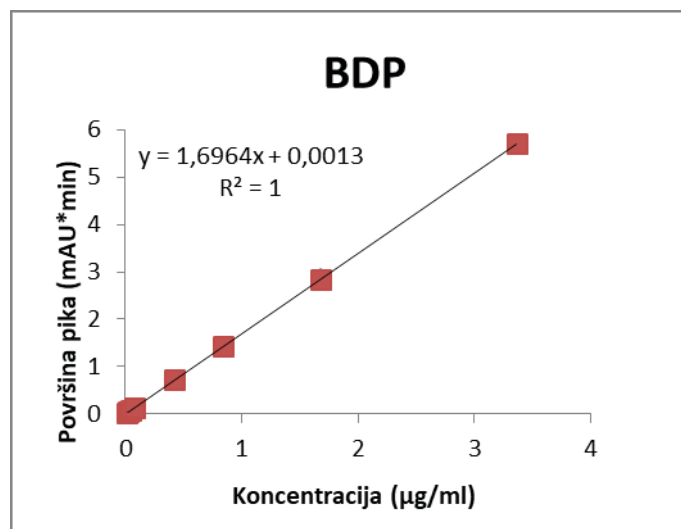
Slika 6. Kalibraciona kriva fluocinonida



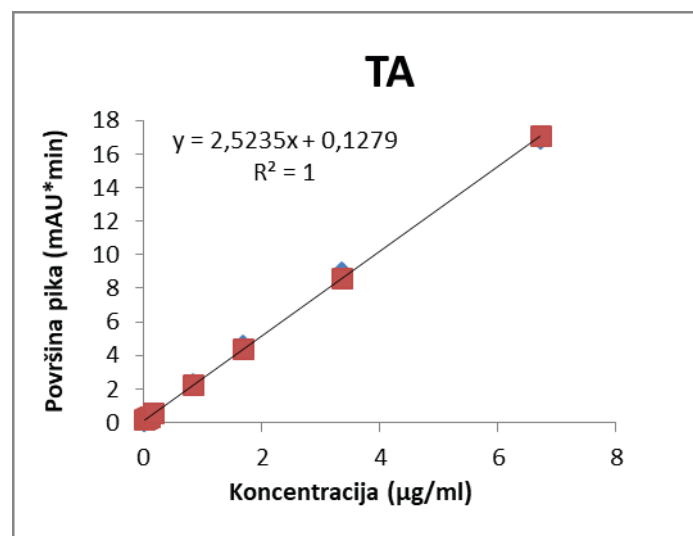
Slika 7. Kalibraciona kriva fluocinolon-acetonida



Slika 8. Kalibraciona kriva betametazona



Slika 9. Kalibraciona kriva betametazon-dipropionata



Slika 10. Kalibraciona kriva triamcinolon-acetonida

## DISKUSIJA

Izabrana je HPLC metoda sa UV detekcijom, jer je selektivna, precizna, osetljiva i jednostavna. Na osnovu hemijske strukture i logP vrednosti koje ukazuju na lipofilnost ispitivanih kortikosteroida, izabran je RP-HPLC sistem. Prednost RP-HPLC sistema je manja upotreba toksičnih organskih rastvarača u poređenju sa NP-HPLC. Korišćena stacionarna faza je silika-gel modifikovan oktadecil grupama (C18). Prisustvo hromofore (3-on-4-en) omogućava detekciju kortikosteroida u UV oblasti, na talasnoj dužini od 240 nm (21).

Optimizacija hromatografskih uslova sprovedena je menjanjem sastava mobilne faze, izgleda gradijenta i talasne dužine detektora. Mobilne faze koje su korišćene prilikom optimizacije su: metanol, metanol/voda u različitim odnosima, acetonitril/voda u različitim odnosima i metanol/acetonitril/voda u odnosu 60/30/10 (v/v).

Hromatografski uslovi odabrani su na osnovu sledećih kriterijuma: faktor rezolucije ( $R_s$ ) veći od 1,2; broj teorijskih platoa ( $N$ ) veći od 2000; faktor simetrije pika ( $A_s$ ) 0,8 – 1,2; retencioni faktor ( $k$ ) 1–10.

Pod odabranim hromatografskim uslovima urađena je validacija metode za određivanje sedam kortikosteroida u tragovima u ambifilnim kremovima. Ispitana je selektivnost, linearnost, tačnost, preciznost i limit kvantifikacije (20).

S obzirom na to da je koncentracija kortikosteroida u uzorku 0,05% i da su neki ekscipijensi masne komponente koje oštećuju kolonu, neophodno je izvršiti ekstrakciju (14).

Salvia et al. validirali su LC-MS/MS metodu za određivanje veterinarskih i humanih lekova i steroida u tragovima u uzorcima zemlje. Ekstrakcija analita iz uzoraka je zasnovana na *QuEChERS* (engl. *quick, easy, cheap, effective, rugged and safe*) principu, koji podrazumeva ispoljavanje acetonitrilom i prečišćavanje uzorka primenom *SPE* (engl. *solid-phase extraction*) (22).

Giaconne et al. razvili su LC-MS/MS metodu za određivanje deset kortikosteroida u ilegalnim kozmetičkim proizvodima. U svom radu su ekstrakciju izvršili acetonitrilom uz mešanje na vorteksu 30 sekundi i na automatskoj mešalici 10 minuta (4).

Pregledom literature odabrana je višekratna ekstrakcija acetonitrilom sa mešanjem na ultrazvučnom kupatilu tokom 10 minuta. Time je postignut adekvatan prinos i sprečeno oštećenje kolone ekscipijensima, a postupak je jednostavan i brz.

Poređenjem hromatograma ambifilne podloge i hromatograma smeše standarda kortikosteroida utvrđeno je da na retencionim vremenima kortikosteroida nema poklapanja pikova koji potiču od ambifilne podloge. Potvrđeno je da nema koeluiranja komponenata ambifilne podloge sa ispitivanim kortikosteroidima i da je metoda selektivna (20).

Dobijene su vrednosti limita kvantifikacije reda ng/ml, što ukazuje na to da je metoda visoko osetljiva (LOQ 9-31,25 ng/ml).

Golubović et al. validirali su LC-MS/MS metodu za određivanje ilegalnih kortikosteroida u kozmetičkim kremovima. Limit kvantifikacije za fluocinolon-acetonid, fluocinonid, hidrokortizon-acetat i betametazon-dipropionat je 3 ng/ml (23).

Time je potvrđeno da maseni spektrometar (LOD 100 ag-1 ng) ima veću osetljivost od UV detektora (LOD 1 pg-1 ng) (24).

Ipak, danas se u kontroli kvaliteta najčešće koristi UV detektor, zbog niže cene i jednostavne upotrebe. Analit mora imati hromoforu, što je glavno ograničenje za upotrebu ovog detektora (25).

Linearnost je procenjena u širokom opsegu koncentracija. Zahtev je da vrednost koeficijenta korelacije  $r$  bude  $\geq 0,990$ , kada je nivo nečistoća u gotovom proizvodu  $< 0,1\%$  i broj uzoraka  $\geq 6$ . Koeficijent korelacije je 1 za svih sedam ispitivanih kortikosteroida, pa je zaključeno da je metoda linearna (20).

Zahtevano je da *Recovery* vrednost bude u opsegu 70–130%, kada je nivo nečistoće manji od 0,2% u gotovom proizvodu. Sve *Recovery* vrednosti pripadaju tom opsegu (20).

Zahtev za preciznost metode je  $RSD \leq 30\%$ , kada je nivo nečistoće u gotovom proizvodu manji od 0,1% i broj uzoraka  $\geq 6$ .

RSD vrednosti za hidrokortizon-acetat i betametazon-dipropionat ispunjavaju zahtev (20).

## ZAKLJUČAK

HPLC metoda sa UV detekcijom optimizovana je i validirana za određivanje sedam topikalnih kortikosteroida (mometazon-furoat, hidrokortizon-acetat, fluocinonid, fluocinolon-acetonid, betametazon, betametazon dipropionat i triamcinolon-acetonid) u tragovima u ambifilnim kremovima. Ispitani su i potvrđeni sledeći parametri validacije: selektivnost, limit kvantifikacije, linearnost, preciznost i tačnost. Vreme trajanja analize je oko 20 minuta, što je prihvatljivo kada se uzme u obzir broj ispitivanih kortikosteroida. Ova metoda može se koristiti u kvalitativnoj i kvantitativnoj analizi ispitivanih kortikosteroida.

## LITERATURA

- (1) Čudina O. Steroidni hormoni i vitamini. Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet; 2018. 8–11; 53–67.
- (2) Ugrešić N, Stepanović Petrović R, Savić M, Novaković A, Tomić M, Milić M, Micov A, Marinko M, Pecikoz U, Kovačević J. Farmakoterapija za farmaceute. Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet; 2018. 593–594.
- (3) Vasiljević D, Krajišnik D, Cvijić S, Đekić Lj. Praktikum iz Farmaceutske tehnologije 1. Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet; 2018. 207–208.
- (4) Giaccone, Vita, et al. Determination of ten corticosteroids in illegal cosmetic products by a simple, rapid, and high-performance LC-MS/MS method. *International Journal of Analytical Chemistry*, 2017, 2017.
- (5) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Mometasone-furoate>
- (6) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Hydrocortisone-acetate>
- (7) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/9642>
- (8) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Fluocinolone-acetonide>
- (9) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betamethasone>
- (10) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Betamethasone-dipropionate>
- (11) <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Triamcinolone-acetonide>
- (12) Hotha, Kishore Kumar; Ramamoorthy, Subathra; Patel, Hiren. Studies on the Stability of Corticosteroids: Degradation of Clobetasol Propionate, Desonide and Hydrocortisone in Topical Formulations by HPLC and UPLC-MS/MS. *American Journal of Analytical Chemistry*, 2020, 11.4: 147-171.
- (13) Schriks, Merijn, et al. High-resolution mass spectrometric identification and quantification of glucocorticoid compounds in various wastewaters in the Netherlands. *Environmental science & technology*, 2010, 44.12: 4766-4774.
- (14) Reepmeyer, John C. Screening for corticosteroids in topical pharmaceuticals by HPLC with a scanning ultraviolet detector. *Journal of liquid chromatography & related technologies*, 2001, 24.5: 693-709.
- (15) Iqbal, Dure Najaf, et al. Analytical method development and validation of hydrocortisone and clotrimazole in topical dosage form using RP-HPLC. *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*, 2020, 6.1: 1-7.
- (16) Hassib, Sonia T., et al. Simultaneous HPLC Determination of Betamethasone Esters-Containing Mixtures: Analysis of Their Topical Preparations. *Journal of chromatographic science*, 2018, 56.8: 716-723.
- (17) Elgizawy, S. M., et al. Comparative study of RP-HPLC versus TLC-spectrodensitometric methods applied for binary mixtures of fluoroquinolones and corticosteroids. *Acta Chromatographica*, 2014, 26.3: 439-456.
- (18) Gimeno, Pascal, et al. HPLC–UV method for the identification and screening of hydroquinone, ethers of hydroquinone and corticosteroids possibly used as skin-whitening agents in illicit cosmetic products. *Journal of chromatographic science*, 2016, 54.3: 343-352.
- (19) Gaudiano, M. C., et al. “For export only” medicines come back to Europe: A RP-LC method for the screening of six glucocorticoids in illegal and counterfeit anti-inflammatory and lightening creams. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 2010, 53.2: 158-164.
- (20) Zečević M, Malenović A, Stojanović B. Odabrana poglavlja farmaceutske regulative u kontroli lekova. Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet; 2017. 64-87.
- (21) Council of Europe. (2013), *European Pharmacopoeia 8.0. Vol 2*. France: Strasbourg.
- (22) Salvia, Marie-Virginie, et al. Development of a multi-residue method using acetonitrile-based extraction followed by liquid chromatography–tandem mass spectrometry for the analysis of steroids and veterinary and human drugs at trace levels in soil. *Journal of Chromatography A*, 2012, 1245: 122-133.
- (23) Golubović, Jelena B., et al. Liquid chromatography/tandem mass spectrometry for simultaneous determination of undeclared corticosteroids in cosmetic creams. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 2015, 29.24: 2319-2327.
- (24) Locatelli, Marcello, et al. Recent HPLC strategies to improve sensitivity and selectivity for the analysis of complex matrices. *Instrumentation Science & Technology*, 2012, 40.2-3: 112-137.
- (25) Swartz, Michael. HPLC detectors: a brief review. *Journal of Liquid Chromatography & Related Technologies*, 2010, 33.9-12: 1130-1150.



## OPTIMISATION OF SEPARATION CONDITIONS OF TOPICAL STEROIDS IN RP-HPLC SYSTEM

Authors: ANKA CVETANOVIĆ, Katarina Ubavkić

e-mail: ankapk96@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Milkica Crevar Sakač, Assoc. Prof. Branka Ivković

Department of Pharmaceutical Chemistry

Faculty of Pharmacy, University of Belgrade

**Introduction:** Corticosteroids are anti-inflammatory and immunosuppressant drugs. Topical corticosteroid formulations (ointments, creams, gels) are used in the treatment of different types of dermatitis and urticaria. Considering their therapeutic and whitening effects, they are frequently used for counterfeiting cosmetic products. Corticosteroids can cause different local and systemic side effects. The HPLC method is often chosen for corticosteroid analysis, because it is selective, sensitive, precise, simple and fast.

**Aim:** The aim was optimization of conditions and validation of the HPLC/UV method for determination of trace levels of corticosteroids in ambiphilic creams. This method is used for qualitative and quantitative analysis of the evaluated corticosteroids.

**Material and Methods:** Mometasone furoate, hydrocortisone acetate, fluocinonide, fluocinolone acetonide, betamethasone, betamethasone dipropionate and triamcinolone acetonide were evaluated.

Conditions which were used: Inertsil® ODS-3V column 250 x 4.6 mm, 5 µm, the mobile phase was a mixture of acetonitrile and water 50:50 (v/v) with gradient elution and flow rate 1 ml/min, temperature of the column was 40°C and UV detection was performed at 240 nm.

**Results:** Selectivity, linearity, accuracy, precision and limit of quantification (LOQ) were evaluated. The method is selective because ambiphilic cream peaks and corticosteroid peaks are not overlapping. Linearity was confirmed using the correlation coefficient, which was 1 for all corticosteroids. Accuracy and precision were evaluated for hydrocortisone acetate and betamethasone dipropionate. All recovery values were in the range of 70–130%. Both RSD values (21.46% and 9.59%) were lower than 30%. The method is highly sensitive because levels of LOQ are in ng/ml.

**Conclusion:** All the evaluated parameters of validation were confirmed. The HPLC/UV method is validated for determination of trace levels of corticosteroids in ambiphilic creams and can be used for qualitative and quantitative analysis.

**Keywords:** topical corticosteroids; HPLC; validation; ambiphilic creams



## OTKRIVANJE ANTIERITROCITNIH ANTITELA I UTVRĐIVANJE NJIHOVE SPECIFIČNOSTI U TRUDNOĆI

Autori: MAJA GLUŠIĆ, Vedrana Golić

e-mail: maja.glusic17@gmail.com

Mentor: Asis. prim. dr sc. Nevenka Bujandrić, doc. dr Jasmina Grujić

Zavod za transfuziju krvi Vojvodine

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

**Uvod:** Imunohematološko testiranje žena tokom trudnoće vrši se u cilju: utvrđivanja prisutnosti RhD antigena i identifikacije RhD-negativnih žena koje podležu anti-D imunoglobulinskoj profilaksi, identifikacije žena sa klinički značajnim antieritrocitnim aloantitelima, pomoći u dijagnostici i lečenju hemolitičke bolesti novorođenčeta.

**Cilj rada:** Studija je sprovedena sa namerom da se utvrdi specifičnost aloantitela i njihova učestalost kod trudnica Južnobačkog okruga, da se uporedi učestalost anti-D sa učestalošću evropskih zemalja.

**Materijal i metode:** Retrospektivna studija izvedena od 1. januara do 31. decembra 2018. godine u Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine. Antitela otkrivena indirektnim antiglobulinskim testom, u gel-mikrokarticama sa komercijalnim test eritrocitima. Testiranje je vršeno na automatskom imunoanalizatoru IH-500 (BioRad). Specifičnosti antitela utvrđena panelom test eritrocita sa svim klinički značajnim antigenima.

**Rezultati:** Analizirani su rezultati testiranja 2286 trudnica. Među ispitivanim trudnicama bilo je 375 (16,40%) D-negativnih žena. IAT je bio pozitivan kod 99/2286 (4,33%) trudnica. Kod 57/99 (57,57%) trudnica, uzrok pozitivnog skrininga bila su pasivno uneta anti-D antitela zbog prevencije aloimunizacije. Među skrining pozitivnim trudnicama, broj aktivno imunizovanih žena sa iregularnim antieritrocitnim antitelima bio je 42/99 (42,43%). Pozitivan IAT usled aloimunizacije majke utvrđen je kod 1,84% (tokom tekuće trudnoće 1,49%). Distribucija antitela prema utvrđenoj specifičnosti bila je sledeća: 23,54% anti-D, 11,76% anti-M, 8,82% anti-E, 8,82% anti-K, 5,88% anti-C, 5,88% anti-Fyb, 2,94% anti-c, 2,94% anti-Lea, 2,94% anti-Leb, 2,94% autoantitela čija specifičnost se nije mogla utvrditi i 23,54% iregularnih antitela čija specifičnost se nije mogla utvrditi.

**Zaključak:** Anti-D antitela i dalje imaju najveću učestalost među alosenzibilisanim trudnicama i pored profilaktičke primene anti-D imunoglobulina. Identifikovana su i druga, ređe prisutna antitela.

**Ključne reči:** Eritrociti; antigeni krvnih grupa; prenatalna dijagnoza; Rho (D) imuni globulin; humoralni imunitet.

### UVOD

Početakom XX veka, kod čoveka su otkrivene, na osnovu prisustva ili odsustva specifičnih antigena (Ag) na eritrocitima, četiri osnovne krvne grupe A, B, AB i O, koje se nasleđuju sa roditelja na potomke. Distribucija pokazuje najveću učestalost krvne grupe A (42,1%), slede O krvna grupa (34,5%), B krvna grupa (16%), i sa najmanjom učestalošću AB krvna grupa (6,9%) [1]. Pored navedenih antigena ABO krvne grupe, do danas je otkriveno više od 400 antigena koji imaju različit značaj kako u transfuzijskom zbrinjavanju pacijenata kojima je potrebna krv tako i za ishod trudnoća u situacijama kada dete nasledi od oca antigen koji majka ne poseduje. Imunizacija trudnice nekim od eritrocitnih antigena stranih bebi može dovesti do ugroženosti ploda. Najveći značaj u trudnoći ima RhD krvnogrupsni sistem odnosno prisustvo RhDAg (D-pozitivan) ili odsustvo RhDAg (D-negativan) kod trudnice i ploda. U opštoj populaciji Srbije približno 80% stanovnika je D-pozitivno, dok je 20% D-negativno [2, 3].

Pored neslaganja RhDAg, i neslaganja između ABO krvne grupe majke (majka O krvne grupe) i ploda (plod A ili B krvne grupe) mogu dovesti do problema tj. hemolize eritrocita ploda. Problem nastaje kada su kod trudnice krvne grupe O njena prirodno prisutna antitela anti-A/anti-B, klase IgG, prisutna u visokom titru [4]. U slučaju ove inkompatibilije, skriningom antitela ne može se predvideti nastanak problema, jer se skrining antitela izvodi sa test eritrocitima O krvne grupe, koji ne reaguju sa prirodno prisutnim anti-A i anti-B antitelima.

Kod hemolizne bolesti fetusa i novorođenčeta uzrokovane imunim mehanizmom – aloimunizacijom majke na fetalne eritrocitne antigene nasleđene od oca, a odsutne kod majke, postoji viši nivo bilirubinemije u ranoj fazi nakon rođenja i duže trajanje hiperbilirubinemije nego u slučajevima kada se radi o nekom drugom uzroku. U najtežim slučajevima nije dovoljna fototerapija i terapija imunoglobulinima već se hiperbilirubinemija mora rešiti eksangvinotransfuzijom koja, pored smanjenja nivoa bilirubina, otklanja i parcijalno hemolizirane eritrocite, eritrocite za koje su vezana antitela i cirkulišuće imunoglobuline [1, 5, 6].

U slučaju anti-D inkompatibilije majke i bebe, postoji mogućnost prevencije imunizacije primenom humanog anti-D imunoglobulina koji se komercijalno proizvodi iz plazme zdravih osoba koje su imunizovane RhDag. Humani anti-D imunoglobulin vezuje se u krvi žene za eritrocite bebe „maskirajući” njihov RhD protein i sprečavajući imunološki sistem da razvije antitela. Humani anti-D imunoglobulin se primenjuje intramuskularno D-negativnim ženama i trudnicama koje nisu stvorile anti-D antitela najkasnije do 72 sata nakon: porođaja deteta koje je D-pozitivno, spontanog ili namernog prekida trudnoće, invazivnih ginekološko-akušerskih dijagnostičkih (amniocenteza, uzorkovanje horionskih resica) i terapijskih procedura, povrede trbuha i slično [7, 8]. U skladu sa činjenicom da se humani anti-D imunoglobulin može primiti samo ako još nisu stvorena RhD antitela, potrebno je da se, u svim navedenim situacijama, prethodno izvrši imunohematološko testiranje žene koje uključuje utvrđivanje ABO krvne grupe, RhD antigena, Rh fenotipa, ukoliko je žena negativna, skrininga antieritrocitnih antitela, identifikacije antitela ukoliko je skriningom otkriveno njegovo prisustvo i dr. [9]. U slučaju imunizacije, testira se i biološki otac deteta, tako što mu se određuje ABO krvna grupa, Rh fenotip, kao i prisustvo antigena koji je doveo do imunizacije žene. Takođe, postoji mogućnost da se invazivnim ili neinvazivnim tehnikama prikupi i molekularnim tehnikama testira genetski materijal bebe na prisustvo RhD antigena. Prikupljanje genetskog materijala bebe za testiranje putem amniocenteze ili uzimanja uzoraka horionskih resica predstavljaju invazivne tehnike koje nose rizik od pobačaja i mogu pojačati antitela majke ako su prisutna. Neinvazivno prikupljanje bebinih ćelija radi molekularnog testiranja DNK materijala vrši se iz krvi majke [9, 10, 11].

Imunohematološko testiranje žena tokom trudnoće vrši se u cilju: utvrđivanja prisutnosti RhD antigena i identifikacije RhD-negativnih žena koje podležu anti-D imunoglobulinskoj profilaksi, identifikacije žena sa klinički značajnim antieritrocitnim aloantitelima, pomoći u dijagnostici i lečenju hemolitičke bolesti novorođenčeta. Prvo testiranje trudnice treba obaviti u prvom trimestru trudnoće a dalja testiranja, u odnosu na utvrđeni nalaz, treba obaviti u skladu sa preporučenim algoritmom [2, 9].

Ukoliko se tokom imunohematološkog testiranja trudnice otkriju antitela, potrebno je utvrditi njihovu specifičnost i predvideti potencijal za oštećenje bebe. Trudnice sa antitelima (anti-D, anti-c i anti-K), za koje se zna da imaju potencijal da izazovu značajna oštećenja beba, kontrolišu se češće, prema utvrđenim algoritmima koji, pored učestalosti testiranja, definišu merenje koncentracije antitela, upućivanje lekaru specijalisti, praćenje nakon porođaja i dr.

U slučaju da su majke krvne grupe O, D-negativne, nepoznatog ABO/RhD statusa ili sa dokazanim prisustvom iregularnih antieritrocitnih antitela, njihove bebe biće testirane nakon rođenja. Deci će biti određena ABO krvna grupa i RhDag, kao i prisustvo antitela na eritrocitima metodom direktnog antiglobulinskog testa (DAT). Testiranje dece nakon rođenja omogućava njihov rani tretman u slučaju da su stvorena antitela ali i ciljanu zaštitu RhD-negativnih majki ukoliko je nakon porođaja utvrđeno da je dete RhD-pozitivno ali da je DAT negativan, što znači da nema stvorenih anti-D antitela [9].

U ranoj fazi trudnoće, ženi koja dolazi radi utvrđivanja ABO krvne grupe / RhDag iskrininga antitela, medicinski tehničar uzima uzorak venske krvi koji šalje u laboratoriju da se uradi ABO krvna grupa / RhDag i indirektni antiglobulinski test (IAT) tj. Coombs-ov test kojim se proverava postojanje iregularnih antieritrocitnih antitela u serumu/plazmi, i koji treba ponoviti tokom trećeg trimestra (28 ili 29 nedelje trudnoće). Kroz upitnik za trudnice, žena daje podatke o pobačajima, toku i ishodu ranijih trudnoća, intervencijama ili komplikacijama u tekućoj trudnoći, primanju transfuzija krvi i drugim važnim dešavanjima kao što su žutica ili izmena krvi kod dece iz prethodnih trudnoća. Takođe se uzimaju podaci o pasivnoj zaštiti žene, koji uključuju datum i dozu poslednje primene humanog anti-D imunoglobulina [5].

## CILJ RADA

Studija je sprovedena u periodu od 1. januara do 31. decembra 2018. godine, kod trudnica Južnobačkog okruga, sa namerom da se:

1. utvrdi specifičnost antieritrocitnih aloantitela kod trudnica imunizovanih tokom trudnoće
2. utvrdi učestalost antieritrocitnih aloantitela anti-D specifičnosti
3. uporedi učestalost aloimunizovanih trudnica sa anti-D antitelima sa publikovanim nalazima drugih studija

Na osnovu definisanih ciljeva, postavljene su sledeće hipoteze istraživanja:

HIPOTEZA 1: Kod trudnica aloimunizovanih trudnoćom otkrivena antitela imaju različite specifičnosti

HIPOTEZA 2: Postoji najveća učestalost anti-D antitela kod aloimunizovanih trudnica

HIPOTEZA 3: Učestalost aloimunizovanih trudnica sa antitelima anti-D specifičnosti odgovara podacima o učestalosti anti-D antitela u zemljama Evrope

## MATERIJAL I METODE

U retrospektivnoj studiji analizirani su podaci o pojavi aloantitela u serumu trudnica Južnobačkog okruga preuzeti iz Protokola o testiranju trudnica Zavoda za transfuziju krvi Vojvodine. Studija je obuhvatila period od 1. januara do 31. decembra 2018. godine.

Za otkrivanje antitela (skrining) kod trudnica, korišćen je metod indirektnog antiglobulinskog testa (IAT) u gelu na mikrokarticama (ID-Card Liss/Coombs) sa komercijalnim test eritrocitima (ID-DiaCell I-II, BioRad, Cressier, Switzerland). Testiranje je vršeno na automatskom imunoanalizatoru IH-500 (BioRad).

Za utvrđivanje specifičnosti antitela (identifikacija), korišćen je panel test eritrocita tipiziranih na sve klinički značajne antigene (ID-DiaPanel, BioRad, Cressier, Switzerland).

Statistička analiza izvedena je metodama deskriptivne statistike, korišćenjem statističkog programa *Minitab* 16. Podaci su prikazani tabelarno i grafički.

## REZULTATI

Tokom ispitivanog perioda, testirano je 2286 trudnica na ABO krvnu grupu / RhD antigen i skrining antitela. Među ispitivanim trudnicama bilo je 375 (16,40%) D-negativnih žena.

Skrining antitela (IAT) bio je pozitivan kod 99/2286 (4,33%) trudnica. Kod 57/99 (57,57%) trudnica, uzrok pozitivnog skrininga bila su pasivno uneta anti-D antitela zbog prevencije aloimunizacije. Među trudnicama sa pasivno unetim antitelima (primile imunoglobulin) u 18/57 slučajeva u pitanju je bila prva trudnoća, dok je ostalih 39/57 trudnica već imalo prethodne trudnoće.

Među skrining pozitivnim trudnicama broj aktivno imunizovanih žena sa iregularnim antieritrocitnim antitelima bio je 42/99 (42,43%), tako da je procenat aloimunizacije svih testiranih trudnica bio 1,84% (42/2286). Od 42 trudnice sa iregularnim antitelima, kod 8/42 (19,05%) aktivna imunizacija se desila tokom prethodnih trudnoća, kada su antitela i otkrivena. Među imunizovanim trudnicama aktivno imunizovanih trudnica tokom tekuće trudnoće bilo je 34/42 (80,95%). Među svim testiranim trudnicama procenat aktivno imunizovanih trudnica tokom tekuće trudnoće bio je 1,49 % (34/2286).

Fišerov test pokazao je ekstremnu statistički značajnu razliku između aktivno imunizovanih D-negativnih trudnica 19/375 i D-pozitivnih trudnica 15/1911 ( $p < 0,0001$ ).

Specifičnost antitela utvrđenih tokom prethodnih trudnoća kod D-pozitivnih i D-negativnih trudnica prikazana je u Tabeli 1.

Samo jedna aloimunizovana trudnica imala je multipla antitela (D + Fya) koja su utvrđena još tokom prethodnih trudnoća. Specifičnost antitela utvrđenih tokom tekuće trudnoće prikazana je u Tabeli 2.

Tabela 1. Specifičnost antitela utvrđenih tokom prethodnih trudnoća

RhD status trudnice	Specifičnost antitela utvrđenih tokom prethodnih trudnoća					Ukupno
	Anti-D	Anti-D + anti-Fya	Anti-E	Anti-Kell	Anti-M	
D-pozitivna			1	1	1	3
D-negativna	2	1	1		1	5
Ukupno	2	1	2	1	2	8

Među D-negativnim trudnicama anti-D antitela tokom tekuće trudnoće je stvorilo 8/375 (2,13%).

Među trudnicama imunizovanim tokom tekuće trudnoće, bilo je 19/2286 (0,83%) žena koje su prvi put bile trudne i 15/228 (0,66%) koje su imale prethodne trudnoće.

Distribucija antitela, stvorenih u tekućoj trudnoći, prema učestalosti, bila je sledeća: 23,54% anti-D (8/34), 11,76% anti-M (4/34), 8,82% anti-E (3/34), 8,82% anti-K (3/34), 5,88% anti-C (2/34), 5,88% anti-Fyb (2/34), 2,94% anti-c (1/34), 2,94% anti-Lea (1/34), 2,94% anti-Leb (1/34), 2,94% autoantitela čija specifičnost se nije mogla utvrditi (1/34) i 23,54% iregularnih antitela čija specifičnost se nije mogla utvrditi (8/34).

Prosečan broj kontrola D-pozitivnih trudnica sa iregularnim antitelima bio je 3 (rang 1–6), dok je prosečan broj kontrola D-negativnih trudnica sa iregularnim antitelima bio 4 (rang 1–10).

Tabela 2. Specifičnost antitela utvrđenih tokom tekuće trudnoće

Specifičnost antitela	Broj antitela	RhD status trudnice		Broj trudnoća	
		D-pozitivna	D-negativna	Prva	Više od jedne
Anti-D	8		8	3	5
Anti-C	2		2	2	
Anti-c	1	1		1	
Anti-E	3	2	1	3	
Anti-Kell	3	3		1	2
Anti-M	4	2	2	1	3
Anti- Fyb	2		2		2
Anti-Lea	1	1			1
Anti-Leb	1	1		1	
Iregularna nepoznate spec.	8	5	3	6	2
Autoantitela nepoznate spec.	1		1	1	
Ukupno	34	15	19	19	15

## DISKUSIJA

Kod trudnica koje su bile podvrgnute kontroli antieritrocitnih antitela tokom trudnoće, studija je utvrdila aktivnu imunizaciju kod 1,84%. Tokom tekuće trudnoće, utvrđena je aktivna imunizacija kod 1,49% žena. U grupi kontrolisanih D-negativnih trudnica utvrđena je aktivna imunizacija sa prisutnim anti-D antitelom kod 2,93% žena, od čega je 2,13% aktivno imunizovano tokom tekuće trudnoće. Distribucija antitela prema specifičnosti pokazala je najveću učestalost anti-D antitela (23,54%). Statistički je dokazana značajna razlika u imunizaciji D-pozitivnih i D-negativnih trudnica. Nije utvrđena statistički značajna razlika u broju ostvarenih kontrola D-pozitivnih i D-negativnih trudnica.

Grupa autora iz Australije prikazala je 2015. godine prevalencu od 0,73% iregularnih antieritrocitnih antitela kod trudnica, sa najvećom učestalošću anti-E 27,6%; anti-D 10,4% i anti-Kell 9,5% antitela. Podaci su pokazali da je većina antitela pronađena kod RhD pozitivnih žena, kao i da je najčešće utvrđeno anti-E antitelo prisutno kod malog broja RhD negativnih žena. Autori studije navode da su njihovi podaci pokazali mnogo veću stopu detekcije anti-E u poređenju sa drugim studijama, ali da je metoda korišćena u ovoj studiji dokazala obe klase anti-E antitela (IgM i IgG), tako da se nije mogao utvrditi stepen rizika za razvoj hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta. Iako anti-D ostaju klinički značajan problem, treba napomenuti da i druga antitela takođe mogu da izazovu tešku bolest [3]. Podaci u našoj studiji pokazuju učestalost anti-E antitela (5/42) od 11,90%.

Istraživanja objavljena 2019. godine pokazuju da su u zemljama u razvoju, poput Indije gde je studija rađena, nakon sprovedenih akcija transfuzijskih ustanova, evidentirani pozitivni efekti ovih delovanja pre svega kroz porast broja RhD-pozitivnih trudnica koje su došle na prenatalni skrining antitela (sa 18,2% u prvoj fazi na 72,8% u drugoj fazi, posle intervencije). Prenatalni skrining antitela u Indiji uglavnom je bio fokusiran na detekciju anti-D antitela kod RhD-negativnih trudnica. Međutim, kako hemolitička bolest može biti prouzrokovana antitelima koja su usmerena protiv drugih antigena eritrocita, prisutnih i kod kod RhD-pozitivnih trudnica, transfuzijske ustanove su, u saradnji sa transfuzijskim bolničkim komisijama, edukovale ginekologe o potrebi i dobrobitima izvođenja antenatalnog skrininga antitela kod svih trudnica [4]. U Zavodu za transfuziju krvi Vojvodine, gde je rađena naša studija, testiranje svih trudnica, koje uključuje i skrining antitela, obavlja se u prvom trimestru trudnoće. Svim trudnicama se preporučuje da kontrolu iregularnih antieritrocitnih antitela ponove tokom trećeg trimestra. Trudnice koje su skrining pozitivne ili RhD-negativne kontrolišu se češće.

Istraživanja su takođe pokazala da je kod D-negativnih trudnica dodatni skrining antitela u trećem trimestru trudnoće povećao broj otkrivenih kasnih aloimunizacija, omogućujući na taj način brži i adekvatniji tretman hemolizne bolesti fetusa i novorođenčeta [8]. Kao nezavisni faktori rizika za aloimunizaciju označeni su transfuzija krvi, multiparitet, uzorkovanje horionskih čupica i amniocenteza tokom tekuće trudnoće. Kasne imunizacije objašnjavaju se pojavom sekundarnog imunog odgovora usled delovanja pomenutih faktora tokom prethodnih trudnoća.

Izveštaj Laboratorije za imunohematologiju Mičigena prikazuje ukupnu prevalenciju antitela kod trudnica od 0,74%. Najčešće identifikovana značajna aloantitela u studiji bila su: anti-E (38,2%), a zatim anti-K (20,6%) i anti-M (17,6%). Najučestalija klinički značajna aloantitela kod D-pozitivnih trudnica bila su anti-E i anti-M, dok



su kod D-negativnih trudnica bila anti-Kell, anti-D i anti-c [12]. Razmatrajući klinički značajna antieritrocitna antitela, treba naglasiti da je u slučaju anti-K aloimunizacije fetalna anemija uzrokovana direktnim delovanjem anti-K antitela na suzbijanje eritropoeze, za razliku od drugih antitela koja izazivaju direktnu hemolizu eritrocita. Autori iz Mičigena utvrdili su ukupnu prevalenciju anti-K od 0,15%. Takođe su utvrdili da je anti-M pronađen kod trudnica pripadao uglavnom IgM klasi antitela, koja se prirodno pojavljuju. U slučaju prisustva anti-M antitela, značajno je utvrditi klasu antitela, jer postoji mogućnost da anti-M pripadaju IgG klasi antitela koja mogu biti uzrok hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta. U našoj studiji došli smo do podataka o značajno višoj prevalenci antieritrocitnih antitela kod trudnica (1,49%) i značajno nižoj učestalosti anti-M (11,76%) i anti-Kell (8,82%) antitela. U Južnobačkom okrugu, kome pripadaju trudnice iz naše studije, najveću učestalost imaju anti-D (23,54%), zatim anti-M, dok su anti-E i anti-K na trećem i četvrtom mestu.

Na osnovu rezultata dobijenih u studiji da su kod trudnica utvrđena anti-D, anti-M, anti-E, anti-Kell, anti-C, anti-Fyb, anti-c, anti-Lea i anti-Leb alontitela, možemo da prihvatimo početno postavljenu prvu hipotezu i zaključimo da su kod trudnica aloimunizovanih trudnoćom otkrivena antitela različitih specifičnosti.

Na osnovu utvrđenog učešća anti-D antitela među antitelima različitih specifičnosti otkrivenih kod trudnica aloimunizovanih trudnoćom, možemo da prihvatimo početno postavljenu drugu hipotezu i zaključimo da antieritrocitna antitela anti-D specifičnosti imaju najveću učestalost među utvrđenim antitelima različitih specifičnosti kod aloimunizovanih trudnica.

Na Islandu postnatalna anti-D imunoglobulinska profilaksa uvedena je još 1969. a univerzalni skrining iregularnih antieritrocitnih antitela kod trudnica počeo je da se sprovodi 1978. godine. Grupa autora na čelu sa Bollason-om navodi da je prevalencija aloimunizovanih trudnica na Islandu do uvođenja ovih mera bila dvostruko veća među D-negativnim ženama (1,9%) u poređenju sa D-pozitivnim ženama (0,9%). Posmatrajući period 1996–2015 godine, autori navode da je primenom anti-D imunoglobulinske profilakse incidenca anti-D otkrivenih tokom trudnoća značajno smanjena, ali da i dalje predstavlja značajan zdravstveni problem sa prevalencom antitela od 1,04%. Dobijeni rezultati prevalencije aloimunizovanih trudnica tokom tekuće trudnoće u našoj studiji su veći i kada se posmatraju sva antitela (1,49%) i kada se posmatra samo anti-D prevalenca (2,13%).

Najčešća antitela utvrđena kod trudnica na Islandu su anti-M (19,4%), anti-E (19,0%), anti-D (12,5%). I pored činjenice da se anti-M ne smatra klinički značajnim antitelom, jer se ova specifičnost retko povezuje sa hemolitičkom bolešću fetusa i novorođenčeta, autori ove studije ističu ovu neobično visoku prevalencu anti-M, čiji uzrok je nejasan. Prisustvo anti-E plus anti-c bila je najčešća kombinacija u aloimunizovanim trudnoćama. Autori islandske studije navode da je u 69% trudnoća sa anti-c ovo antitelo bilo praćeno sa anti-E, kao i da je anti-c otkriven kod 28% trudnoća sa anti-E. Oni, takođe, smatraju da anti-D, u odnosu na ostala antitela, ostaje i dalje klinički značajno antitelo povezano sa težim oblicima hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta [2].

U studiji holandskih naučnika objavljenoj 2015. godine potvrđeno je da su anti-D antitela u korelaciji sa najvećim rizikom od morbiditeta i smrtnosti ploda. Rizik za razvoj ozbiljnog oblika hemolitičke bolesti fetusa i novorođenčeta mnogo je niži u trudnoćama senzibilisanim drugim aloantitelima, sa izuzetkom anti-K [6]. U Norveškoj postnatalna anti-D profilaksa uvedena je 1969. godine sa pozitivnom posledicom smanjenja učestalosti novih RhD imunizacija sa 47,4 % na 7,1%. Uvođenje prenatalne anti-D profilakse, pored primene postnatalne profilakse, dodatno značajno smanjuje broj RhD imunizacija [10].

U skladu sa dobijenim rezultatima učestalosti antitela anti-D specifičnosti kod aloimunizovanih trudnica Južnobačkog okruga i na osnovu poređenja sa rezultatima o učestalosti ovog antitela kod trudnica u zemljama Evrope, odbacujemo početno postavljenu hipotezu pod rednim broj 3 i zaključujemo da učestalost aloimunizovanih trudnica sa antitelima anti-D specifičnosti ne odgovara podacima o učestalosti anti-D antitela u zemljama Evrope, odnosno učestalost anti-D antitela utvrđena u našoj studiji veća je od publikovanih podataka za evropske zemlje.

## ZAKLJUČAK

1) Kod trudnica aloimunizovanih trudnoćom, otkrivena antitela imaju različite specifičnosti (anti-D, anti-M, anti-E, anti-Kell, anti-C, anti-Fyb, anti-c, anti-Lea i anti-Leb alontitela).

2) Kod trudnica koje su bile podvrgnute kontroli antieritrocitnih antitela tokom trudnoće, studija je utvrdila aktivnu imunizaciju kod 1,84% žena (tokom tekuće trudnoće 1,49%).

3) Kod aloimunizovanih trudnica, postoji najveća učestalost anti-D antitela 23,54%.

4) Učestalost aloimunizovanih trudnica sa antitelima anti-D specifičnosti ne odgovara učestalosti anti-D antitela u zemljama Evrope, odnosno učestalost anti-D antitela utvrđena u našoj studiji veća je od publikovanih podataka za evropske zemlje.

Anti-D antitela i dalje imaju najveću učestalost među alosenzibilisanim trudnicama i pored profilaktičke primene anti-D imunoglobulina. Pored antitela Rh krvnogrupnog sistema, utvrđena su i druga, ređe prisutna antitela. Klinički značaj svakog antitela procenjen je pojedinačno, uključujući titar antitela i fenotip potencijalnog oca.



## LITERATURA

1. Bujandric N, Grujic J. Exchange Transfusion for Severe Neonatal Hyperbilirubinemia: 17 Years' Experience from Vojvodina, Serbia. *Indian J Hematol Blood Transfus.* 2016; 32(2):208-14
2. Bollason G, Hjartardottir H, Jonsson T, Gudmundsson S, Kjartansson S, Halldorsdottir AM. Red blood cell alloimmunization in pregnancy during the years 1996-2015 in Iceland: a nation-wide population study. *Transfusion.* 2017; 57(11):2578-85.
3. Pal M. and Williams B. Prevalence of maternal red cell alloimmunisation: a population study from Queensland, Australia. *Pathology* 2015; 47:151– 5.
4. Karim F, Moiz B, Kamran N. Risk of maternal alloimmunization in Southern Pakistan - a study in a cohort of 1000 pregnant women. *Transfus Apher Sci.* 2015; 52(1):99-102.
5. Ghesquière L, Garabedian C, Coulon C, Verpillat P, Rakza T, Wibaut B, et al. Management of red blood cell alloimmunization in pregnancy. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2018; 47(5):197-204.
6. de Haas M, Thurik FF, Koelewijn JM, van der Schoot CE. Haemolytic disease of the fetus and newborn. *Vox Sang.* 2015; 109(2):99-113.
7. Markham KB, Rossi KQ, Nagaraja HN, O'Shaughnessy RW. Hemolytic disease of the fetus and newborn due to multiple maternal antibodies. *Am J Obstet Gynecol.* 2015; 213(1):68.e1-68.e5.
8. Webb J, Delaney M. Red Blood Cell Alloimmunization in the Pregnant Patient. *Transfus Med Rev.* 2018; 32(4):213-19.
9. White J, Qureshi H, Massey E, Needs M, Byrne G, Daniels G et al. British Committee for Standards in Haematology. Guideline for blood grouping and red cell antibody testing in pregnancy. *Transfus Med.* 2016; 26(4):246-63.
10. Sørensen K, Kjeldsen-Kragh J, Husby H, Akkøk ÇA. Determination of fetal RHD type in plasma of RhD negative pregnant women. *Scand J Clin Lab Invest.* 2018; 78(5):411-16.
11. Sloomweg YM, Koelewijn JM, van Kamp IL, van der Bom JG, Oepkes D, de Haas M. Third trimester screening for alloimmunisation in Rhc-negative pregnant women: evaluation of the Dutch national screening programme. *BJOG.* 2016; 123(6):955-63.
12. Moinuddin I, Fletcher C, Millward P. Prevalence and specificity of clinically significant red cell alloantibodies in pregnant women - a study from a tertiary care hospital in Southeast Michigan. *J Blood Med.* 2019; 10:283–289.

## SCREENING FOR RED BLOOD ANTIBODIES AND ANTIBODY IDENTIFICATION IN PREGNANCY

Authors: MAJA GLUŠIĆ, Vedrana Golić  
e-mail: maja.glusic17@mail.com  
Mentor: TA Nevenka Bujandrić, Assist. Prof. Jasmina Grujić  
Institute for Blood Transfusion of Vojvodina  
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

**Introduction:** Immuno-hematological testing of pregnant women is done with the aim of determining the presence of RhD antigen and identifying the RhD-negative women in the anti-D immunoglobulin prophylaxis program, identifying women with clinically significant anti-erythrocyte alloantibodies, and assisting in the diagnosis and treatment of hemolytic disease of the newborn.

**Aim:** To determine the specificity and frequency of alloantibodies among pregnant women from the South Backa District, to compare anti-D results with the European countries.

**Material and Methods:** A retrospective study was conducted from January 1 to December 31, 2018 in the Blood Transfusion Institute of Vojvodina. The screening was performed using an indirect antiglobulin test, in gel-microcards with commercial test erythrocytes. The testing was performed on an automatic immunoassay IH-500 (BioRad). A panel of commercial erythrocytes was used to determine antibody specificity.

**Results:** Test results of 2286 pregnant women were analyzed. Among the pregnant women there were 375 (16.40%) D-negative women. IAT was positive in 99/2286 (4.33%) pregnant women. In 57/99 (57.57%) pregnant women the cause of positive screening was anti-D antibodies passively introduced to prevent alloimmunization. Among the positive pregnant women, the number of actively immunized women with irregular anti-erythrocyte antibodies was 42/99 (42.43%). The prevalence was 1.84% (in the current pregnancy 1.49%). Distribution of antibodies according to the determined specificity: anti-D (23.54%), anti-M (11.76%), anti-E (8.82%), anti-K (8.82%), anti-C (5.88%), anti-Fyb (5.88%), anti-c (2.94%), anti-Lea (2.94%), anti-Leb (2.94%), 2.94% of autoantibodies whose specificity could not be determined and 23.54% of irregular antibodies whose specificity could not be determined.

**Conclusion:** Anti-D antibodies continue to have the highest prevalence among pregnant women despite the prophylactic administration of anti-D immunoglobulin. We also identified other, less commonly present antibodies.

**Keywords:** erythrocytes; blood group antigens; prenatal diagnosis; Rh(D) immune globulin; humoral immunity



## PRIMENA KONTINUIRANOG PASIVNOG POKRETA U REHABILITACIJI KONTRAKTURA ZGLOBA LAKTA NAKON PRELOMA U DEČIJEM UZRASTU – PRIKAZ SLUČAJA

Autor: MAGDALENA PANTIĆ

e-mail: panticmagdalena22@gmail.com

Mentor: Doc. dr Rastislava Krasnik

Klinika za dečiju habilitaciju i rehabilitaciju Instituta za zdravstvenu zaštitu dece i omladine Vojvodine  
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

**Uvod:** Kontraktura zgloba lakta je jedna od najčešćih posledica koja nastaje usled imobilizacije ovog zgloba, a procedure koje se koriste za njihovo savladavanje su kineziterapijske procedure aktivnim i kontinuiranim pasivnim pokretom.

**Cilj rada:** Prikazati proces rehabilitacije kontraktura zgloba lakta nakon preloma u dečijem uzrastu primenom kontinuiranog pasivnog pokreta.

**Materijal i metode:** Fizioterapeutska evaluacija u vidu merenja obima pokreta goniometrom, snage stiska šake povredene ruke merene dinamometrom (SAEHAN-SH5008), evidentiranje intenziteta bola pomoću VAS skale (VAS – Visual Analogue Scale), određena je Skala ishoda za pokrete fleksije i ekstenzije (eng. Flynn scale), uvid u nalaz fizijatra i u medicinsku dokumentaciju.

**Rezultati:** Pacijent N. N., muškog pola, uzrasta 6 godina, visine 125 cm, zadobio je prelom ruke prilikom pada na ispruženu ruku. Pacijent je na prijemu pregledan klinički i radiografski. Radiografski je utvrđen suprakondilarni prelom humerusa, desne, dominantne ruke. Pregledom nisu ustanovljene povrede perifernih nerava ruke i pacijent je upućen na ambulantno lečenje. Lečen je konzervativno u vidu nošenja gipsane imobilizacije u trajanju od 21 dan. Nakon uklanjanja imobilizacije, pacijentu je na pregledu fizijatar dijagnostikovao prisustvo kontraktura lakta i on je uključen, uz saglasnost roditelja, u kineziterapijski proces kontinuiranim pasivnim pokretom (CPM), proveden ARTROMOT® E2-E2 compact aparatom.

**Zaključak:** Tretman kontinuiranim pasivnim pokretom dovodi do značajnih poboljšanja u nekim elementima funkcionalnosti zgloba lakta, značajne razlike u poboljšanju vrednosti snage stiska šake povredene ruke, smanjenja intenziteta bola povredene ruke, i ishod za pokretljivost zgloba lakta u stepenima prema Flynn skali je ocenjen kao odličan nakon sedam dana terapije.

**Ključne reči:** Kontraktura; kontinuiran pasivan pokret; lakat.

### UVOD

Prelomi gornjih ekstremiteta spadaju među najzastupljenije povrede u dečijem uzrastu, od ukupnog broja preloma, 7–9% čine prelomi lakta. Najčešće su zastupljeni suprakondilarni prelomi, u čak 69% slučajeva, zatim prelom lateralnog kondila sa učestalošću od 17%. U najvećem broju slučajeva je u pitanju zatvoreni tip preloma. Incidenca preloma je najčešća kod dece u uzrastu 5–8 godina, sa različitim mehanizmom povređivanja [1, 2]. Ovaj tip preloma je učestaliji kod dečaka u odnosu na devojčice, a najčešći mehanizam povređivanja je pad na ispruženu ruku, najčešće u toku igre [3, 4]. Da bismo smanjili posledice koje prate imobilizaciju, pacijenta uključujemo što je pre moguće u kineziterapijski tretman. Najbolje rezultate pokazuje kombinovana primena aktivnih i pasivnih terapeutskih procedura [1, 5]. Aktivne vežbe direktno utiču na mišiće i zglobove, ali i na organizam u celini, ali je pozitivan efekat uočen i kod primene kineziterapijskog tretmana kontinuiranim pasivnim pokretom (CPM – *Continuous Passive Motion*). Kontinuirani pasivni pokret (CPM) je proces aplikovanja sporog i kontinuiranog pokreta na povređeni zglob i može biti primenjen pomoću metoda kineziterapije ili pomoću određenih uređaja/aparata [6]. ARTROMOT E2-E2 compact aparat je motorizovani uređaj za kontinuirano pasivno kretanje (CPM) koji obezbeđuje kretanje zgloba lakta. Adekvatan je za korišćenje u bolnicama, klinikama, opštoj praksi i važan je dodatak terapeutskim tretmanima. Koristi se za sprečavanje negativnih efekata imobilizacije, sticanje bezbolnijih pokreta i vraćanje funkcionalnosti zgloba lakta. Pomoću kontinuiranog pasivnog pokreta (CPM), provedenog ARTROMOT E2-E2 compact aparatom, postiže se brža resorpcija hematoma, bolji metabolizam zgloba, radi se na prevenciji kontraktura, jer je pogodan za ranu rehabilitaciju, poboljšanje cirkulacije i postiže se rana mobilizacija zgloba [7].

### PRIKAZ SLUČAJA

Pacijent N. N., muškog pola, uzrasta 6 godina, visine 125 cm i težine 30 kg je zadobio prelom ruke prilikom pada na ispruženu ruku. Pacijent je na prijemu pregledan klinički i radiografski. Radiografski je utvrđen

suprakondilarni prelom humerusa, desne, dominantne ruke. Pregledom nisu ustanovljene povrede perifernih nerava ruke i pacijent je upućen na ambulantno lečenje. Lečen je konzervativno u vidu nošenja gipsane imobilizacije u trajanju od 21 dan. Nakon uklanjanja imobilizacije, pacijentu je na pregledu fizijatar dijagnostikovao prisustvo kontraktura zgloba lakta povređene ruke i uključen je, uz saglasnost roditelja, u kineziterapijski proces kontinuiranim pasivnim pokretom (CPM) provođen *ARTROMOT E2-E2 compact* aparatom. Prilikom kliničkog pregleda nakon skidanja imobilizacije pacijent je intenzitet bola ocenio ocenom 2 prema VAS skali (eng. VAS – *Visual Analogue Scale*). Objektivizirano goniometrom, vrednost obima pokreta u zglobu lakta za pokret fleksije bila je  $120^\circ$  (Slika 1), a za pokret ekstenzije  $-10^\circ$  (Slika 2), dok su pronacija i supinacija bile u fiziološkim vrednostima od  $90^\circ$ . Merena je snaga stiska šake povređene ruke pomoću dinamometra (SAEHAN-SH5008), koja je nakon imobilizacije iznosila 2 J/kg. Nakon kineziterapijskog tretmana kontinuiranim pasivnim pokretom (CPM), provođenog *ARTROMOT E2-E2 compact* aparatom, u trajanju od 7 dana, urađen je retest za parametre koji su odgovarali testiranju funkcionalnosti zgloba lakta. Vrednosti obima pokreta merene goniometrom su tada iznosile za pokret fleksije  $140^\circ$ , ekstenzije  $+5^\circ$ , pronacija i supinacija su bile u fiziološkim granicama od  $90^\circ$ , snaga stiska šake povređene ruke pomoću dinamometra 4 J/kg. Intenzitet bola na VAS skali nakon tretmana pacijent je ocenio ocenom 0. Posle tretmana vrednosti fleksije i ekstenzije su upoređivane sa vrednostima četve-rostepene Skale ishoda za fleksiju i ekstenziju (*Flynn Scale*), gde su dobijene vrednosti odgovarale nivou 1, što znači da je kod pacijenta pokretljivost u zglobu lakta prema Skali ishoda (*Flynn Scale*) nakon tretmana ocenjena kao odličan ishod.



Slika 1. Kineziterapijski proces kontinuiranim pasivnim pokretom provođen *ARTROMOT E2-E2 compact* aparatom za pokret fleksije

## DISKUSIJA

Razni oblici tretmana i pristupa lečenju u toku rehabilitacije pokazuju različit nivo napretka, a veliki broj procedura koji se koristi u tu svrhu govori u prilog tome da lečenje kontraktura iziskuje multidisciplinarni pristup. Pomenućemo studiju Breen i saradnika (1988), koji izdvajaju u svom istraživanju terapiju pasivnim kontinuiranim pokretom (sprovođena pomoću *Kinnetec Richards Co. Memphis, Tennessee*) kao terapiju koja je u njihovoj studiji pokazala značajnija poboljšanja u vrednostima obima pokreta zgloba lakta u odnosu na metode standardne kineziterapije kod pacijenata koji su postoperativno bili uključeni u tretman [8, 9], kao i studija Sullivan FL i saradnika (1992), koji terapiju kontinuiranim pasivnim pokretom (CPM) izdvajaju kao terapiju koja je dovela do većeg poboljšanja u rehabilitaciji fleksionih kontraktura lakta [10]. Svrha ovakvih istraživanja je da se istaknu mogućnosti koje nam pružaju aparati za sprovođenje kontinuiranog pasivnog pokreta (CPM) u što efikasnijem savladavanju kontraktura zgloba lakta i time dovode do smanjenja kasnijih posledica koja ta





Slika 2. Kineziterapijski proces kontinuiranim pasivnim pokretom provoden ARTROMOT<sup>®</sup> E2-E2 compact aparatom za pokret ekstenzije

ograničenja donose, u cilju pomoći a ne zamene za aktivnu kineziterapiju.

Snaga stiska šake merena dinamometrom je jedan od osnovnih pokazatelja funkcionalnosti šake i praćenjem ovih vrednosti možemo pratiti napredak rehabilitacionog tretmana. Pokazalo se da je tretman pasivnim kontinuiranim pokretom (CPM) pomoću ARTROMOT<sup>®</sup> E2-E2 compact aparata adekvatan u procesu rehabilitacije u cilju povećanja jačine stiska šake. Razlog za to je možda u tome što je intenzitet bola manji kod pacijenata u toku pasivnog u odnosu na aktivan pokret [11], jer ne dolazi do kontrakcije mišića povređenog ekstremiteta koji dodatno povećava bol, te su pacijenti, što je ranije moguće, uključeni u tretman kineziterapije koja utiče direktno na snagu mišića.

## ZAKLJUČAK

Kontraktura zgloba lakta je jedna od najčešćih posledica koji prate inaktivitet zgloba, te je neophodno početi sa metodama kineziterapije čim to uslovi dozvole. Nakon evaluacije koja je sprovedena po završetku terapije u trajanju od 7 dana, pokazalo se da je došlo do značajnijeg poboljšanja po pitanju funkcionalnosti zgloba lakta za obim pokreta fleksije i značajnijeg poboljšanja snage stiska šake povređene ruke, smanjenja intenziteta bola povređene ruke, i ishod za pokretljivost zgloba lakta u stepenima prema Flynn skali je ocenjen kao odličan nakon kineziterapije kontinuiranim pasivnim pokretom sprovedene ARTROMOT<sup>®</sup> E2-E2 compact aparatom.

## LITERATURA

- Bogdan M, Mikov A. The role of physical therapy in the treatment of post-traumatic contracture of the elbow in children. *Medicinski pregled*. 2017;70(1-2):58-61.
- Gajdobranski ĐR, Marić DM, Tatić MR, Živković D, Mikov A, Nedeljković M. Pin fixation in treatment of dislocated lateral condyle of the humerus in pediatric population. *Medicinski pregled*. 2004;57(1-2):60-5.
- Pannu GS, Herman M. Distal radius-ulna fractures in children. *Orthopedic Clinics*. 2015;46(2):235-48.
- Antabak A, Bračić K, Karlo K, Bulić K, Papeš D, Augustin G et al. Forearm fractures in Zagreb children. *Liječnički vjesnik*. 2019;141(1-2):14-9.
- Jandrić S. Effects of physical therapy in the treatment of the posttraumatic elbow contractures in the children. *Bosnian journal of basic medical sciences*. 2007;7(1):29.
- Vetrice G, Deaconescu T. Actuating systems of elbow rehabilitation devices: *Annals of the Academy of Romanian Scientists Series on Engineering Sciences*. 2016;8(1):67-77.
- ARTROMOT® product line [homepage on the Internet]. Germany ORMED [updated 2020 Feb 23; cited 2020 Sept 25]. Available from: <http://www.ormed.djoglobal.eu/>
- Gausepohl T, Mader K, Pennig D. Mechanical distraction for the treatment of posttraumatic stiffness of the elbow in children and adolescents. *JBJS*. 2006;88(5):1011-21.
- Breen TF, Gelberman RH, Ackerman GN. Elbow flexion contractures: treatment by anterior release and continuous passive motion. *Journal of Hand Surgery*. 1988;13(3):286-7.
- Sullivan FL, Urbaniak JR. Anterior capsulotomy and continuous passive motion in the treatment of post-traumatic flexion contracture of the elbow. A prospective study. *The Journal of bone and joint surgery. American volume*. 1992;74(8):1229-34.
- Chinchalkar SJ, Szekeres M. Rehabilitation of elbow trauma. *Hand clinics*. 2004;20(4):363-74.



## CONTINUOUS PASSIVE MOTION APPLICATION IN ELBOW JOINT CONTRACTURE REHABILITATION AFTER FRACTURE IN CHILDREN – A CASE REPORT

Author: MAGDALENA PANTIĆ

e-mail: panticmagdalena22@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Rastislava Krasnik

Clinic for Child Habilitation and Rehabilitation, Institute for Youth and Child Healthcare of Vojvodina

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

**Introduction:** Elbow contracture is one of the most common outcomes of immobilization of this joint and is typically treated through kinesiotherapy involving active and continuous passive motion.

**Aim:** To demonstrate the process based on continuous passive motion aimed at elbow joint contracture rehabilitation following fractures in children.

**Material and Methods:** Physiotherapeutic evaluation involving goniometer-based range of motion measurements and dynamometer-based (SAEHAN-SH5008) grip strength measurements applied to the injured hand, pain self-ratings using the Visual Analogue Scale (VAS), and the Outcome scale for flexion and extension (Flynn Scale), along with the physiatrist's findings and medical documentation.

**Results:** A 6-year-old male patient, 125 cm in height and weighing 30 kg, suffered an arm fracture while trying to break a fall by extending his arms. Clinical and radiographic evaluations performed upon admission of the patient revealed a supracondylar fracture of the humerus in his right (dominant) arm. As no peripheral nerve damage was detected, the patient was referred to ambulatory care, which involved cast placement for immobilizing the affected limb for 21 days. Upon cast removal, the physiatrist diagnosed elbow contracture, after which the patient was treated with parental consent through kinesiotherapy involving active and continuous passive motion (CPM) using ARTROMOT® E2-E2 compact apparatus.

**Conclusion:** CPM treatment leads to significant improvements in some elements of elbow joint functionality, as well as significant differences in the grip strength, along with a reduction in subjective pain in the affected arm. According to the Flynn Scale criteria, a 7-day therapy has also resulted in an excellent range of motion in the treated elbow.

**Keywords:** contractures; continuous passive motion; elbow



## PROCENA POSTURALNOG STATUSA ODBOJKAŠICA RAZLIČITIH STAROSNIH GRUPA

Autori: MILICA STANIĆ, Emina Štrangar  
 e-mail: milicastanic01@gmail.com  
 Mentor: Doc. dr Rastislava Krasnik  
 Odbojkaški klub „Grbić”  
 Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

**Uvod:** Telesna postura predstavlja položaj u kom držimo naše telo uspravno. Promene u telesnoj posturi su česte kod dece/adolescenata koji aktivno učestvuju u sportskim aktivnostima.

**Cilj rada:** Sagledati posturalni status odbojkašica različitih starosnih kategorija, kao i prisutnost i učestalost posturalnih poremećaja kod njih.

**Materijal i metode:** Prospektivno istraživanje obuhvatilo je 44 ispitanika ženskog pola, uzrasta od 7 do 14 godina, prosečne starosti 11 godina, članova Odbojkaškog kluba „Grbić”, uz prethodno potpisan informisani pristanak za učešće. Studija je rađena od 29. 11. 2019. god do 21. 12. 2019. god., uz prethodno obaveštenje osobe, roditelja/staratelja, kao i uz saglasnost od strane Etičke komisije Odbojkaškog kluba i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Novom Sadu. Stratifikacija uzorka izvršena je prema uzrastu, vremenskom periodu bavljenja odbojkom, starosti pri dolasku na prvi trening, sociodemografskim parametrima, kao i posturalnom statusu, upotrebom metode procene držanja tela prema Napoleonu Volanskom (Napoleon Wolanski).

**Rezultati:** Lošije držanje glave, ramena, lopatica, trbušnog zida i stopala, kao i lošiji oblik grudnog koša, bočnih krivina kičmenog stuba i oblika nogu imali su stariji ispitanici, koji su pripadali starosnoj kategoriji 11–14 godina. Statistički značajna razlika među starosnim kategorijama bila je prisutna samo kada je reč o lošem držanju glave ( $p < 0,05$ ).

**Zaključak:** Tokom perioda rasta, važno je obratiti pažnju na bilo kakva fizička odstupanja od utvrđenih normi za odgovarajući uzrast, kako bi se preduzele preventivne, a po potrebi i terapijske mere.

**Ključne reči:** Telesno držanje; odbojka; odbojkašice; trening.

## UVOD

Telesna postura predstavlja položaj u kom držimo naše telo uspravno, protiv sile gravitacije [1].

Andujar i Santoja (1996) definisali su pravilnu posturu kao: „Držanje tela koje ne opterećuje lokomotorni aparat” [2].

Prema Kendall i sar. (2000), telesna postura predstavlja „Skup položaja koje u određenom trenutku zauzimaju svi telesni zglobovi”, dok se statičko telesno poravnanje definiše u odnosu na položaj različitih zglobova i telesnih segmenata. Idealna telesna postura kompatibilna je sa naučnim principima i uključuje minimalnu napetost i deformaciju, uz postizanje maksimalne efikasnosti tela [3–6].

Telesno držanje predstavlja motoričku naviku, povezanu sa svakodnevnim aktivnostima i individualna je karakteristika ljudi [4–6].

Promene telesne posture koje odstupaju od normalnog stanja nazivaju se posturalni deficit i u današnje vreme predstavljaju jedan od najozbiljnijih problema koji se javlja pri dečjem razvoju [7].

Epidemiološke studije ukazuju da postoji značajan broj dece sa lošim telesnim držanjem (50%), koji prijavljuju prisustvo bola u kičmi [8].

Kod 45% do 85% svetske populacije, tokom života dolazi do pojave bola u leđima, kao posledice prekomernih napora, neadekvatnih i dugotrajnih položaja, nedostatka ili neadekvatne fizičke aktivnosti. Ovo postaje rastući zdravstveni problem, koji se javlja u ranom dobu, počev od 12. godine života. Kod oko 30% adolescenata, tokom faze rasta, nastaje posturalni disbalans, što može usloviti pojavu malformacija, koje ih mogu pratiti tokom čitavog života [9, 10].

Telesna postura sportista područje je interesovanja brojnih istraživača koji žele da utvrde potencijalni odnos između posturalnog disbalansa i asimetrične akumulacije opterećenja kao i pojave specifičnih povreda. Odbojka je primer sportske discipline koja je povezana sa visokim trenažnim opterećenjima. Odbojkaški trening je, između ostalog, usmeren na poboljšanje tehničkih veština, poput prebacivanja lopte, serviranja, napada ili blokiranja. Ovaj sport uključuje brojne asimetrične tehnike, uključujući servis i napad. Bavljenje odbojkom može dovesti do disbalansa između mišićnog tonusa i dužine mišića, uz posledičnu pojavu asimetrije kičmenog stuba. Asimetrični nagib i rotatorni obrasci u ramenom pojasu uzrokuju mišićni disbalans i slabost, što dovodi do povećanja rizika za nastanak povreda ramena, koje u manjoj ili većoj meri mogu doprineti i asimetriji kičmenog stuba [11–18].

Prevenција posturalnih oštećenja složen je postupak obezbeđivanja opšteg zdravlja, kako fizičkog tako i

mentalnog. Ovaj problem ima naročitu važnost kod dece i mladih, jer tokom rasta i sazrevanja lako dolazi do nastanka posturalnih poremećaja, koji se pretežno razvijaju tokom ovog životnog doba i zbog toga ga je neophodno detaljnije istražiti [19].

Cilj rada bio je sagledati posturalni status odbojkašica različitih starosnih kategorija, kao i prisutnost i učestalost posturalnih poremećaja kod njih.

## MATERIJAL I METODE

Prospektivno istraživanje obuhvatilo je 44 ispitanika ženskog pola, uzrasta od 7 do 14 godina, prosečne starosti 11 godina, članova Odbojkaškog kluba „Grbić“, uz prethodno potpisan informisani pristanak za učešće.

Studija je rađena od 29. 11. 2019. god. do 21. 12. 2019.god., uz prethodno obaveštenje osobe, roditelja/staratelja, kao i uz saglasnost od strane Etičke komisije Odbojkaškog kluba i Etičkog odbora Medicinskog fakulteta u Novom Sadu.

Stratifikacija uzorka izvršena je prema uzrastu, vremenskom periodu bavljenja odbojkom, starosti pri dolasku na prvi trening, sociodemografskim parametrima, kao i posturalnom statusu, upotrebom metode procene držanja tela prema Napoleonu Volanskom (*Napoleon Wolanski*). Ova metoda je u širokoj primeni, originalna verzija dostupna je u publikaciji u Biblioteci Matice srpske u Novom Sadu: *Wolański N, Niemiec S, Pyżuk M. Antropometria inżynieryjna. Warszawa: Książka i Wiedza; 1975.*

Prevod ovog upitnika na srpski jezik (originalna (verzija korišćena u istraživanju) i modifikovana verzija) takođe je u širokoj upotrebi: *Protić-Gava B, Šćepanović T. Osnove kineziterapije i primenjena korektivna gimnastika. Novi Sad: Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja; 2012.*

Procena posturalnog statusa metodom po Napoleonu Volanskom sastoji se iz osam parametara: Držanja glave; Držanja ramena; Držanja lopatica; Odstupanje kičmenog stuba u frontalnoj ravni; Status prednjeg trbušnog zida; Oblik nogu; Držanje stopala. Ocenjivanje se sprovodi uz pomoć trostepene skale, pri čemu ocena 0 ukazuje na fiziološko stanje, ocena 1 na blago odstupanje (funkcionalne promene), a ocena 2 ukazuje na znatno odstupanje od fiziološkog stanja (strukturnalne promene). Procena držanja glave se utvrđuje njenim položajem u odnosu na zamišljenu ravan koja tangira gornji deo grudne kosti (posmatra se u sagitalnoj ravni, iz profila). Držanje ramena se utvrđuje projekcijom vrha ramena (u sagitalnoj ravni) u odnosu na vrat. Držanje lopatica se procenjuje u odnosu na stepen njihove priljubljenosti uz grudni koš (njihovo uklapanje u jedinstvenu površinu ramena), a posmatranje se vrši u frontalnoj ravni (sa leđne strane). Razvijenost grudnog koša (njegov oblik) se posmatra u sagitalnoj ravni (akcenat je na razvijenosti grudnog koša). Odstupanje kičmenog stuba u frontalnoj ravni vrši se posmatranjem i ocenjivanjem bočnih devijacija kičmenog stuba. Držanje trbušnog zida posmatra se u sagitalnoj ravni, iz profila. Oblik nogu se posmatra sprema i traže se odstupanja u vidu „X” i „O” nogu. Svod stopala ispitanika ocenjuje se pri stavu na jednoj nozi. Ova metoda služi za proveru postojanja odstupanja pojedinih segmenata tela od normalnog držanja. Zbirnim ocenama datim za držanje svakog segmenta, dobija se zbir negativnih bodova pomoću kojih određujemo ukupno držanje tela (manji zbir ukazuje na bolji posturalni status): 0 – izvrsno držanje tela; 1–4 vrlo dobro držanje tela; 5–8 dobro držanje tela; 9–12 slabo držanje tela; 13–16 vrlo loše držanje tela [20, 21].

Procena dominantne strane tela određena je upotrebom/dominantnom lateralizacijom, na osnovu anamnestičkih podataka, dobijenih kao odgovor na pitanje: koju ruku upotrebljavaš pri crtanju, pisanju, kao i nogu pri šutiranju lopte kao vodeću.

Na osnovu protokola istraživanja i standardizovanih upitnika, prikupljeni podaci su prikazani primenom deskriptivnih statističkih pokazatelja, od čijih mera su korišćeni aritmetička sredina sa pripadajućom standardnom devijacijom, kao i intervalne vrednosti, minimum i maksimum. Korišćeni su frekvencije i procenti. Za ispitivanje statističke značajnosti korišćen je  $X^2$  test, uz upotrebu odgovarajućeg programa za statističku obradu podataka (SPSS ver. 21). Dobijeni rezultati su prikazani pomoću tabela i grafikona (*Microsoft Excel*) u programu *Microsoft Word for Windows MS Office*.

## REZULTAT

U istraživanje je uključeno 44 ispitanika ženskog pola, čija je struktura prema starosti prikazana u Tabeli 1. Prosečna starost ispitanika bila je 11 godina. Najmlađi je imao 7, a najstariji 13 godina (Tabela 1).

Prosečne vrednosti telesne mase i telesne visine prikazane su u Tabeli 2. Prosečna visina ispitanika iznosila je  $155,45 \pm 11,49$  cm, dok je prosečna telesna masa bila  $44,28 \pm 10,87$  kg. Na osnovu vrednosti telesne visine i mase, izračunali smo i *Body Mass Index* (BMI), koji je zbog uzrasta ispitanika predstavljen u percentilima (Tabela 3)

Kod najvećeg dela ispitanika, desna strana bila je dominantna (93%) (Grafikon 1).

Prosečna ukupna dužina treniranja odbojke (u mesecima) iznosila je 34,27 (Tabela 4).

Najveći broj ispitanika bavio se ili se i dalje, uz odbojku, bavi folklorom (23%), dok 11,5% ispitanika pre odbojke nije imao nijednu sportsku/rekreativnu aktivnost (Grafikon 2).

Svi ispitanici su negirali trenutno prisustvo bola u bilo kom telesnom segmentu, dok je većina ispitanika

(70,45%) negiralo postojanje prethodne povrede (Grafikon 3).

Ispitanici su u proseku sistematski/pedijatrijski pregled imali pre  $3,05 \pm 3,82$  meseca (Tabela 6).

Manje od jedne petine ispitanika (18,2%) sprovodilo je korektivni tretman za loše držanje tela (Grafikon 4).

Uvidom u posturalni status dve grupe ispitanika, podeljenih prema starosnim kategorijama (mlađa: od 7 do 10 godina; starija: od 11 do 14 godina), kada je reč o funkcionalnim i strukturalnim posturalnim promenama, primećeno je da lošije držanje glave (Tabela 6), ramena (Tabela 7), oblik grudnog koša (Tabela 8), držanje lopatica (Tabela 9), bočnih krivina kičmenog stuba (Tabela 10), trbušnog zida (Tabela 11), oblik nogu (Tabela 12) i držanje stopala (Tabela 13), ima starija grupa ispitanika (od 11 do 14 godina). Ove razlike su bile statistički značajne samo kada je reč o držanju glave ( $p < 0,05$ ).

Tabela 1. Struktura uzorka prema starosti

	n	Min	Max	M	SD
<b>Starost ispitanika (godine)</b>	44	7	13	11	1.77842

N – broj ispitanika, Min – minimalna vrednost na uzorku, Max – maksimalna vrednost na uzorku, M – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija

Tabela 2. Struktura uzorka prema telesnoj masi/visini

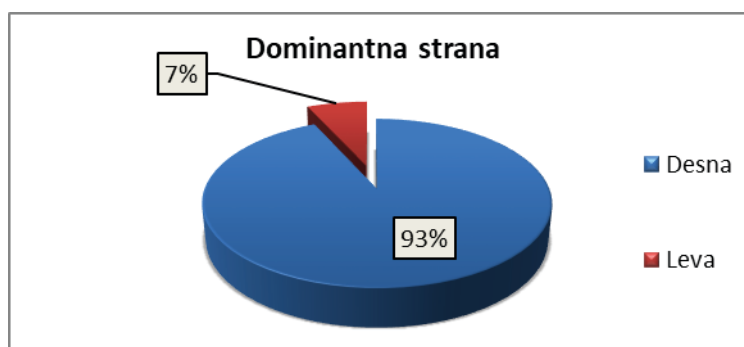
	n	Min	Max	M	SD
<b>Telesna visina (cm)</b>	44	130	180	155.45	11.49005
<b>Telesna masa (kg)</b>	44	25	65	44.28	10.8753

N – broj ispitanika, Min – minimalna vrednost na uzorku, Max – maksimalna vrednost na uzorku, M – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija

Tabela 3. Struktura uzorka prema vrednostima BMI ( $\text{kg}/\text{cm}^2$  i percentili)

<b>BMI</b>					
	n	Min	Max	M	SD
<b><math>\text{kg}/\text{cm}^2</math></b>	44	13.8	25.2	18.18	2.70925
<b>percentili</b>	44	4	97	51.16	28.03067

N – broj ispitanika, Min – minimalna vrednost na uzorku, Max – maksimalna vrednost na uzorku, M – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija

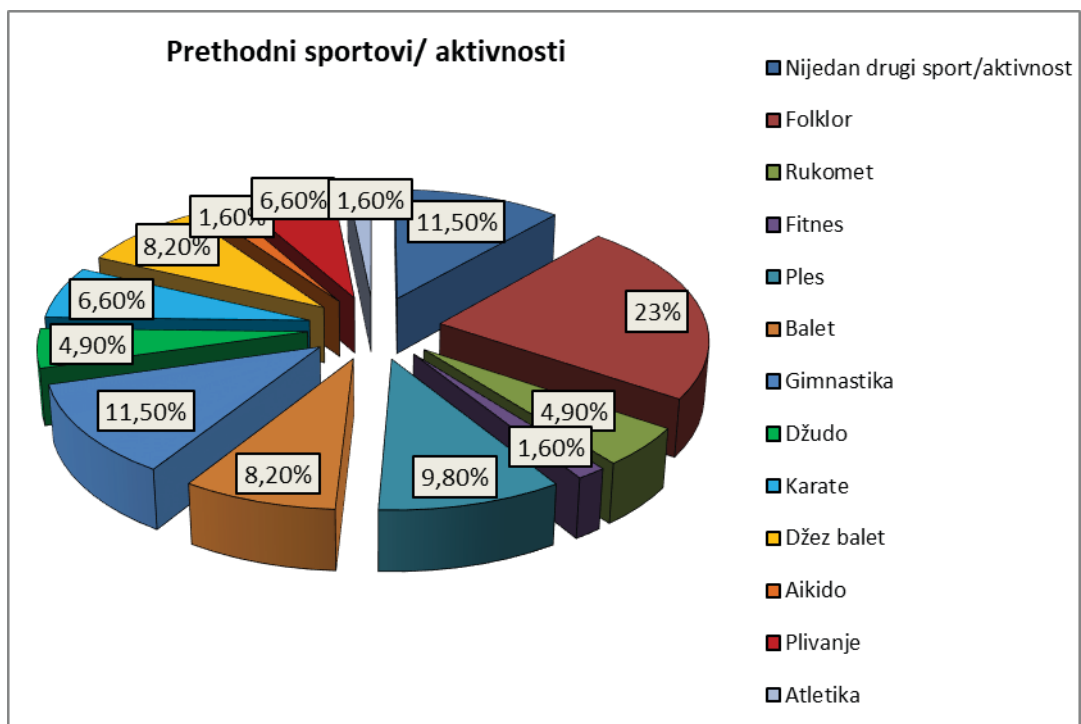


Grafikon 1. Dominantna strana ispitanika

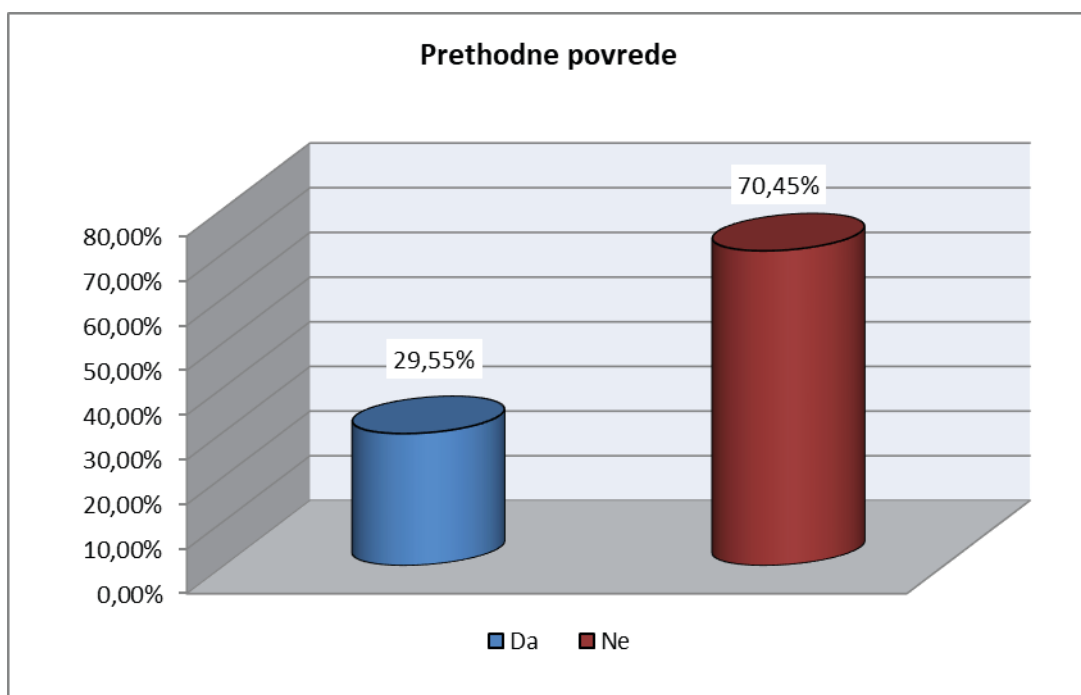
Tabela 4. Ukupna dužina treniranja odbojke

	n	Min	Max	M	SD
<b>Dužina treniranja odbojke (meseci)</b>	44	1	89	34.27	21.23333

N – broj ispitanika, Min – minimalna vrednost na uzorku, Max – maksimalna vrednost na uzorku, M – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija



Grafikon 2. Procentualna zastupljenost prethodnih sportova

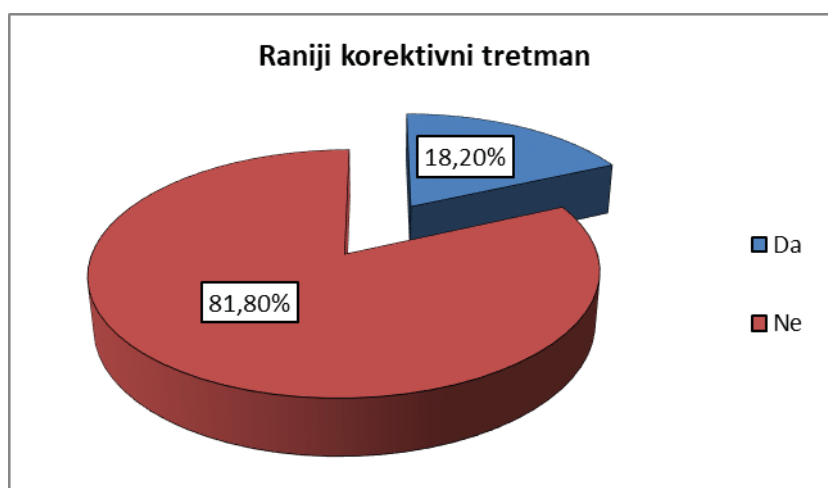


Grafikon 3. Postojanje prethodne povrede (svi telesni segmenti)

Tabela 5. Poslednji sistematski/pedijatrijski pregled (meseci)

	n	Min	Max	M	SD
Poslednji sistematski pregled/ pedijatrijski pregled (pre koliko meseci)	44	1	12	3.05	3.82133

N – broj ispitanika, Min – minimalna vrednost na uzorku, Max – maksimalna vrednost na uzorku, M – aritmetička sredina, SD – standardna devijacija



Grafikon 4. Ranija uključenost u korektivni tretman

Tabela 6. Držanje glave prema starosnim kategorijama

Držanje glave prema starosnim kategorijama			
	normalno stanje	malo odstupanje (funkcionalne promene)	znatno odstupanje (strukturnalne promene)
7-10 godina	16	2	/
11-14 godina	15	11	/
X <sup>2</sup>			4.9729
P			0.025748

X<sup>2</sup> – hi kvadrat test, p – statistička značajnost

Tabela 7. Držanje ramena prema starosnim kategorijama

Držanje ramena prema starosnim kategorijama			
	normalno stanje	malo odstupanje (funkcionalne promene)	znatno odstupanje (strukturnalne promene)
7-10 godina	4	14	/
11-14 godina	7	19	/
X <sup>2</sup>			0.1254
P			7.23296

X<sup>2</sup> – hi kvadrat test, p – statistička značajnost

Tabela 8. Oblik grudnog koša prema starosnim kategorijama

Oblik grudnog koša prema starosnim kategorijama			
	normalno stanje	malo odstupanje (funkcionalne promene)	znatno odstupanje (strukturnalne promene)
7-10 godina	14	4	/
11-14 godina	14	12	/
X <sup>2</sup>			2.6325
P			0.104698

X<sup>2</sup> – hi kvadrat test, p – statistička značajnost



Tabela 9. Držanje lopatica prema starosnim kategorijama

Držanje lopatica prema starosnim kategorijama			
	normalno stanje	malo odstupanje (funkcionalne promene)	znatno odstupanje (strukturnalne promene)
7-10 godina	11	7	/
11-14 godina	11	15	/
X <sup>2</sup>			1.5043
P			0.220015

X<sup>2</sup> – hi kvadrat test, p – statistička značajnost

Tabela 10. Bočne krivine kičmenog stuba prema starosnim kategorijama

Bočne krivine kičmenog stuba prema starosnim kategorijama			
	normalno stanje	malo odstupanje (funkcionalne promene)	znatno odstupanje (strukturnalne promene)
7-10 godina	3	15	/
11-14 godina	8	18	/
X <sup>2</sup>			1.1282
P			0.288159

X<sup>2</sup> – hi kvadrat test, p – statistička značajnost

Tabela 11. Držanje trbušnog zida prema starosnim kategorijama

Držanje trbušnog zida prema starosnim kategorijama			
	normalno stanje	malo odstupanje (funkcionalne promene)	znatno odstupanje (strukturnalne promene)
7-10 godina	11	7	/
11-14 godina	18	8	/
X <sup>2</sup>			0.3121
P			0.576398

X<sup>2</sup> – hi kvadrat test, p – statistička značajnost

Tabela 12. Oblik nogu prema starosnim kategorijama

Oblik nogu prema starosnim kategorijama			
	normalno stanje	malo odstupanje (funkcionalne promene)	znatno odstupanje (strukturnalne promene)
7-10 godina	7	11	/
11-14 godina	14	12	/
X <sup>2</sup>			0.9538
P			0.328755

X<sup>2</sup> – hi kvadrat test, p – statistička značajnost

Tabela 13. Držanje stopala prema starosnim kategorijama

Držanje stopala prema starosnim kategorijama			
	normalno stanje	malo odstupanje (funkcionalne promene)	znatno odstupanje (strukturnalne promene)
7–10 godina	12	6	/
11–14 godina	10	16	/
X <sup>2</sup>			3.3846
P			0.065808

X<sup>2</sup> – hi kvadrat test, p – statistička značajnost

## DISKUSIJA

Telesno držanje predstavlja privremeni položaj koji je priprema ljudskog tela za naredni položaj. Kod sportista, posturalni defeciti su sve učestaliji. Mogu se uočiti u frontalnoj i sagitalnoj ravni, a njihovo postojanje dovodi do kliničkih manifestacija, što negativno utiče na sportske performanse [20].

U našem istraživanju učestvovalo je 44 ispitanika ženskog pola sa prosečnom starošću 11±1,78 godina, koji se bave odbojkom. Svi ispitanici imali su osnovni nivo obrazovanja, a njihova prosečna telesna visina iznosila je 155,45±11,49 cm, dok je prosečna vrednost telesne mase bila 44,28±10,87 kg. Vrednosti BMI izražene su u percentilima i prosečno su iznosile 51,16±28,03 percentila.

Ljudski organizam tokom perioda psihofizičkog razvoja prolazi kroz značajne strukturalne promene, usled postavljanja novih funkcionalnih zahteva [21, 22].

Radosavljević (2001) je u svom radu, proučavajući korektivnu gimnastiku, ukazao na značajnost polaska dece u školu i postojanja problematike kada je reč o posturalnim defecitima dece mlađeg školskog uzrasta. Naglasio je da ukoliko se ne koriguju na vreme, posturalni defeciti mogu postati veoma ozbiljni [23].

Wood (2002), baveći se proučavanjem deformiteta kičmenog stuba kod sportista u adolescenciji, zaključio je da sportske aktivnosti koje zahtevaju ekstremne obrtne momente i asimetrično mišićno angažovanje, u značajnoj meri predstavljaju preduslov za nastanak asimetrije kičmenog stuba. Jantz i Brehme (1993) navode da je posturalna asimetrija prisutnija kod populacije ženskog pola [24, 25].

Kod najvećeg dela ispitanika u našem istraživanju, dominantna strana bila je desna (93%), a u proseku su se ispitanici bavili odbojkom 34,27±21,23 meseci.

Dominantna lateralizovanost predstavlja pojavu vodećeg ekstremiteta/čula, pri vršenju složenih psihomotornih aktivnosti. Najčešće se javlja u vidu desnorukosti. Kada se radi o obavljanju aktivnosti, jedna ruka je vodeća za bimanuelnu aktivnost, dok je druga prateća. Završetak procesa sazrevanja dominacije ekstremiteta u manipulativnom polju očekuje se u uzrastu od šeste do osme godine života. Dominantnom rukom smatra se ona koja se učestalije upotrebljava, ona je brža i preciznija pri obavljanju manuelnih zadataka [26, 27].

U jednom od ranijih radova, Wojtys i sar. (2000), ispitujući korelaciju trajanja sportskog treninga i posture posmatrane u sagitalnoj ravni kod mladih ispitanika, došli su do zaključka da postoji korelacija između povećanja stepena krivine kičmenog stuba i porasta obima treninga kod dece [28]. U novijem radu, Sainz de Baranda i sar. (2010), baveći se istom tematikom, nisu pronašli povezanost između obima treninga i stepena posturalnih odstupanja i smatraju da ne postoji njihova povezanost sa godinama treniranja i uzrasta kada su ispitanici počeli da se bave sportskim aktivnostima [29].

Najučestalije, od prethodnih aktivnosti, kojima su se ispitanici bavili pre odbojke, ili se još uvek bave uz odbojku, su folklor (23%) i gimnastika (11,3%). Tokom prethodnog perioda života, 29,55% ispitanika doživelo je neku povredu.

Knobloch i sar. (2004) u svojoj studiji sprovedenoj u jednoj školi u Nemačkoj došli do rezultata da je tokom jedne godine bilo ukupno 2234 povreda od kojih je 59,3% bilo na sportovima koji uključuju loptu, a 18% na gimnastici [30].

Za sport je specifičan asimetričan rad koji u kombinaciji sa postojećom asimetrijom tela, može dovesti do posturalnih poremećaja, pa je preporuka da bi monitoring telesnog držanja trebao postati važan element treninga i selekcije [31].

Watson i sar. (1995) su proučavajući sportske povrede fudbalera i njihovu korelaciju sa posturalnim defecitima i biomehanikom tela dobili kao rezultat istraživanja da su sportisti sa odstupanjima od dobrog telesnog držanja podložniji nastanku povreda [32]

Karakteristike odbojke kao sportske discipline, tehnike koje se izvode asimetrično, igranjem jednom rukom, dovode do postojanja sumnje da su odbojkašice izložnije faktorima koji doprinose posturalnim odstupanjima [33]. Kombinacija asimetričnih opterećenja, velikih brojeva skokova/doskoka na tvrdoj podlozi, ima nepovoljan uticaj na koštano-mišićno-zglobni aparat [34, 35].

Poslednji sistematski/pedijatrijski pregled ispitanici su obavili pre, u proseku,  $3,05 \pm 3,82$  meseca.

Identifikacija posturalnih navika koje deca usvoje, kao i posturalnih promena, od velike su važnosti za prevenciju, promociju zdravijeg telesnog držanja kod dece, kao i sprečavanja nastanka brojnih sindroma i deformiteta [36].

Zaharieva (2016) ukazuje na važnost dobrog poznavanja posturalnih problema, naročito kada je reč o školskim lekarima/pedijatrима, trenerima, profesorima fizičkog vaspitanja, učiteljima, roditeljima, ali i celokupnom društvu [37]. Preporuka je da bi se sistematski pregledi trebali sprovoditi redovno i kontinuirano, naročito u periodu rasta i razvoja, sa ciljem otkrivanja postojanja lošeg držanja tela, što otvara mogućnost za uspešniju korekciju [23]. Skrining testovi sprovedeni kod dece u rastu i razvoju ciljano otkrivaju poremećaje na nivou muskuloskeletnog sistema i onemogućavaju napredovanje patoloških procesa, uz njihovu inhibiciju [20].

Ispitivanjem posturalnog statusa dve grupe ispitanika, koji su se bavili odbojkom, podeljenih prema starosnim kategorijama (mlađa: od 7 do 10 godina; starija: od 10 do 14 godina), kada se radi o funkcionalnim i strukturalnim posturalnim promenama, lošije držanje glave, ramena, lopatica, trbušnog zida, kao i lošiji oblik grudnog koša, bočnih krivina kičmenog stuba i oblika nogu imali su stariji ispitanici, koji su pripadali starosnoj kategoriji 11–14 godina.

Krneta i sar. (2012) su ispitiivanjem telesne posture 429 odbojkašica na teritoriji Vojvodine, uzrasta 11,5 – 16,5 godina, došli do rezultata da su najzastupljeniji poremećaji držanja tela na nivou ramenog pojasa (kod oko polovine odbojkašica), držanja lopatica i kičmenog stuba (u frontalnoj ravni) [38].

Varekova i sar. (2011) su sprovodeći istraživanje na 62 elitne odbojkašice iz Češke i Slovačke evaluirali posturalnu asimetriju i pokretljivost zglobova, zaključili da postoji postura specifična za elitne sportiste koji se bave odbojkom (imali su elevaciju akromiona, lopatice, ilijačnog grebena na levoj strani, u poređenju sa desnom dominantnom stranom), a ovo je bilo prisutno kod 80,6% ispitanika [39].

Odstupanje od normalnog razvoja telesnog držanja ne utiče samo na funkciju gornjih ekstremiteta, uzrokujući bol, već rezultira i deformacijama celokupnog mišićno-skeletnog sistema, naročito kada je reč o mišićima trupa. Prisustvo posturalnih promena kičmenog stuba, kao i prisustvo prekomerne telesne mase, pomeraju telesno težište, uzrokujući poremećaj u raspodeli telesnog opterećenja koje se prenosi na stopala [40, 41].

U istraživanju Ilića i sar. (2014), koji su proučavali model posturalnog statusa dece mlađeg školskog uzrasta, uključivši 30 ispitanika (15 dečaka i 15 devojčica) školskog uzrasta (od 7 do 11 godina), prijavljeno je da je najučestaliji poremećaj kod devojčica spušten svod stopala (80,6%), sledi razlika između Lorencovih trouglova stasa (60%) i *scapulae alatae* (53%) [42].

Wojtków i sar. (2018) su proučavajući uticaj telesne posture na raspodelu opterećenja stopala kod dece mlađeg školskog uzrasta, testiranjem, dobili da su posturalne promene prisutne kod 42% ispitanika, uz prisustvo značajne asimetrije opterećenja donjih ekstremiteta kod oko 65% dece [43].

U radu Andrašića i sar. (2015), koji su procenjivali telesno držanje odbojkašica različitih uzrasnih kategorija, na uzorku od 60 odbojkašica uzrasta 8 do 16 godina, podeljenih u tri starosne kategorije (8–10, 11–13 i 14–16 godina), ukazano je na postojanje pojedinih tipova nepravilnih telesnih držanja kod svih uzrasnih grupa, a oni ovu pojavu povezuju sa redovnim bavljenjem odbojkom. Smatraju da odbojka može imati i korektivni uticaj na posturalni status, ali najintenzivniji elementi u ovom sportu (smeč, servis i kombinacija ova dva elementa) mogu uticati na pojavu nepravilnog posturalnog razvoja, posebno u adolescentnom dobu. Smatraju da određeni procenat odbojkašica ima tendenciju razvoja i strukturalnih deformiteta, uz nastavak bavljenja ovim sportom [44].

Mc Gill (2007) je prilikom opservacije telesne posture dece uzrasta od 6 do 10 godina zaključio da 70,7% dece zauzima loš posturalni položaj pri posmatranju televizijskih programa, dok je više od polovine (53,6%) dece zauzimalo nepravilan sedeći položaj tokom učenja/pisanja domaćih zadataka, a 51,2% dece zauzimalo je prilikom spavanja položaj na jednom boku. Prilagodene sportske aktivnosti su preporučljive u ovom uzrastu, uz akcenat na simetrične sportove kao i aktivnosti u vodenom okruženju [45].

Opšte preporuke su da je tokom rasta značajno obratiti pažnju na pojavu bilo kakvih odstupanja od normi fizičkog razvoja za odgovarajući uzrast, kako bi se uspešno preduzele preventivne mere i eventualni terapijski postupci. Odstupanje od dobrog telesnog držanja može imati progresivnu evoluciju. To može voditi ka značajnim zdravstvenim problemima: kardiovaskularnim i respiratornim oboljenjima, degenerativnim bolestima zglobova, teškim deformitetima kičmenog stuba, čime se narušava funkcija unutrašnjih organa, smanjuje se njihov rad, što za posledicu može imati invalidnost. Zbog toga, ovakve studije imaju veliku relevantnost i značajne su za zdravlje i budućnost stanovništva [46].

Iako sportski trening može imati neke nepovoljne uticaje na telesno držanje, bitno je naglasiti i pozitivan uticaj fizičke aktivnosti na fizičku spremnost dece i omladine, koji su zabeležili mnogi autori [47, 48]. Potvrđuje se blagotvoran uticaj sportskih aktivnosti koje pretežno imaju bilateralnu motoričku koordinaciju. Definitivno postoji potreba za nadzorom i praćenjem telesnog držanja, naročito kod mladih sportista [49, 50]. Ranije studije koje su se bavile procenom telesnog držanja, uglavnom su sprovedene na odraslim sportistima, a sadašnje studije fokusiraju se na mlade sportiste, koji su u razvojnem periodu, a samim tim i podložniji posturalnim promenama. Takve studije mogu pomoći i pri utvrđivanju da li se posturalni razvoj odvija fiziološki, kao i da li i koje korektivne vežbe treba uključiti u trenažni program [51, 52].

## ZAKLJUČCI

Tokom perioda rasta, važno je obratiti pažnju na bilo kakva fizička odstupanja od utvrđenih normi za odgovarajući uzrast, kako bi se preduzele preventivne, a po potrebi i terapijske mere.

## LITERATURA

1. Kendall FP, McCreaney EK, Provance PG, Abeloff D, Andrews PJ, Krausse CC. *Músculos, provas e funções: com Postura e dor*. 4th ed. São Paulo: Editora Manole;1995.
2. Andújar P, Santonja F. Higiene postural en el escolar. En: V. Ferrer L. Martínez, F. Escolar *Medicina y Deporte*. Albacete: Diputación Provincial de Albacete. 1996:342—67.
3. Kendall P, Kendall F, McCreaney E. *Pruebas, funciones y dolor postural*. 1st Ed. Editorial Marban. 2000:71—5.
4. Kasperczyk T. *Wady postawy ciała, diagnostyka i leczenie*. Kraków: Kasper; 1998.
5. Górecki A. Profilaktyka wad postawy u dzieci i młodzieży w środowisku nauczania i wychowania. [Internet]. *Bezpieczna szkoła*. 2009 [cited 3 October 2020]. Available from: [http://www.mz.gov.pl/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0015/6333/profil\\_wad\\_postawy\\_24022010.pdf](http://www.mz.gov.pl/__data/assets/pdf_file/0015/6333/profil_wad_postawy_24022010.pdf)
6. Kutzner-Kozieska M. Wady budowy i postawy ciała i ich profilaktyka i korekcja. W: Pomykało W, (red.). *Encyklopedia pedagogiczna*. Fundacja Innowacja. Warszawa; 1997:905—7.
7. Wysznińska J, Podgórska-Bednarska J, Drzał-Grabiec J, Rachwał M, Baran J, Czenczek-Lewandowska E et al. Analysis of Relationship between the Body Mass Composition and Physical Activity with Body Posture in Children. *BioMed Research International*. 2016;1:1—10.
8. Penha P, João S, Casarotto R, Amino C, Penteado D. Postural assessment of girls between 7 and 10 years of age. *Clinics*. 2005;60(1):9—16.
9. Ramos D, Gonzales JL, Montesinos Mora J, Mora M. Análisis de la postura sedente en una población escolar a través de un cuestionario y su posible influencia en las algias vertebrales. *Revista Pediatría de Atención Primaria*. 2005;27(7):377—93.
10. Acasandrei L, Macovei S. The body posture and its imbalances in children and adolescents. *Science, Movement and Health*. 2014;14(2):354—9.
11. Muyor JM, López-Miñarro PA, Alacid F. A comparison of the thoracic spine in the sagittal plane between elite cyclists and nonathlete subjects. *J Back Musculoskeletal Rehabil*. 2011; 24(3):129—35.
12. Barczyk-Pawelec K, Bańkosz Z, Derlich M. Body postures and asymmetries in frontal and transverse planes in the trunk area in table tennis players. *Biol Sport*. 2012; 29:129—34.
13. Löffing F, Schorer J, Hagemann N, Baker J. On the advantage of being left-handed in volleyball: further evidence of the specificity of skilled visual perception. *Attention, Perception, & Psychophysics*. 2011;74(2):446—53.
14. Žuk B, Sutkowski M, Paško S, Grudniewski T. Posture correctness of young female soccer players. *Scientific Reports*. 2019;9(1):1—7.
15. Wang HK, Cochrane T. Mobility impairment, muscle imbalance, muscle weakness, scapular asymmetry and shoulder injury in elite volleyball athletes. *J Sport Med Phys Fit*. 2001;41:403—10.
16. Grabara M. Analysis of body posture between young football players and their untrained peers. *Hum Mov*. 2012;13(2):120—6.
17. Dorado C, Sanches Moysi J, Vicente G, Serrano JA, Rodriguez LP, Calbet JAL. Bone mass, bone mineral density and muscle mass in professional golfers. *J Sports Sci*. 2002;20:591—7.
18. Krzykała M. Dual energy X-ray absorptiometry in morphological asymmetry assessment among field hockey players. *J Hum Kinet*. 2012;25(1):77—84.
19. Lizak D, Czarny W, Niewczas M. The problem of postural defects in children and adolescents and the role of school teachers and counselors in their prevention. *Scientific Review of Physical Culture*. 2014;4(4):11—8.
20. Wolański N, Niemiec S, Pyżuk M. *Antropometria inżynierska*. Warszawa: Książka i Wiedza; 1975.
21. Protić-Gava B, Šćepanović T. *Osnove kinezoterapije i primenjena korektivna gimnastika*. Novi Sad: Fakultet sporta i fizičkog vaspitanja; 2012.

22. Kosinac Z. Kineziterapija sustava za kretanje. Zagreb: Gopal; 2008.
23. Radisavljević M. Korektivna gimnastika sa osnovama kineziterapije [Corrective gymnastics and the basics of kinesitherapy. In Serbian.]. Beograd: Viša škola za sportske trenere; 2001.
24. Becker TJ. Scoliosis in swimmers. *Clinics in sports medicine*. 1986;5(1):149—58.
25. Güssbacher A, Rompe G. Die dynamische und statische Beanspruchung der Wirbelsäule und ihre möglichen Auswirkungen bei verschiedenen Sportarten. *Schweizerische Zeitschrift für Sportmedizin*; 1983;31:119—24.
26. Bojanin S. Neuropsihologija razvojnog doba i opšti reedukativni metod. Beograd: Zavod za udzbenike i nastavna sredstva; 1985.
27. Kljajić D, Eminović F, Trgovčević S, Dimitrijević R, Dopsaj M. Funkcionalni odnos nedominantne i dominantne ruke pri motoričkom zadatku— izdržljivost u sili stiska šake. *Specijalna edukacija i rehabilitacija*. 2012;11(1):67—85.
28. Wojtys E, Ashton-Miller J, Huston L, Moga P. The association between athletic training time and the sagittal curvature of the immature spine. *The American Journal of Sports Medicine*. 2000;28(4):490—8.
29. Jantz RL, Brehme H. Directional and fluctuating asymmetry in the palmar interdigital ridge-counts. *Anthropologischer Anzeiger*. 1993;51(1):59—67.
30. Knobloch K, Rossner D, Gössling T, Richter M, Krettek C. Volleyballverletzungen im Schulsport. *Sportverletzung Sportschaden*. 2004;18(04):185—9.
31. Hasan D, Hematinezhad M, Saghebjo M. Spinal abnormalities in former athletes. *Spring*. 2002;1(1):51—64.
32. Watson AW. Sports injuries in footballers related to defects of posture and body mechanics. *J Sport Med Phys Fit*. 1995;35(4):289—94.
33. Malousaris G, Bergeles N, Barzouka K, Bayios I, Nassis G, Koskolou M. Somatotype, size and body composition of competitive female volleyball players. *Journal of Science and Medicine in Sport*. 2008;11(3):337—44.
34. Aagaard H, Jørgensen U. Injuries in elite volleyball. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2007;6(4):228—32.
35. Kosinac Z, Katić R. Longitudinalna studija razvoja morfološko-motoričkih karakteristika dječaka i djevojčica od pete do sedme godine. u: *Druga međunarodna znanstvena konferencija Dubrovnik 1999. Kineziologija za 21. stoljeće, zbornik radova*, Zagreb: Fakultet za fizičku kulturu Sveučilišta u Zagrebu; 1999:144—6.
36. Knoplich J. *Enfermidades da Coluna Vertebral*. 2th ed. Sao Paulo: Panamed Editorial; 1986.
37. Zaharieva D. The influence of elite sport on athletic's posture. *Research in Kinesiology*. 2016;44(2):206—12.
38. Krneta Ž, Protić-Gava Vuković M, Šćepanović T. A comparative analysis of the postural status of young girls volleyball players from Vojvodina. *Facta Universitatis, Series: Physical Education and Sport*. 2012;10:311—8.
39. Vařeková R, Vařeka I, Janura M, Svoboda Z, Elfmark M. Evaluation of Postural Asymmetry and Gross Joint Mobility in Elite Female Volleyball Athletes. *Journal of Human Kinetics*. 2011;29(1):5—13.
40. Barczyk-Pawelec K, Dziubek W, Piechura J, Rozek K. Correlations between somatic features, anteroposterior spinal curvatures and trunk muscle strength in schoolchildren. *Acta Bioeng. Biomech*. 2017;19:133—9.
41. Watson AW, Mac Donncha C. A reliable technique for the assessment of posture: assessment criteria for aspects of posture. *J Sports Med Phys Fitness*. 2000;40(3):260—70.
42. Ilić D, Đurić S. Postural status model younger school age children. *Activities in Physical Education and Sport*. 2014;4(2):120—4.
43. Wojtków M, Szkoda-Polizuk K, Szotek S. Influence of body posture on foot load distribution in young school-age children. *Acta of Bioengineering and Biomechanics*. 2018;20(2):101—7.
44. Andrašić A, Ujšasi D, Orlić D, Cvetković M. Telesno držanje odbojkašica različitih starosnih grupa. *Sport Mont*. 2015;43,44,45:329—36.
45. McGill SM. *Low back disorders: Evidence based prevention and rehabilitation*. 2nd Edition. Human Kinetics Publishers. Champaign, IL, USA. 2007:57—9.
46. Hawrylak A, Skolimowski T, Barczyk K, Bieć E. Assymetry of trunk in athletes of different kind of sport. (Engl.abstr.) *Pol.J.Sports Med*. 2001;17:232—5.
47. Starosta W. Kształt kręgosłupa z punktu widzenia motoryki człowieka motoryki sportowej. (Engl. abstr.) *Postępy Rehabilitacji*. 1993;7:19—32.



48. Каранешев Г, Черногорова Е, Маркова Г. Изправителна гимнастика [Corrective gymnastics. In Bulgarian.] София: Медицина и спорт. 1982.
49. Grabara M. Postural variables in girls practicing sport gymnastic. *Biomed Hum Kinet.* 2010;2:74—7.
50. Maćkowiak Z, Wiernicka M. Body posture in girls aged 13-18 involved in synchronized swimming. *Polish J Sport Med.* 2010;26:115—22.
51. Hennessey L, Watson AW. Flexibility and posture assessment in relation to hamstring injury. *Br J Sports Med.* 1993;27:243—6.
52. Grabara M. Comparison of posture among adolescent male volleyball players and non-athlete. *Biology of Sport.* 2015;32(1):79—85.

## ASSESSMENT OF POSTURAL STATUS OF FEMALE VOLLEYBALL PLAYERS OF DIFFERENT AGE GROUPS

Authors: MILICA STANIĆ, Emina Strangar  
 e-mail: milicastanic01@gmail.com  
 Mentor: Assist. Prof. Rastislava Krasnik  
 Volleyball Club “Grbic”,  
 Faculty of Medicine, University of Novi Sad

**Introduction:** Posture is the position in which we keep our body upright. Changes in body posture are common in children/adolescents who actively participate in sports activities.

**Aim:** To consider the postural status of volleyball players of different age categories, as well as the presence and frequency of postural disorders in them.

**Material and Methods:** The prospective study included 44 female respondents aged 7 to 14, whose average age was 11 years. The respondents are members of the Volleyball Club “Grbic” and they participated with a previously signed informed consent to participate in the study. The examination was conducted from November 29 to December 21, 2019, with prior notification of the parents/guardians, and with the consent of the Ethics Committee of the Volleyball Club and the Ethics Committee of the Faculty of Medicine in Novi Sad. The stratification of the sample was performed by age, age at first training, socio-demographic parameters, and postural status, obtained using the method of body posture assessment according to Napoleon Wolanski.

**Results:** Worse posture of the head, shoulders, shoulder blades, abdominal wall and feet, as well as poorer shape of the chest, lateral curves of the spine and the shape of the legs were found in older respondents, who belonged to the age category 11-14 years. A statistically significant difference between age categories was present only when it comes to poor head posture ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** During the period of growth, it is important to pay attention to any physical deviations from the established norms for the appropriate age, in order to take preventive and, if necessary, therapeutic measures.

**Keywords:** posture; volleyball; volleyball players; training





## PROCJENA TRANSPORTNIH KARAKTERISTIKA PERITONEUMA KOD PACIJENATA NA PERITONEUMSKOJ DIJALIZI

Autori: STEFAN KREMENović, Dajana Duka, Bojana Kekeć, Jelena Blagojević  
 e-mail: stefan.kremenovic@student.med.unibl.org  
 Mentor: Prof. dr Vlastimir Vlatković  
 Univerzitetski klinički centar Republike Srpske  
 Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

**Uvod:** Peritoneumska dijaliza (PD) je terapija intrakorporalne vještačke zamjene bubrežne funkcije, u kojoj se kao dijalizna membrana koristi membrana peritoneuma. Postoji više modaliteta PD, a dva osnovna su kontinuirana ambulatorna PD (CAPD) i automatska PD (APD). Glavni faktor za izbor terapijskog modaliteta čine transportne karakteristike peritoneuma. Procjena transportnih karakteristika peritoneuma se vrši pomoću peritoneum ekvilibrijum testa (PET).

**Cilj rada:** Inicijalnim PET-om odrediti transportne karakteristike peritoneuma i uporediti ih sa odabranim terapijskim modalitetom kod bolesnika liječenih PD na Odjeljenju nefrologije UKC Republike Srpske.

**Materijal i metode:** Retrospektivnom monocentričnom studijom obuhvaćeno je 25 pacijenata liječenih PD u periodu od 2009. do 2017. god. (14 muškaraca, 11 žena, dobi 23–76 godina, medijana 57 god). Pacijentima je urađen inicijalni standardni PET šest nedjelja nakon započetog liječenja PD-om, korištenjem dijalizata 2,5% dekstroze, uzimanjem uzoraka krvi i dijalizata nultog sata, nakon 2 i 4 h, za određivanje nivoa uree, kreatinina i glukoze. Vrijednosti PET-a su izračunavane primjenom programa PD-Adequest, firme Baxter, a podaci o modalitetu PD-a su dobijeni uvidom u medicinsku dokumentaciju.

**Rezultati:** Najčešća osnovna bolest kod ispitanika bila je diabetes mellitus (7 ispitanika). Određivanjem PET-a, utvrđeno je da su: ispitanici bili srednjepori transporteri za ureu (14) i kreatinin (16), podjednako srednjebrzi i spori za glukozu (po 9), te srednjepori za volumen (16). Inicijalnim PET-om nije utvrđen nijedan ispitanik kao brzi transporter. Metodom CAPD-a liječeno je 20 pacijenata, a na APD-u bilo je 5 pacijenata.

**Zaključak:** Na osnovu rezultata PET-a, vrši se izbor metode PD za svakog bolesnika individualno. Većina ispitanika je bila u grupi srednjeporih transportera, liječenih CAPD-om. Brzih transportera koji su apsolutna indikacija za primjenu APD nije bilo.

**Ključne riječi:** Peritoneumska dijaliza; peritoneum ekvilibrium test; PET.

### UVOD

U liječenju bolesnika sa terminalnom hroničnom bubrežnom bolesti (*End stage renal disease*) primjenjuju se metode zamjene bubrežne funkcije: transplantacija bubrega, hemodijaliza kao ekstrakorporalna, i peritoneumska dijaliza kao intrakorporalna metoda. Peritoneumska dijaliza je metoda u kojoj se prirodna membrana peritoneuma koristi kao dijalizna semipermeabilna membrana. Procenat bolesnika na PD u Bosni i Hercegovini iznosi 2,67% [1]. Kod nas se koriste dvije metode PD: kontinuirana ambulatorna peritoneumska dijaliza (*Continuous Ambulatory Peritoneal Dialysis, CAPD*) i automatska peritoneumska dijaliza (*Automated Peritoneal Dialysis, APD*) [2].

Peritoneum ekvilibrijum test (PET) je semikvantitativni test koji služi za procjenu transportnih karakteristika peritoneuma. Na osnovu PET-a, određuje se najpovoljniji terapijski modalitet PD. Inicijalni PET se radi nakon 6–8 sedmica od početka liječenja PD, zbog promjena transportnih karakteristika peritoneumske membrane koje nastaju usljed pojačane angiogeneze, kao posljedica izlaganja peritoneuma dijaliznim rastvorima koji se ulijevaju u peritoneumsku duplju [3]. PET je prvi put primijenio i opisao Zbylut J. Twardowski 1987. godine [4]. Pored standardnog PET-a, danas su u primjeni i određene modifikacije testa kao što su brzi PET, kratki PET, *mini* PET ili *double mini* PET..

Cilj rada je bio da se izvrši analiza transportnih karakteristika peritoneuma, dobijenih podataka inicijalnim PET-om u grupi bolesnika liječenih PD, te da se dobijeni podaci uporede sa izborom modaliteta PD kojom se liječe.

## MATERIJAL I METODE

### Ispitanici

Monocentričnom retrospektivnom studijom obuhvaćeno je 25 pacijenata liječenih PD u periodu 2009–2017. godine, na Odjeljenju nefrologije Klinike za unutrašnje bolesti Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske. Osnovni demografski podaci prikazani su u Tabeli 1.

Tabela 1. Osnovni demografski podaci

		Muškarci	Žene	Ukupno
1.	Pol (broj ispitanika)	14	11	25
		$\bar{X} \pm \text{StD}$	$\bar{X} \pm \text{StD}$	$\bar{X} \pm \text{StD}$
2.	Dob (godine)	49,43 ±14,33	53,84 ±17,95	51,36±15,82
3.	Prosječna dužina liječenja dijalizom (mjeseci)	21,5 ±35,64	22 ±34,85	21,72±34,51
4.	BMI ( <i>Body Mass Index</i> ), kg/m <sup>2</sup>	24,47±2,9	24,29±3,65	24,38±3,20

U Tabeli 2. prikazane su osnovne bolesti koje su uzrok terminalne faze hronične bubrežne bolesti.

Tabela 2. Osnovna bolest bubrega

	Bolest	M	Ž	Ukupno
1.	<i>Diabetes mellitus</i>	4	3	7
2.	Hronični glomerulonefritis	3	4	7
3.	Balkanska endemska nefropatija ( <i>BEN</i> )	1	2	3
4.	Hronični pijelonefritis	1	1	2
5.	Ostalo	5	1	6

Distribucija ispitanika po starosnim grupama i polu bila je sljedeća: dobi od 20 do 44 godine bilo je 8 ispitanika (5 muškaraca i 3 žene), u grupi 45–64 godine 10 ispitanika (7 muškaraca i 3 žene) i u grupi 65–74 godine bilo je 6 ispitanika (1 muškarac i 5 žena). U grupi preko 75 godina bio je 1 ispitanik muškog pola.

### Metode

Biohemijske analize krvi rađene su u Zavodu za medicinsku biohemiju Univerzitetskog kliničkog centra Republike Srpske. Uzimanjem anamnestičkih podataka i uvidom u medicinsku dokumentaciju, utvrđeni su dužina trajanja liječenja programom PD. Izračunavanje indeksa tjelesne mase (*Body Mass Index*, BMI) za procjenu uhranjenosti vršeno je prema Quetelet-ovoj formuli:

$$BMI = \frac{\text{Tjelesna težina u kg}}{\text{Tjelesna visina u m}^2} \quad [\text{kg/m}^2].$$

Hemoglobin je određivan cijanmethemoglobinskom metodom, na brojaču *Cell Dyn 1700*, firme Abbott. Referentne vrijednosti za opštu populaciju su za žene 120–160 i muškarce 140–180 g/dl, dok su preporučene vrijednosti za dijalizne bolesnike prema *European Best Practice Guidelines for Haemodialysis* (EBPGHD) 110–112 g/dl.

Vrijednosti uree iz uzoraka seruma i dijalizata dobijene su enzimatskom metodom (ureaza-glutamat-dehidrogenaza) određivanjem na aparatu *Alcyon* firme Abbott. Referentne vrednosti u serumu za opštu populaciju su za žene 2,6 – 6,7 i muškarce 3,2 – 7,3 mmol/l.

Određivanje kreatinina u serumu vršeno je kinetički sa pikrinskom kiselinom (Jaffe-ova metoda), na aparatu *Alcyon* firme Abbott. Referentne vrijednosti za opštu populaciju su za žene 53–97 i muškarce 60–110 μmol/l.

Albumini u serumu određivani su spektrofotometrijski, bojenjem brom-krezol zelenim, na aparatu *Alcyon* firme Abbott. Referentne vrijednosti za opštu populaciju su 35–52 g/l, dok je najmanja preporučena vrednost za dijalizne bolesnike prema EBPGHD 40 g/l.

Procjena adekvatnosti PD izvršena je izračunavanjem nedeljnog indeksa Kt/V primjenom softvera *PD Adequest* (Baxter Healthcare, Deerfield, IL, SAD).

Određivanje PET-a vršeno je standardnom metodom. Pacijentima na CAPD-u veće prije izvođenja testa se uradi redovna noćna izmjena, a kod pacijenata na APD-u izostavlja se upotreba ciklera tokom noći prije testa. Ujutru, 20 minuta prije početka izvođenja PET-a, potrebno je izliti dijalizat koji je stajao tokom noći iz trbušne

duplje i zabilježiti volumen. PET se izvodi tako što se preko katetera ulije 2 L dijalizata 2,5 % dekstroze (ili 3,86% glukoze) tokom 10 minuta u trbušnu šupljinu dok bolesnik leži na boku. Nakon svakog ulijevanja od 400 mL, pacijent se rotira u drugi bočni položaj. Potom se izvuče 200 ml u dijaliznu vrećicu i promiješa, od kojih se uzima 10 mL za određivanje koncentracije uree, kreatinina i glukoze, a preostalih 190 mL se vrati u abdomen. Ovaj postupak se ponavlja drugog i četvrtog sata od početka izmjene. Na kraju četvrtog sata, izliva se sva tečnost tokom 20 min iz trbušne šupljine i mjeri se volumen, koji je značajan faktor za procjenu ultrafiltracije. Pored uzorka dijalizata, uzima se i krv, kako bismo mogli odrediti odnos ovih supstanci u dijalizatoj tečnosti i plazmi (D/P) [7]. Dobijeni rezultati su potom uneseni u *PD ADEQUEST* softver (Baxter Healthcare, Deerfield, IL, SAD), koji se koristi za procjenu transportnih karakteristika peritoneuma i određivanje tipa transportera, kao i za izračunavanje indeksa adekvatnosti dijalize i za kompjutersku simulaciju i analizu rezultata različitih režima dijalize. Nakon određivanja odnosa uree, kreatinina i glukoze u dijalizatoj tečnosti i plazmi, vrijednosti se unose u *PD Adequest* software (Baxter), koji uzima u obzir i nedjeljni indeks Kt/V za ureu, klirens kreatinina i neto ultrafiltracije, te pacijente svrstava u četiri tipa transportera: spori (low – L), srednje spori (low average – LA), srednje brzi (high average – HA) i brzi (high – H).

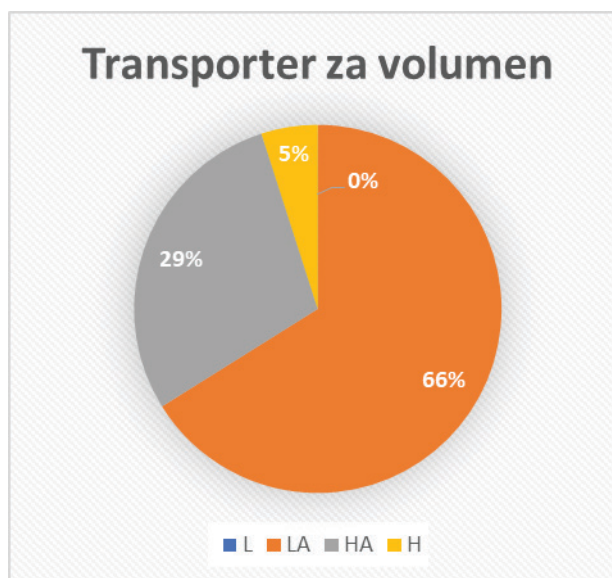
Tabela 3. Tipovi transportera

	D/P UREA	D/P KREATININ	D/D <sub>0</sub> GLUKOZA	IZLIVENI VOLUMEN (mL)
HIGH (H)	0,98–1,09	0,81–1,03	0,12–0,25	1580–2084
HIGH AVERAGE (HA)	0,91–0,97	0,65–0,80	0,26–0,37	2085–2367
LOW AVERAGE (LA)	0,84–0,90	0,50–0,64	0,38–0,48	2368–2649
LOW (L)	0,75–0,83	0,34–0,49	0,49–0,61	2650–3326

Pored tipa transportera, procjenjivan je i kvalitet liječenja PD, određivanjem indeksa adekvatnosti Kt/V, rezidualnog i ukupnog klirens kreatinina (CRCL) i ultrafiltracija (UF)

Za prikaz rezultata korišćena je deskriptivna statistika, tabelarni i grafički prikaz.

## REZULTATI



Grafikon 1. Raspodjela bolesnika prema transportnim karakteristikama za volumen

L – spori, LA – srednje spori, HA – srednje brzi i H brzi transporter

Raspodjela bolesnika prema transportnim karakteristikama za ureu bili su: 1 spori (L), 12 srednje sporih (LA), 9 srednje brzih (HA), 3 brza (H). Kao i za ureu, transporteri za kreatinin su bili dominantno srednje spori i srednje brzi. Za glukožu su podjednako izraženi spori i srednje brzi: 9 L, 5 LA, 9 HA i 1 H.

Pacijentima su odrađene i biohemijske analize, čije su prosječne vrijednosti standardne devijacije prikazane u Tabeli 4.

Tabela 4. Biohemijske analize

	Biohemijske analize	Broj ispitanika	Žene $\bar{X} \pm \text{StD}$	Muškarci $\bar{X} \pm \text{StD}$	Ukupno $\bar{X} \pm \text{StD}$
1.	Hemoglobin (S) g/L	24	105 ±13,66	104 ±14,99	104 ±13,84
2.	Urea (S) mmol/L	24	16,5 ±5,43	18,25 ±5,02	17,9 ±4,85
3.	Kreatinin (S) mmol/L	24	660 ±201	672 ±239	667 ± 217,65
4.	Ukupni proteini (S) g/L	21	67 ±5,34	64,7 ±5,97	65,6 ±5,62
5.	Albumin (S) g/L	20	34,3 ±4,65	32,8 ±6,38	33 ±5,38
6.	Diureza mL	18	672 ±622	754 ±707	722 ±657,92
7.	Diureza + ultrafiltracija L/dan	8	1,27 ±0,75	2,07 ±0,27	1,65 ±0,63
8.	Proteini u dijalizatu g/L	10	9,66 ±4,51	16,8 ±4,24	13,9 ±5,32
9.	Indeks kt/V	10	2,25 ±1,05	4,57 ±5,88	3,33 ±4,18

Inicijalnim PET-om nije utvrđen nijedan pacijent kao brzi transporter, što je apsolutna indikacija za odabir APD terapijskog modaliteta PD. Metodom CAPD-a liječeno je 20 pacijenata, dok je na APD-u bilo 5 pacijenata.

## DISKUSIJA

Preporuka Međunarodnog društva za peritoneumsku dijalizu i SZO je da PD bude prvi izbor u liječenju terminalne HBI. U Bosni i Hercegovini, najveći procenat pacijenata kao zamjenu bubrežne funkcije koristi hemodijalizu, dok se svega 2,67% liječi peritoneumskom dijalizom [1]. U godišnjem izvještaju *Evropskog renalnog udruženja – Evropskog udruženja za dijalizu i transplantaciju (European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association – ERA-EDTA)* za 2015. godinu, vidi se da se 13% pacijenata nalazi na programu liječenja PD-om [5]. Izuzetno nizak procenat bolesnika na PD je u Egiptu (0,02%), dok je najveći procenat u Hong Kongu (489 pacijenata na PD/million stanovnika, 79%). Meksiko je i dalje zemlja sa najvećim brojem pacijenata na PD, čak 41089 [6].

U peritoneumskoj dijalizi, kao dijalizna membrana služi prirodna membrana peritoneuma. Peritoneum ima dva lista: parijetalni i visceralni (serozni). Površina peritoneuma iznosi 1–2 m<sup>2</sup>. Anatomski se dijeli na: 60% visceralni (oblaže crijeva i želudac), 30% omentalni i 10% parijetalni (naliježe na prednji trbušni zid). Histološki se razlikuju tri dijela: *lamina epithelialis* (ljuspaste mezotelne ćelije), *lamina basalis* i *lamina propria* (rastresito vezivno tkivo sa krvnim sudovima).

Na peritoneumu se nalaze tri vrste pora koje su zadužene za transport vode i materija: vrlo male pore – *aqua porini* (2-5 Å) – samo za prolaz vode („vodeni kanali”); male pore (40-55 Å) – odgovorne za prolaz vode i rastvorenih materija i velike pore (150-250 Å) – regulišu prolaz vode, rastvorenih materija i proteina [7].

Rastvorene supstance prolaze kroz membranu peritoneuma procesom difuzije (sa mjesta veće koncentracije u mjesto sa manjom koncentracijom rastvorene supstance), dok voda prati gradijent osmotskog pritiska (proces ultrafiltracije/ konvekcije) i dominantno prolazi kroz akvaporine.

Za izbor najadekvatnijeg modaliteta liječenja PD-om koristi se PET. U velikoj mjeri, uspjeh PD zavisi od funkcionalnosti peritoneumskog katetera. Pravilan postupak ubacivanja katetera smanjuje rizik od komplikacija, a samim tim i povećava uspješnost liječenja [8].

Istraživanjem je obuhvaćeno 25 pacijenata liječenih sa PD od kojih je bilo 14 muškaraca i 11 žena. Najveći broj ispitanika, ukupno 10, bio je u dobnoj skupini 45–64 godine. Muškaraca je takođe najviše bilo u ovoj grupi, dok je žena najviše bilo u dobnoj skupini 65–74 godine. Najmlađi ispitanik imao je 24 godine i bio je ženskog pola, dok je u grupi starijih od 75 godina bio jedan ispitanik muškog pola.

Transporteri i za ureu i kreatinin bili su dominantno srednje spori i srednje brzi. Za glukozu su podjednako izraženi spor i srednje brzi transporter: 9 L, 5 LA, 9 HA i 1 H, u odnosu na volume gdje su najzastupljeniji bili srednje spori transporteri.

Četiri od sedam ispitanika oboljelih od DM (57%) su srednje brzi transporteri i kandidati za APD program u budućnosti, a dvoje se već nalaze na ovom terapijskom modalitetu. Za razliku od njih, kod nedijabetičara taj procenat je dosta niži (22%) i troje ispitanika se nalazi na APD-u.

Iako nije bilo apsolutnih indikacija za primjenu APD-a, pet pacijenata je bilo na tom terapijskom modalitetu. Većina ih je bila u grupi LA transportera za volumen. Ostali pacijenti liječeni su CAPD-om.

U istraživanju turskih autora, dokazano je da nema razlike u primjeni standardnog PET-a ili modifikovanih verzija kao što je brzi PET prilikom utvrđivanja transportnih karakteristika peritoneuma. Svim pacijentima koji su kvalifikovani kao brzi transporteri indikovana je APD, dok je kod ostalih u primjeni CAPD [9].

## ZAKLJUČAK

Na osnovu rezultata PET-a, vrši se izbor metode PD za svakog bolesnika individualno. U ovom istraživanju, većina pacijenata je bila u grupi srednje sporih transportera, liječenih CAPD-om. Brzih transportera, koji su apsolutna indikacija za primjenu APD, nije bilo. Razlozi za primjenu APD-a u liječenju u ovom istraživanju bili su socijalne prirode (studenti, radom angažovane osobe).

## LITERATURA

- [1] Resić H, Mesić E. Nadomještanje bubrežne funkcije u Bosni i Hercegovini 2001–2014; 1. izdanje, Udruženje ljekara za nefrologiju, dijalizu i transplantaciju bubrega Bosne i Hercegovine, Sarajevo, 2015.
- [2] National Institute for Health and Clinical Excellence (UK); Peritoneal Dialysis: Peritoneal Dialysis in the Treatment of Stage 5 Chronic Kidney Disease; 2011.
- [3] Coester A.M., Smit W., Struijk D.G. et al. Peritoneal function in clinical practice: the importance of follow-up and its measurement in patients. Recommendations for patient information and measurement of peritoneal function. *Nephrology Dialysis Transplantation Plus* 2009, 104-110
- [4] Twardowski ZJ, Nolph KD, Khanna R, Prowant BF, Ryan LP, Moore HL, Peritoneal Equilibration Test, *Perit. Dial. Bull* 1987, 7:13-47
- [5] Kramer A, Pippias M, Noordzij M, Stel VS, Afentakis N, Ambühl PM, et al. The European Renal Association - European Dialysis and Transplant Association (ERA-EDTA) Registry Annual Report 2015: a summary. *Clin Kidney J.* 2018 ;11(1):108-122. doi: 10.1093/ckj/sfx149.
- [6] Jain AK, Blake P, Cordy P, Garg AX. Global trends in rates of peritoneal dialysis. *J Am Soc Nephrol.* 2012; 23:533–44. doi: 10.1681/ASN.2011060607.
- [7] Ni J, Verbavatz J-M, Rippe A, Boisdé I, Moulin P, Rippe B, et al. Aquaporin-1 plays an essential role in water permeability and ultrafiltration during peritoneal dialysis. *Kidney Int* 2006; 69:1518–25.
- [8] Crabtree JH, Chow KM. Peritoneal Dialysis Catheter Insertion. *Semin Nephrol.* 2017 Jan; 37(1):17-29. doi: 10.1016/j.semnephrol.2016.10.004.
- [9] Kazancıoğlu R, Topcuoğlu D, Kiricimli N, Cinkilic A, Celik H. Comparison of fast peritoneal equilibrium test with the standard method: a pilot study. *J Ren Care.* 2012; 38(1):29-33. doi: 10.1111/j.1755-6686.2011.00241.x.



## ASSESSMENT OF PERITONEAL TRANSPORT CHARACTERISTICS IN PATIENTS ON PERITONEAL DIALYSIS

Authors: STEFAN KREMENOVIĆ, Dajana Duka, Bojana Kekeć, Jelena Blagojević  
e-mail: stefan.kremenovic@student.med.unibl.org  
Mentor: Assoc. Prof. Vlastimir Vlatković  
University Clinical Center of Republic of Srpska  
Faculty of Medicine, University of Banja Luka

**Introduction:** Peritoneal dialysis (PD) is an intracorporal artificial method of the renal replacement therapy, where the peritoneum membrane is used as a dialysis membrane. There are several modalities of PD, and the two basic ones are continuous ambulatory PD (CAPD) and automatic PD (APD). The main factor for the choice of therapy is the transport characteristics of peritoneum. The peritoneal transport characteristics are assessed using the peritoneal equilibration test (PET).

**Aim:** To determine the transport characteristics of the peritoneum by analyzing the initial values of PET data, to compare them with the selected therapeutic modalities in the group of patients treated with PD at the Department of Nephrology at the University Clinical Center of Republic of Srpska, and to compare them with the selected therapeutic modality PD (CAPD/ APD).

**Material and Methods:** A retrospective monocentric study covered 25 patients treated with PD in the period from 2009 to 2017 (14 men, 11 women, aged 23-76, median 57 years). Patients were given an initial standard PET six weeks after the PD treatment started, using dialysate 2.5% dextrose, taking blood samples and dialysate of the zero hour, after 2h and 4h, for the determination of urea, creatinine and glucose level. The data were processed with the software PD-Adequest by Baxter, and PD modality data were obtained through access to medical records.

**Results:** The most common primary disease of subjects was diabetes mellitus (7 patients). By identifying the PET, it was found that subjects were low average transporters of urea (14) and creatinine (16), equally high average and low average for glucose (9), and low average for volume (16). The initial PET did not identify any patients as high transporters. 20 patients were treated using the CAPD method, 5 patients were on the APD.

**Conclusion:** Based on the results of PET, the method of PD is selected for each patient individually. Most of the patients were in the group of low average transporters, treated with CAPD. There were no high transporters that were an absolute indication for the APD application.

**Keywords:** peritoneal dialysis; peritoneal equilibration test; PET



## ISPITIVANJE UTICAJA SUPERDEZINTEGRATORA NA FARMACEUTSKO-TEHNOLOŠKA SVOJSTVA KOMPRIMATA SA VISOKIM UDELOM IBUPROFENA

Autor: MILICA JOVETIĆ

e-mail: milica.jovetic13@gmail.com

Mentor: Asis. dr Milica Drašković, prof. dr Jelena Parojić

Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju

Farmaceutski fakultet Univerziteta u Beogradu

**Uvod:** Direktna kompresija predstavlja metodu izbora za dobijanje tableta. Međutim, neophodno je da tabletna smeša poseduje adekvatna tabletna svojstva koja će omogućiti prihvatljivu mehaničku otpornost komprimata, uz postizanje brzog raspadanja i odgovarajuće bioraspoloživosti. Veliki izazov predstavlja razvoj formulacije tableta sa visokim udelom lekovitih supstanci, uz održanje prihvatljive čvrstine i kratkog vremena raspadanja.

**Cilj:** Ispitivanje uticaja različitih superdezintegratora na tabletna svojstva i raspadljivost komprimata sa visokim udelom ibuprofena, kao model lekovite supstance i dva različita komercijalno dostupna direktno-kompresibilna ekscipijensa.

**Materijali i metode:** *Parteck<sup>®</sup>M 200 (PM)* i *MicroceLac<sup>®</sup> 100 (ML)* korišćeni su kao sredstva za dopunjavanje. Kalcijum-silikat (CaS), krosповidon (KP), kroskarmeloza-natrijum (KKNa) ispitivani su kao superdezintegratori (5%, m/m). *Pruv<sup>®</sup>* je korišćen kao lubrikans. Ibuprofen (60%, m/m) je predstavljao model lekovitu supstancu. Za procenu tabletnih karakteristika smeša (kompresibilnosti, kompaktilnosti i tabletabilnosti) korišćena je dinamička analiza kompakcije, primenom uređaja *Gamlen tablet press*. Radi procene konsolidacije komprimata i mogućnosti izrade tableta, preračunati su kompresioni rad, elastična relaksacija, napon u fazama odvajanja i izbacivanja. Pripremljeni uzorci ispitani su i u pogledu raspadljivosti.

**Rezultati:** Inkorporiranje KP uzrokovalo je znatno poboljšanje u tabletabilnim svojstvima uzoraka koji sadrže ML, dok takav trend nije uočen kod uzoraka na bazi PM. Dobra kompaktilnost i tabletabilnost (napon u fazi izbacivanja < 5 MPa, a zatezna čvrstina > 2 MPa) se postižu inkorporiranjem sva tri superdezintegratora kod uzoraka koji sadrže ML, dok je kod uzoraka sa PM pozitivan uticaj uočen samo pri odabiru KP. Inkorporiranjem KKNa i KP, vreme raspadanja je bilo < 4 min, dok je kod CaS zahtev od 15 min ispunjen samo pri najnižem pritisku kompresije.

**Zaključak:** Izrada tableta sa visokim udelom ibuprofena odgovarajućih karakteristika primenom metode direktne kompresije pokazala se mogućom inkorporiranjem različitih superdezintegratora nezavisno od odabira sredstva za dopunjavanje. Kao najefikasniji superdezintegrator pokazao se KP.

**Ključne reči:** Direktna kompresija; tabletna svojstva; superdezintegratori; raspadljivost; dinamička analiza kompakcije.

### UVOD

Tablete kao farmaceutski oblik se široko proizvode i propisuju. Čak više od 80% svih farmaceutskih oblika zastupljenih na tržištu predstavljaju tablete. Brojne su prednosti tableta u odnosu na druge farmaceutske oblike doziranja, kao što su jednostavna masovna proizvodnja, stabilnost, olakšan transport, laka primena i precizno doziranje, razlog su širokoj proizvodnji i propisivanju tableta. Kao posebne prednosti izdvajaju se i mogućnost modifikovanja profila oslobađanja lekovite supstance i visoka aderenza pacijenata [1].

Među osnovne metode izrade/proizvodnje tableta spadaju direktna kompresija i komprimovanje granulata dobijenih suvom ili vlažnom granulacijom. Pored pomenutih metoda, tablete se mogu izraditi i manje konvencionalnim pristupima, koji uključuju primenu metode ekstruzije, sušenje smrzavanjem, izlivanje u kalupe i 3D štampu [2].

U procesu direktne kompresije, tableta se formira iz smeše aktivne supstance i ekscipijensa, bez prethodnih tretmana [3]. Ovaj način izrade tableta ima brojne prednosti u odnosu na procese granulacije, i pruža visoku efikasnost [4]. Ekonomičnija je s obzirom da ne zahteva skupu opremu i jednostavno se izvodi kroz malo proizvodnih faza, što pruža uštedu u vremenu i energiji. Nema izlaganja rizičnim uslovima, tako da je pogodna i za supstance koje su osetljive na toplotu ili vlagu. Ovim procesom se onemogućava preživljavanje mikroorganizama [5]. Raspadanjem tableta izrađenih metodom direktne kompresije do nivoa čestica aktivne supstance umesto do granulata ubrzava se proces rastvaranja, i posledično apsorpcije lekovite supstance. Ograničenja ove metode javljaju se pri udelu aktivne supstance većem od 30%, pogotovu za aktivne supstance koje imaju nisku protočnost, rastvorljivost i kompresibilnost [1, 5].

Direktna kompresija je isprva podrazumevala kompresiju same kristalne supstance, ali malo je hemijskih supstanci koje poseduju adekvatnu protočnost, kohezivnost i lubrikativna svojstva koja će omogućiti ovakvu

izradu. Preduslov za primenu ove metode su pogodna tabletna svojstva pripremljene smeše, odnosno odgovarajuća kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost, koju moraju posedovati prvenstveno sredstva za dopunjavanje. Međutim, na tržištu nema velikog broja ekscipijenasa koji su namenjeni direktnoj kompresiji, zbog čega se u poslednje vreme mnogo pažnje posvećuje razvoju novih, savremenih koprosesovanih ekscipijenasa ili modifikaciji postojećih, sa ciljem unapređenja tabletnih svojstava [5, 6]. Inženjeringom čestica omogućena je manipulacija parametrima čestica kao što su oblik, površina, veličina i distribucija veličine, koji mogu da utiču na tabletna svojstva. Može se postići uticajem na uslove granulacije ili sušenja. Koprosesovanje omogućava interakciju dva ili više ekscipijenasa na supčestičnom nivou, sa ciljem sinergije u poželjnim svojstvima, a maskiranja nepoželjnih individualnih svojstava, primarno sa osvrtom na tabletna svojstva [7].

Radi poboljšanja kvaliteta i efikasnosti postupka direktne kompresije, u formulaciju se dodaje lubrikans [8]. Glavna uloga lubrikansa je da smanji trenje koje se generiše tokom procesa direktne kompresije [9].

Kako bi se lekovita supstanca oslobodila iz tablete, neophodno je da dođe do procesa dezintegracije/raspadaanja, na osnovu čega se raspadljivost komprimata smatra jednom od njihovih osnovnih karakteristika, posebno u slučaju kada je to limitirajući faktor za brzinu rastvaranja lekovite supstance [10]. Brzo raspadanje tableta može se postići primenom: (i) odgovarajućih tehnika izrade/proizvodnje tableta ili (ii) odabirom odgovarajućih ekscipijenasa. Kada se razmatra direktna kompresija kao metoda izbora za izradu tableta, kratko vreme raspadaanja je moguće postići odgovarajućim izborom ekscipijenasa, pre svega sredstava za dopunjavanje i superdezintegratora [11].

Postoje različiti mehanizmi kojim superdezintegratori dovode do raspadaanja tableta: (i) Mehanizam bubrenja, najčešći mehanizam dezintegracije [12], pri kojem čestice sredstava za raspadanje u kontaktu sa vodom povećavaju svoju zapreminu i dovode do raskidanja veza između susednih čestica i tako dovode do raspadaanja tablete [13]; (ii) Kapilarni mehanizam, čestice superdezintegratora formiraju poroznu strukturu i omogućavaju penetraciju tečnosti mehanizmom kapilarnih sila [14]; (iii) Mehanizam deformacije, tokom kompresije dolazi do reverzibilne viskoelastične deformacije čestica dezintegratora, čime se generiše velika količina energije, zatim, u kontaktu sa vodom dolazi do oslobađanja generisane energije i čestice dezintegratora se delimično vraćaju u prvobitan oblik [15]; (iv) Mehanizam odbijanja, zahvaljujući prisustvu dezintegratora u formulaciji, u kontaktu sa vodom, dolazi do stvaranja električnih odbojnih sila između čestica, koje dovode do raspadaanja tablete [16].

Među konvencionalne superdezintegratore namenjene brzom dezintegraciji tableta spadaju krospondon, kroskarmeloza-natrijum i kalcijum-silikat. U tabletama izrađenim metodom direktne kompresije najčešće se nalaze u sledećim koncentracijama, redom: 2–5% [17], 0,5 – 5,0% [18], 5 do 10% [19].

Ibuprofen je lekovita supstanca koja deluje kao analgetik, antipiretik i antiinflamatorni agens [20]. Zbog svoje hidrofobne strukture, pokazuje lošu brzinu rastvaranja i loša tabletna svojstva, a zbog svoje kohezivnosti i nisku protočnost [21]. Zbog niske tačke topljenja (75–78°C), ibuprofen pokazuje visoku sklonost adheziji za uređaj pri tabletiranju [22]. Tokom tabletiranja mogu se pojaviti lokalizovane tačke visoke temperature koje potencijalno mogu da dovedu do parcijalnog topljenja ibuprofena [23]. Zbog ograničenih tabletnih osobina ibuprofena, kao metoda izbora za izradu formulacija sa ovom lekovitom supstancom se obično primenjuje metoda granulacije [24].

Cilj istraživanja je ispitivanje uticaja odabira različitih superdezintegratora na tabletna svojstva i raspadljivost komprimata pripremljenih sa visokim udelom ibuprofena, kao model lekovite supstance i dva različita komercijalno dostupna direktno-kompresibilna ekscipijensa.

## MATERIJALI I METODE

### Materijali

Komercijalno dostupni direktno-kompresibilni ekscipijensi: (i) *Parteck<sup>®</sup> M 200* – PM (manitol sušen raspršivanjem (*Merck*, Nemačka)) i (ii) *MicroceLac<sup>®</sup> 100* – ML (koprosesovani ekscipijens 75% laktoza, monohidrat i 25% celuloza, mikrokristalna (*Meggle*, Nemačka)) korišćeni su kao sredstva za dopunjavanje.

Kalcijum-silikat – CaS (*RxCIPIENTS<sup>®</sup> FM1000*, *Huber Engineered Materials*, SAD), krospondon – KP (*Polypladone<sup>®</sup> XL-10*, *GAF Chemical Corporation*, SAD) i kroskarmeloza-natrijum – KKNa (*Primellose<sup>®</sup>*, *DFE Pharma*, Nemačka) korišćeni su kao superdezintegratori sa različitim mehanizmima raspadaanja.

Natrijum-stearilfumarat (*Pruv<sup>®</sup>*, *JRS Pharma*, Nemačka) korišćen je kao lubrikans.

Ibuprofen – IBU (*BASF*, Nemačka) je korišćen kao model lekovita supstanca.

## Metode

### Nasipna i tapkana gustina praškova

Nasipna i tapkana gustina sredstava za dopunjavanje i model lekovite supstance merene su prateći preporuke Evropske farmakopeje [Opšti deo <2.9.15>] [25], koristeći graduisanu menzuru od 50 mililitara i volumetar (StaV 2003, J. *Englesmann AG*, Nemačka).

Masa  $m$  uzoraka ekscipijenasa i lekovite supstance iznosila je 15 g. Očitavanjem nasipne zapremine  $V_n$  preračunata je vrednost nasipne gustine  $\rho_{nasipna}$  prema jednačini (1):

$$\rho_{nasipna} = \frac{m}{V_n}$$

Nakon sabijanja praška na volumetru (1250 x), očitana je tapkana zapremina  $V_t$  i preračunata je vrednost tapkane gustine  $\rho_{tapkana}$  prema jednačini (2):

$$\rho_{tapkana} = \frac{m}{V_t}$$

Radi procene protočnosti materijala, na osnovu dobijenih vrednosti za nasipnu i tapkanu gustinu, preračunat je *Carr*-ov indeks (%), prema jednačini (3) [26], kao i *Hausner*-ov odnos, prema jednačini (4) [27]:

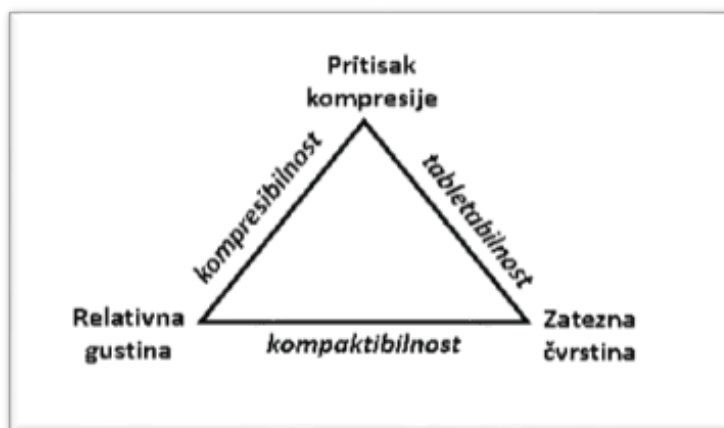
$$\text{Carr - ov indeks (\%)} = 100 \times \left( \frac{\rho_{tapkana} - \rho_{nasipna}}{\rho_{tapkana}} \right)$$

$$\text{Hausner - ov odnos} = \frac{\rho_{tapkana}}{\rho_{nasipna}}$$

Svi rezultati prikazani su kao srednja vrednost i standardna devijacija tri merenja.

### Dinamička analiza kompakcije

U poslednje vreme se dosta primenjuje tehnika dinamičke analize kompakcije, kao metoda za sveobuhvatnu procenu tabletnih karakteristika male količine uzorka [28–30]. Primenom dinamičke analize kompakcije moguće je uspostaviti vezu između merljivih parametara kompakcije (relativna gustina, zatezna čvrstina i pritisak kompresije) i tabletnih svojstava komprimata, kao što su kompresibilnost, kompaktilnost i tabletabilnost (Slika 1).



Slika 1. Tabletna svojstva materijala (preuzeto i prilagođeno [28]).

Kompresibilnost (definisana odnosom između pritiska kompresije i relativne gustine) predstavlja sposobnost praška da smanji svoju zapreminu pod dejstvom sile [31]. Kompaktibilnost (opisana odnosom između relativne gustine i zatezne čvrstine) ukazuje na sposobnost održavanja čvrstine komprimata po prestanku dejstva sile. Step en plastične i elastične deformacije nije lako proceniti, te se kompaktilnost određuje indirektno merenjem čvrstine izrađene tablete [32]. Tabletabilnost (opisana odnosom između primenjenog pritiska kompresije i zatezne čvrstine) predstavlja mogućnost formiranja tableta zadovoljavajuće čvrstine. Ukazuje na mogućnost izrade tableta i pri nižim pritiscima kompresije, čime se smanjuje relativna gustina odnosno povećava porozitet, što rezultuje povećanjem brzine rastvaranja lekovite supstance iz formulacije [31].

Relativna gustina  $D$  predstavlja odnos prividne i stvarne gustine komprimata i izračunava se prema jednačini (5):

$$D = \frac{\rho_c}{\rho_t} = \frac{m}{r^2 \times \pi \times d \times \rho_t}$$

gde je  $\rho_c$  prividna gustina komprimata izražena preko  $m$  mase,  $r$  poluprečnika, i  $d$  debljine komprimata, a  $\rho_s$  je stvarna gustina komprimata.

Preko relativne gustine može se prikazati porozitet materijala. Porozitet  $\varepsilon$  (%) se izračunava prema jednačini (6):

$$\varepsilon = (1 - D) \times 100$$

Pritisak kompresije (MPa) predstavlja odnos primenjene sile kompresije i površine klipa i izračunava se prema jednačini (7):

$$\text{Pritisak kompresije} = \frac{F_k}{2 \times \pi \times r \times (r+d)}$$

gde je  $F_k$  primenjena sila kompresije,  $r$  poluprečnik, i  $d$  debljina komprimata.

Zatezna čvrstina  $\sigma$  (MPa) predstavlja mehaničku otpornost tableta i izračunata je prema jednačini (8) [33]:

$$\sigma = \frac{2 \times F}{\pi \times R \times d}$$

gde je  $F$  sila koja dovodi do loma komprimata,  $R$  prečnik komprimata, a  $d$  debljina komprimata izmerena 24 h nakon izrade.

*Gamlen tablet press* (GTP, serija D, *Gamlen Tableting Ltd.*, UK) je jedan od najnaprednijih uređaja visokih performansi koji se koristi za dinamičku analizu kompakcije i karakterizaciju tableta [34]. Ispitivani uzorci prikazani su redom u Tabeli 1. Udeo ibuprofena u svim uzorcima iznosio je 60%, pošto je u prethodnoj fazi istraživanja pokazano da je moguće pripremiti komprimata sa tim udelom lekovite supstance, a na bazi oba ispitivana ekscipijensa, uz održavanje zadovoljavajućih mehaničkih karakteristika [35].

Tabela 1. Sastav ispitivanih uzoraka pripremljenih sa MicroceLac<sup>®</sup> 100 (ML) i sa Pardeck<sup>®</sup> M 200 (PM)

Uzorak	Sastav uzoraka (%)									
	ML	ML + IBU	ML + IBU + KKNa	ML + IBU + CaS	ML + IBU + KP	PM	PM + IBU	PM + IBU + KKNa	PM + IBU + CaS	PM + IBU + KP
Sredstvo za dopunjavanje	99,5	39,5	34,5	34,5	34,5	99,5	39,5	34,5	34,5	34,5
Ibuprofen		60	60	60	60		60	60	60	60
Kroskarmeloza-natrijum			5					5		
Kalcijum-silikat				5					5	
Krospovidon					5					5
Natrijum-stearilfumarat	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5	0,5

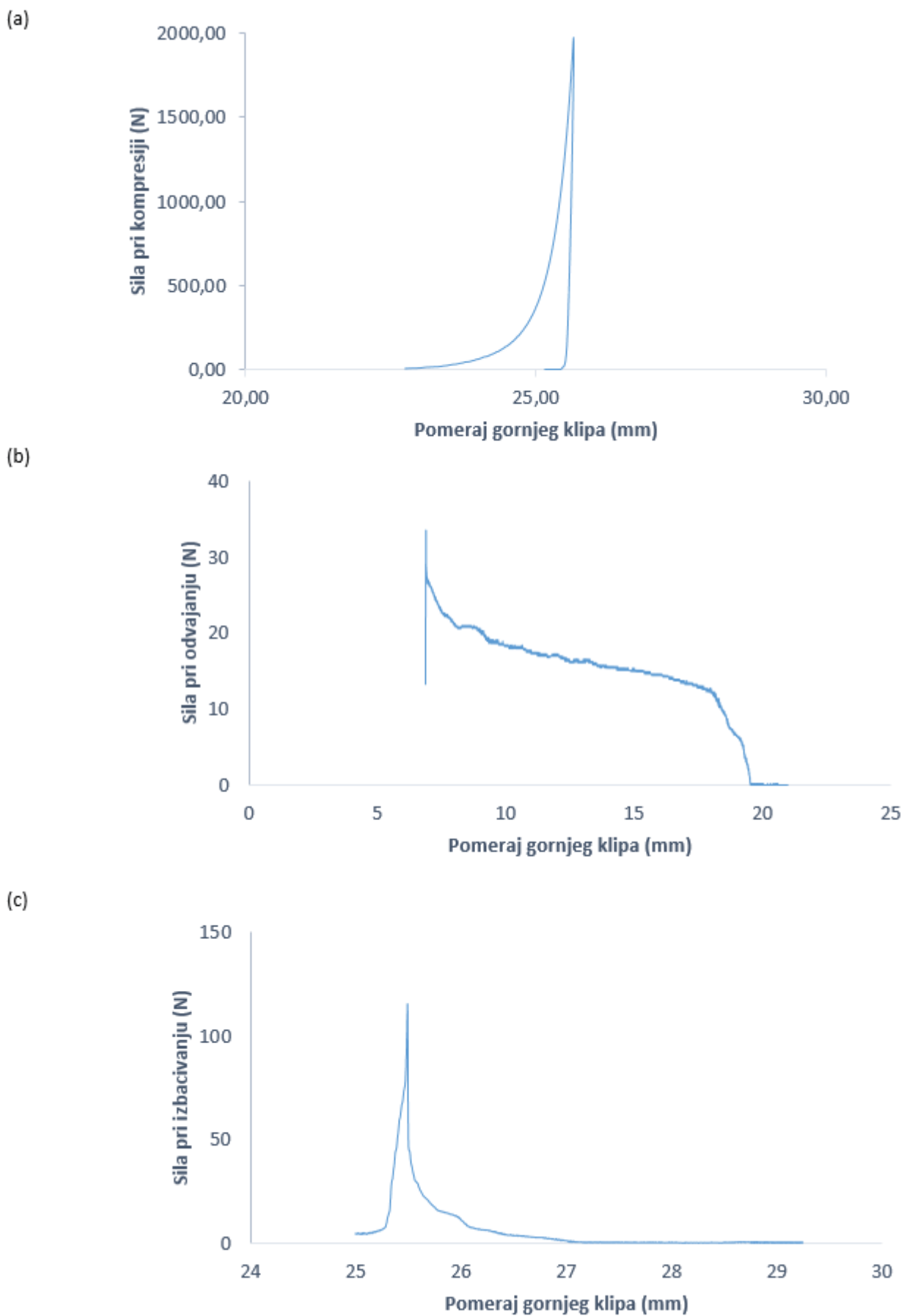
Uzorak praška, mase 100 mg, komprimovan je u matrici pod opterećenjem od 200, 350 i 500 kg (odgovara pritiscima kompresije od 69,43; 121,50 i 173,57 MPa). Brzina spuštanja gornjeg klipa, ravne površine i prečnika 6 mm, iznosila je 30 mm/min. Izrađeno je po 6 komprimata za svaki uzorak. Zahvaljujući pratećem softveru, omogućena je kompletna vizualizacija pozicije klipa i sile u svakom trenutku odnosno konstruisanje kriva odnosa sila–pomeraj (enlg. *force-displacement curve*), koje su korišćene za preračunavanje rada koji se troši u fazi kompresije (kompresioni rad), ponašanje materijala prilikom faze dekompresije (elastična relaksacija), napon koji se generiše između donjeg klipa i tablete u fazi odvajanja i napon koji se javlja između matrice i tablete u fazi izbacivanja. Reprezentativni primer krivih odnosa sila–pomeraj dat je na Slici 2.

Kompresioni rad (J) predstavlja površinu ispod krive odnosa sila–pomeraj prikazane na Slici 2 a i izračunava se na osnovu aproksimacije, sabiranjem površina trapeza od početka kompresije do trenutka maksimalnog opterećenja.

Elastična *in-die* relaksacija (%) materijala predstavlja razliku u debljini komprimata pri maksimalnoj sili kompresije, i debljini komprimata po prestanku kontakta sa klipom, i izračunata je prema jednačini (9) [36]:

$$\text{Elastična in - die relaksacija} = \frac{d_0 - d_{max}}{d_{max}} \times 100$$

gde su  $d_0$  debljina komprimata na kraju faze dekompresije, i  $d_{max}$  debljina komprimata prilikom maksimalnog opterećenja.



Slika 2. Primer kriva odnosa sila–pomeraj generisanih tokom faze kompresije (a), odvajanja (b) i izbacivanja (c) komprimata za uzorak ML + IBU + CaS komprimovan pri opterećenju od 200 kg.

Elastična *out-of-die* relaksacija (%) materijala predstavlja razliku u debljini komprimata pri maksimalnoj sili kompresije, i debljini komprimata određenoj 24 h nakon izrade, i izračunata je prema jednačini (10) [36]:

$$\text{Elastična out - of - die relaksacija} = \frac{d - d_{\max}}{d_{\max}} \times 100$$

gde je  $d_{\max}$  debljina komprimata prilikom maksimalnog opterećenja, i  $d$  debljina komprimata izmerena nakon 24 h.

Napon u fazi odvajanja (MPa) (engl. *detachment stress*) izračunat je iz odnosa maksimalne sile u fazi odvajanja i dodirne površine komprimata sa klipom, prema jednačini (11) [37]:

$$\text{Napon u fazi odvajanja} = \frac{F_o}{r^2 \times \pi}$$

gde je  $F_o$  maksimalna vrednost sile u fazi odvajanja, i  $r$  poluprečnik komprimata.

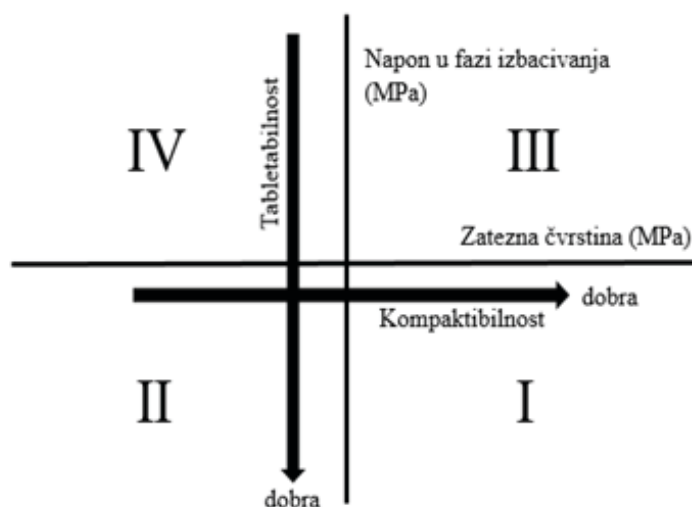
Napon u fazi izbacivanja (MPa) (engl. *ejection stress*) izračunat je prema jednačini (12) [38]:

$$\text{Napon u fazi izbacivanja} = \frac{F_i}{R \times d_o \times \pi}$$

gde je  $F_i$  maksimalna vrednost sile u fazi izbacivanja,  $R$  prečnik, i  $d_o$  debljina komprimata nakon prestanka kontakta sa klipom.

Neposredno nakon izrade, merena je masa komprimata, kao i debljina upotrebom nonijusa. Nakon 24 h, ponovljeno je merenje debljine, kako bi se ispratila eventualna relaksacija komprimata. Čvrstina tableta odnosno otpornost tableta na lomljenje ispitivana je nakon 24 h na uređaju za ispitivanje otpornosti tableta na lomljenje (*Erweka Tablet Hardness Tester TBH125D*, Nemačka). Primenom dijametralnog opterećenja, veoma male brzine, na horizontalno postavljenu tabletu, dolazi do lomljenja tablete pri sili koju beleži uređaj. Na osnovu dobijenih podataka, a primenom jednačine (8), preračunate su vrednosti zatezne čvrstine. Rezultati su prikazani kao srednja vrednost i standardna devijacija tri merenja. Na osnovu preračunatih vrednosti za pritisak kompresije (jednačina 7) i zateznu čvrstinu (jednačina 8), konstruisani su profili tabletabilnosti ispitivanih uzoraka.

Osamura i saradnici [39] su osmislili način za procenu kompaktilnosti i tabletabilnosti materijala na osnovu odnosa preračunatih vrednosti za napon u fazi izbacivanja komprimata i zatezne čvrstine (Slika 3). Prema Osamuri i saradnicima [39], granična vrednost za zateznu čvrstinu je 2 MPa, a za napon koji se generiše u fazi izbacivanja 5 MPa. Ukoliko se kompresijom praška postigne vrednost zatezne čvrstine komprimata iznad 2 MPa, smatra se da takav materijal ima dobru kompaktilnost (I i III kvadrant). Ukoliko ne dođe do značajnog stvaranja trenja pri izbacivanju tablete iz matrice (vrednosti < 5 MPa), smatra se da takav uzorak pokazuje i dobru tabletabilnost (I i II kvadrant). Materijali najboljih tabletnih karakteristika prikazani su u okviru kvadranta I. U suprotnom, ukoliko se preračunate vrednosti nalaze u kvadrantu IV (Slika 3) znači da je zatezna čvrstina tablete niska i da dolazi do značajnog stvaranja trenja prilikom izbacivanja tablete iz matrice, te se mogu očekivati problemi prilikom komprimovanja takvog materijala.



Slika 3. Procena tabletabilnih i kompresibilnih karakteristika materijala (preuzeto i prilagođeno [30]).



## Raspadljivost

Raspadljivost tableta ispitivana je na uređaju za ispitivanje raspadljivosti (*Erweka ZT 52*, Erweka, Nemačka). U prečišćenoj vodi (800 ml), pri mehaničkoj agitaciji od 29 do 32 uranjanja/min, u vodenom kupatilu u kom se reguliše temperatura na  $37 \pm 2$  °C. Flotiranje tableta u staklenim cilindrima, time i otežana procena završetka dezintegracije, sprečeno je dodatkom plastičnog diska (Poglavlje <701>) [40]. Rezultati su prikazani kao srednja vrednost i standardna devijacija tri merenja.

## REZULTATI

### Ispitivanje protočnosti

Rezultati *Carr*-ovog indeksa i *Hausner*-ovog odnosa ispitivanih sredstava za dopunjavanje i model lekovite supstance prikazani su u Tabeli 2.

Tabela 2. Carr-ov indeks i Hausner-ov odnos ispitivanih praškova

	Carr-ov indeks <sup>1</sup> (%)	Hausner-ov odnos <sup>1</sup>
MicroceLac <sup>®</sup> 100	17,11 ± 1,32	1,21 ± 0,02
Pardeck <sup>®</sup> M 200	10,58 ± 1,78	1,12 ± 0,02
Ibuprofen	24,51 ± 0,85	1,33 ± 0,00

<sup>1</sup> srednja vrednost ± SD (n=3)

### Ispitivanje konsolidacije komprimata

Vrednosti kompresionog rada uloženog u fazi kompresije ispitivanih uzoraka, na sva tri pritiska kompresije, prikazani su u Tabeli 3. Vrednosti uticaja različitih superdezintegratora u slučaju oba sredstva za dopunjavanje nisu pokazale značajne razlike, osim prilikom inkorporiranja krosprovidona. Vrednosti kompresionog rada ispitivanih uzoraka u slučaju sa *MicroceLac<sup>®</sup> 100* i krosprovidonom nalaze se u opsegu  $112 - 251 \text{ J} \cdot 10^{-2}$ , dok se vrednosti kompresionog rada ispitivanih uzoraka u slučaju *Pardeck<sup>®</sup> M 200* i krosprovidona nalaze u opsegu  $76 - 171 \text{ J} \cdot 10^{-2}$ .

Tabela 3. Kompresioni rad ispitivanih uzoraka

Uzorak	Kompresioni rad <sup>1</sup> ( $\text{J} \cdot 10^{-2}$ )		
	69,43 MPa	121,50 MPa	173,57 MPa
ML	118 ± 2	196 ± 4	257 ± 10
PM	76 ± 2	128 ± 1	178 ± 2
ML + IBU	73 ± 4	119 ± 4	165 ± 5
PM + IBU	76 ± 4	121 ± 2	180 ± 8
ML + IBU + KKNa	76 ± 2	124 ± 1	172 ± 2
ML + IBU + CaS	84 ± 7	135 ± 5	177 ± 6
ML + IBU + KP	112 ± 6	187 ± 9	251 ± 7
PM + IBU + KKNa	72 ± 1	117 ± 2	171 ± 1
PM + IBU + CaS	70 ± 0	119 ± 1	171 ± 2
PM + IBU + KP	76 ± 1	121 ± 1	171 ± 1

<sup>1</sup> srednja vrednost ± SD (n=3)

Rezultati *in-die* i *out-of-die* elastične relaksacije ispitivanih uzoraka prikazani su u Tabeli 4. Izdvajaju se vrednosti dobijene inkorporiranjem kalcijum-silikata u slučaju uzoraka sa *Pardeck® M 200*, elastična *in-die* relaksacija kreće se u opsegu 8,9 – 14,7 %, dok se elastična *out-of-die* relaksacija kreće u opsegu 11,7 – 19,3 %.

Tabela 4. Elastična *in-die* i *out-of-die* relaksacija ispitivanih uzoraka

Uzorak	Elastična <i>in-die</i> relaksacija <sup>1</sup> (%)			Elastična <i>out-of-die</i> relaksacija <sup>1</sup> (%)		
	69,43 MPa	121,50 MPa	173,57 MPa	69,43 MPa	121,50 MPa	173,57 MPa
ML	9,2 ± 0,4	12,4 ± 0,3	15,6 ± 0,4	13,1 ± 6,7	20,6 ± 1,3	25,0 ± 1,6
PM	9,5 ± 0,3	12,8 ± 0,3	15,1 ± 0,5	15,1 ± 1,2	20,9 ± 0,8	24,3 ± 2,2
ML + IBU	9,7 ± 0,7	12,8 ± 0,3	16,4 ± 1,5	17,4 ± 2,0	19,7 ± 0,1	25,9 ± 3,4
PM + IBU	10,1 ± 0,2	13,4 ± 0,3	15,9 ± 0,3	19,7 ± 3,7	21,2 ± 1,0	24,8 ± 1,3
ML + IBU + KKNa	8,7 ± 0,2	12,0 ± 0,5	15,0 ± 0,4	14,5 ± 2,1	18,7 ± 1,6	21,8 ± 0,6
ML + IBU + CaS	9,3 ± 0,7	12,0 ± 0,3	16,3 ± 0,7	19,2 ± 5,0	20,3 ± 4,4	24,5 ± 1,3
ML + IBU + KP	9,5 ± 0,4	11,9 ± 0,6	14,9 ± 0,3	16,3 ± 0,7	20,8 ± 2,0	25,3 ± 1,4
PM + IBU + KKNa	9,3 ± 0,4	12,7 ± 0,2	15,4 ± 0,3	13,8 ± 0,4	17,9 ± 2,2	21,0 ± 0,3
PM + IBU + CaS	8,9 ± 0,1	11,6 ± 0,2	14,7 ± 0,4	11,7 ± 1,7	16,2 ± 1,4	19,3 ± 0,6
PM + IBU + KP	9,0 ± 0,2	12,1 ± 0,4	14,9 ± 0,3	13,2 ± 1,0	17,6 ± 1,0	22,9 ± 1,9

<sup>1</sup> srednja vrednost ± SD (n=3)

Rezultati napona koji se generišu u fazi odvajanja i izbacivanja komprimata prikazani su, redom, na slikama 4 i 5. Maksimalna vrednost napona u fazi odvajanja iznosi 1,64 MPa u slučaju uzoraka sa *MicroceLac® 100* i kalcijum-silikatom, a 1,5 MPa u slučaju sa *Pardeck® M 200* i kroskarmeloze-natrijum. Maksimalna vrednost napona u fazi izbacivanja iznosi 2,76 MPa u slučaju uzoraka sa *MicroceLac® 100* i kalcijum-silikatom, a 2,17 MPa u slučaju sa *Pardeck® M 200* i krosprovidonom.

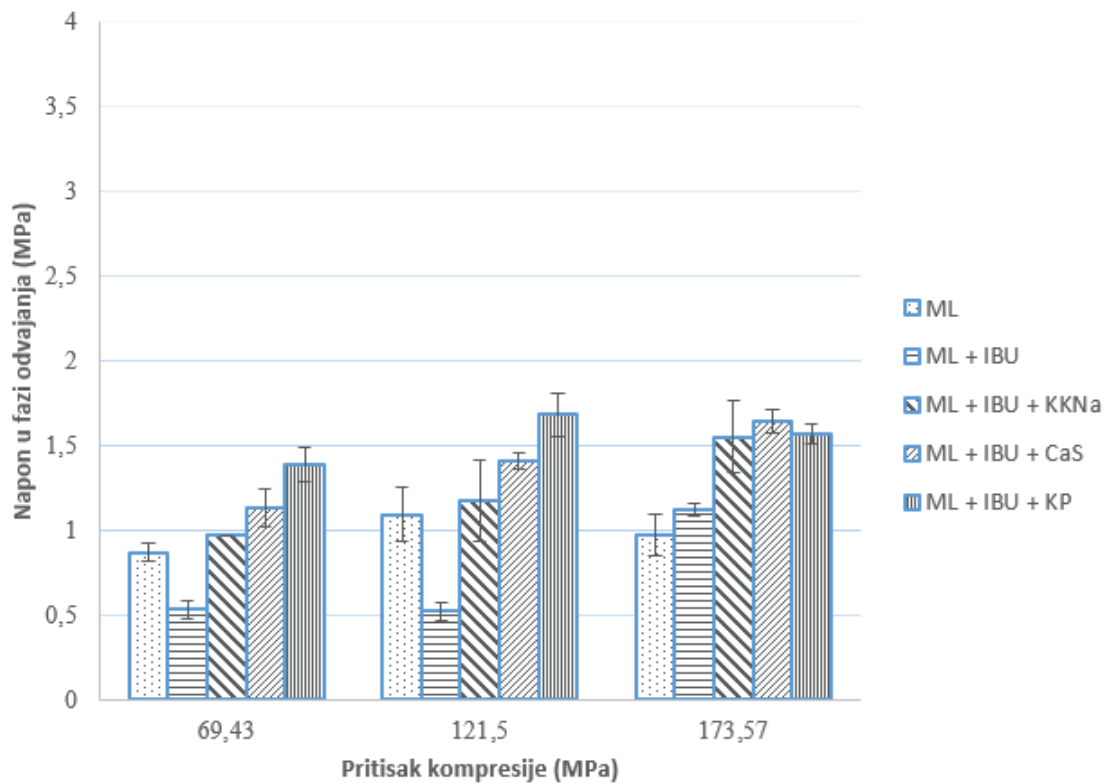
#### Ispitivanje tabletnih svojstava

Grafički prikaz profila tabletabilnosti ispitivanih uzoraka prikazan je na Slici 6. Vrednosti zatezne čvrstine inkorporiranjem kroskarmeloze-natrijum u slučaju uzoraka sa *MicroceLac® 100* kreću se u opsegu 1,4 – 2,4 MPa, a u slučaju uzoraka sa *Pardeck® M 200* u opsegu 1,2 – 1,88 MPa. Inkorporiranjem kalcijum-silikata u slučaju uzoraka sa *MicroceLac® 100*, vrednosti zatezne čvrstine nalaze se u opsegu 1,26 – 2,44 MPa, a u slučaju uzoraka sa *Pardeck® M 200* u opsegu 1,33 – 1,71 MPa. Dok se vrednosti inkorporiranjem krosprovidona u slučaju uzoraka sa *MicroceLac® 100* nalaze u opsegu 1,86 – 4,21 MPa, a u slučaju uzoraka sa *Pardeck® M 200* u opsegu 1,36 – 2,36 MPa. Procena kompaktilnosti i tabletabilnosti ispitivanih uzoraka izrađenih pri najvišem pritisku kompresije prikazani su na Slici 7.

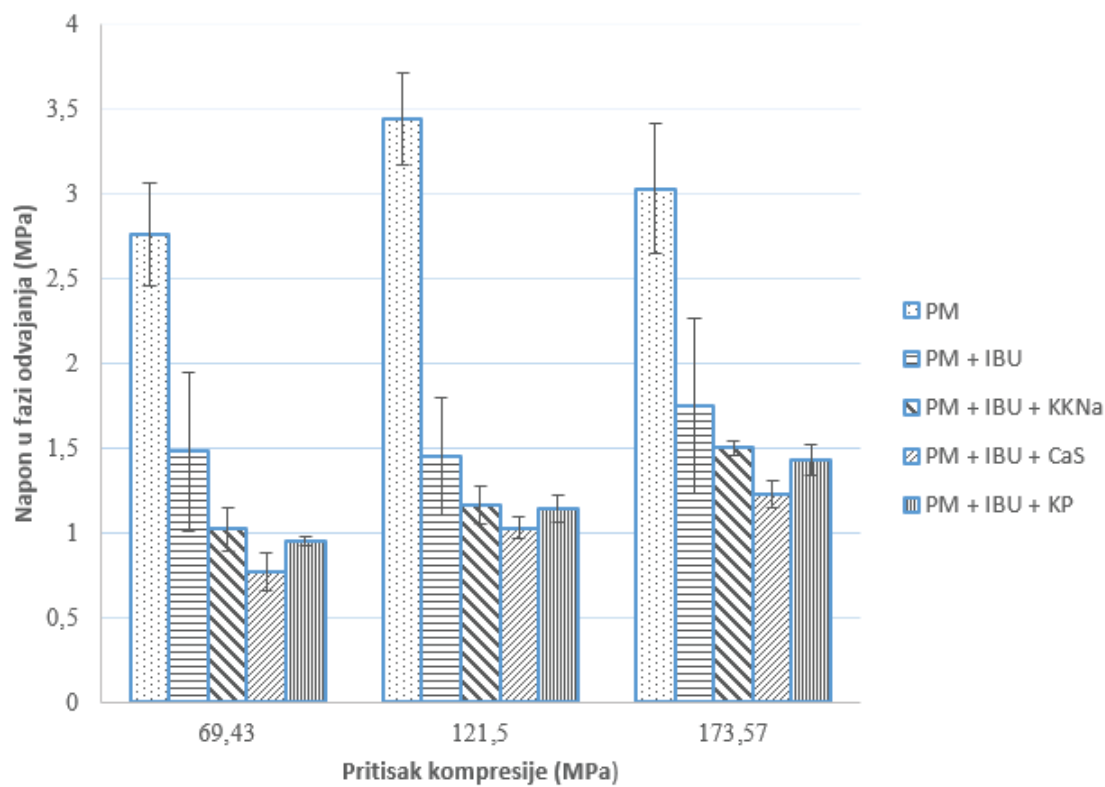
#### Ispitivanje raspadljivosti

Rezultati raspadljivosti ispitivanih uzoraka prikazani su u Tabeli 5. Krosprovidon se pokazao nešto efikasnijim superdezintegratorom kod uzorka pripremljenog sa *MicroceLac® 100*, a kroskarmeloza-natrijum kod uzorka pripremljenog sa *Pardeck® M 200*. Najkraće vreme raspadanja su pokazali uzorci sa krosprovidonom, nezavisno od odabira sredstava za dopunjavanje. Kod svih uzoraka je uočeno evidentno produženje u vremenima raspadanja sa povećanjem pritiska kompresije, izuzev kod uzorka sa krosprovidonom i *MicroceLac® 100* (raspon raspadljivosti 0,15 – 0,56 min).

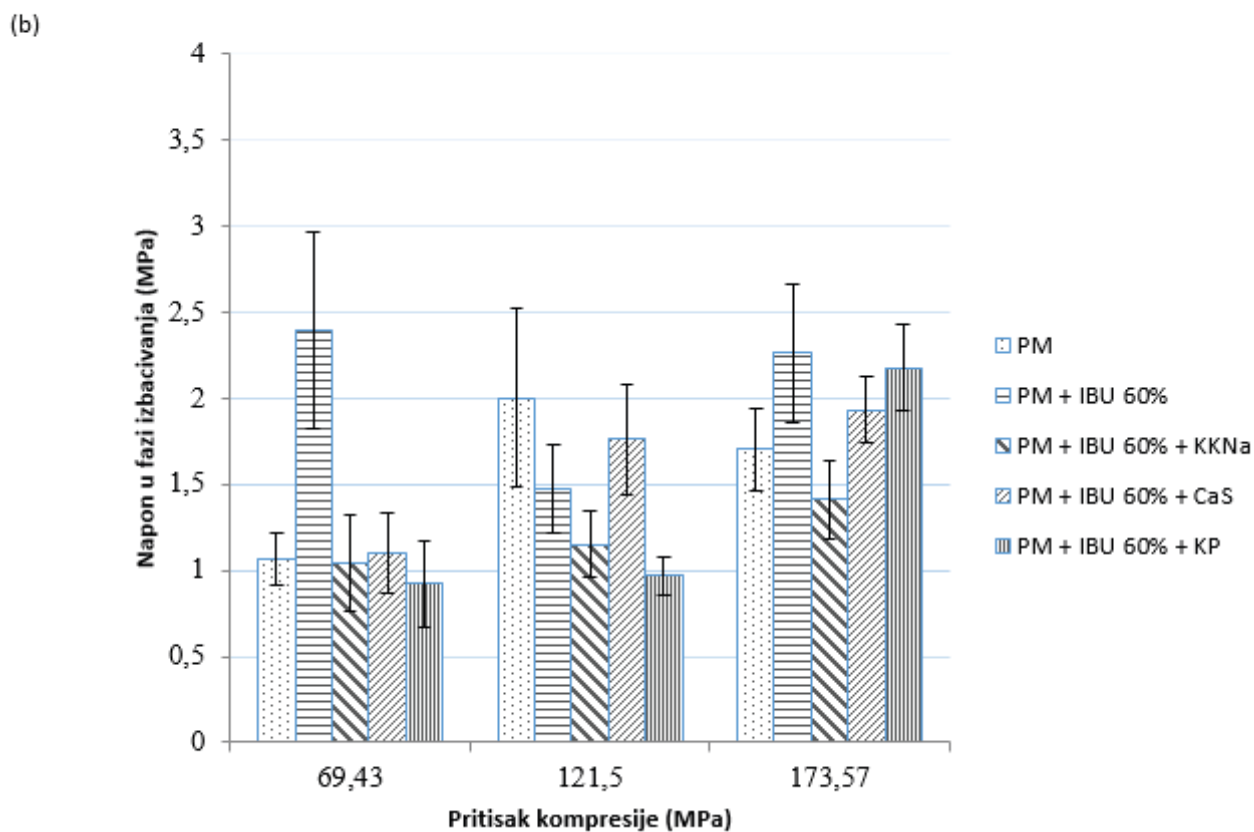
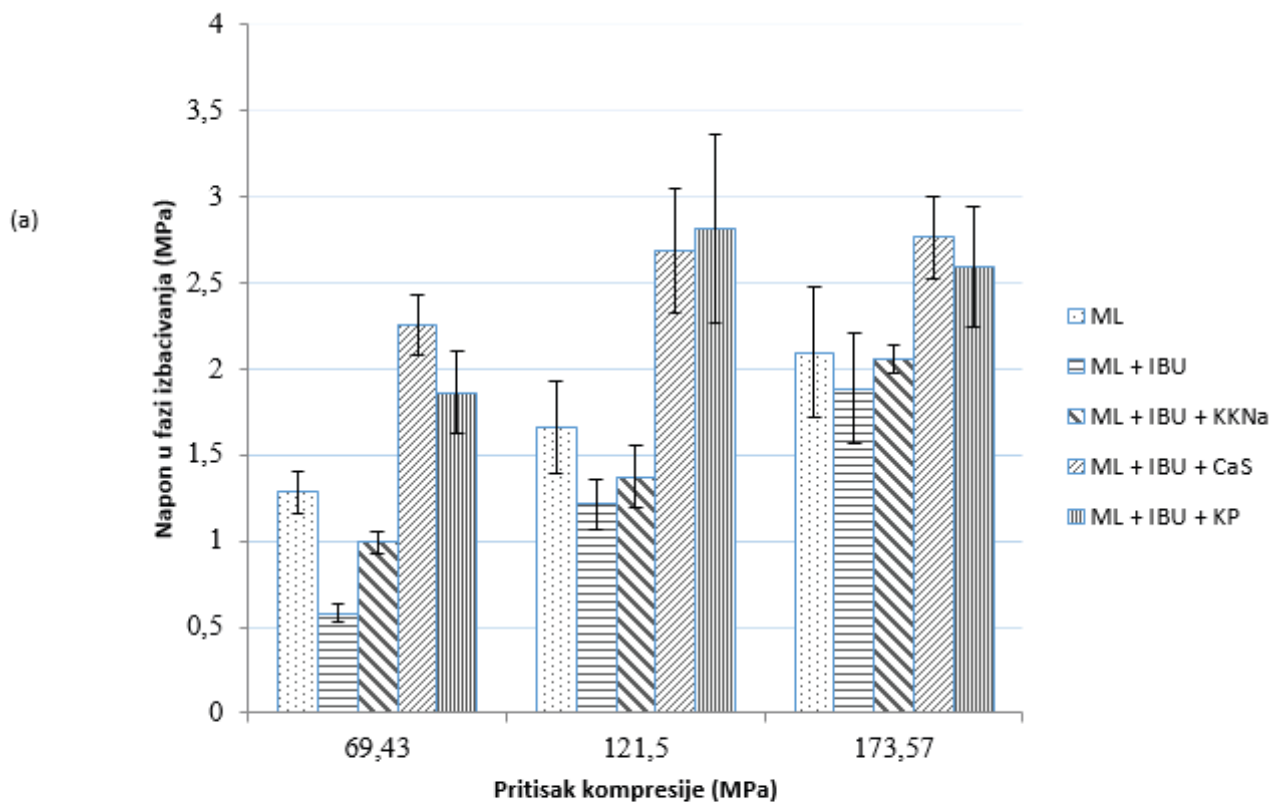
(a)



(b)

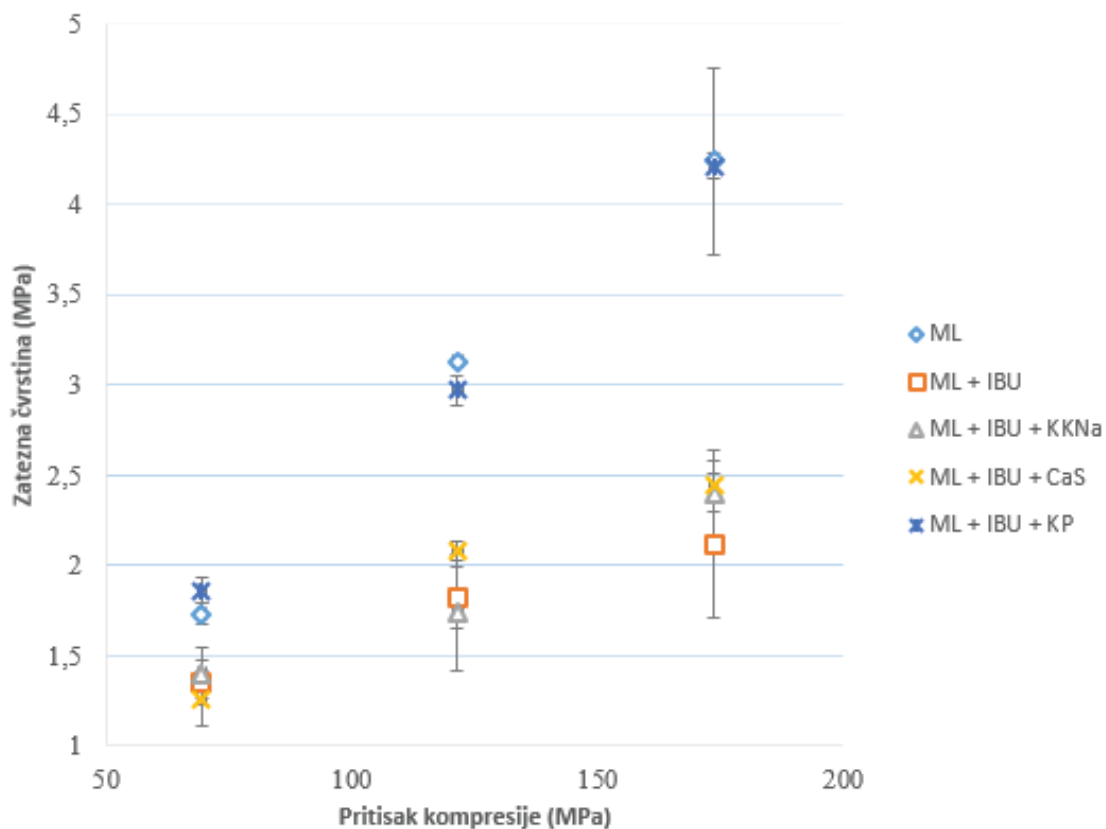


Slika 4. Naponi u fazi odvajanja ispitivanih uzoraka pripremljenih sa (a) MicroceLac<sup>®</sup> 100, odnosno (b) Parateck<sup>®</sup> M 200 na sva tri pritiska kompresije.

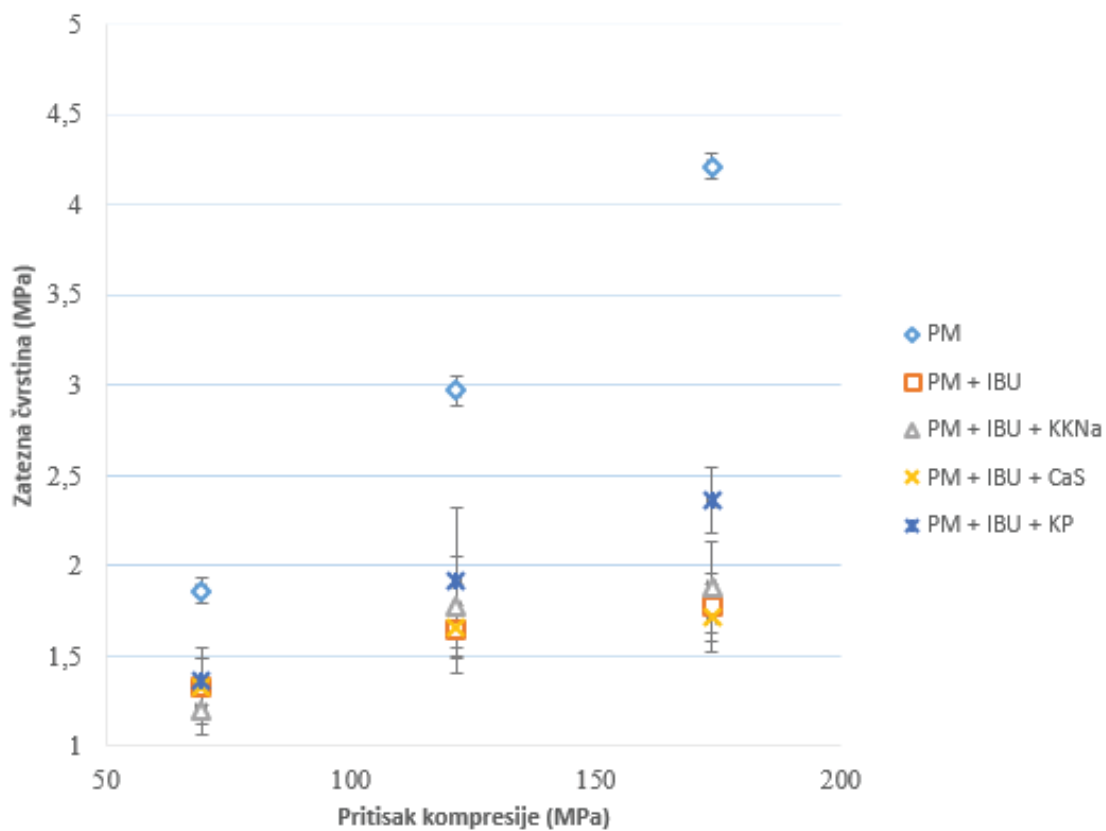


Slika 5. Naponi u fazi izbacivanja ispitivanih uzoraka pripremljenih sa (a) MicroceLac<sup>®</sup> 100, odnosno (b) Pardeck<sup>®</sup> M 200 na sva tri pritiska kompresije.

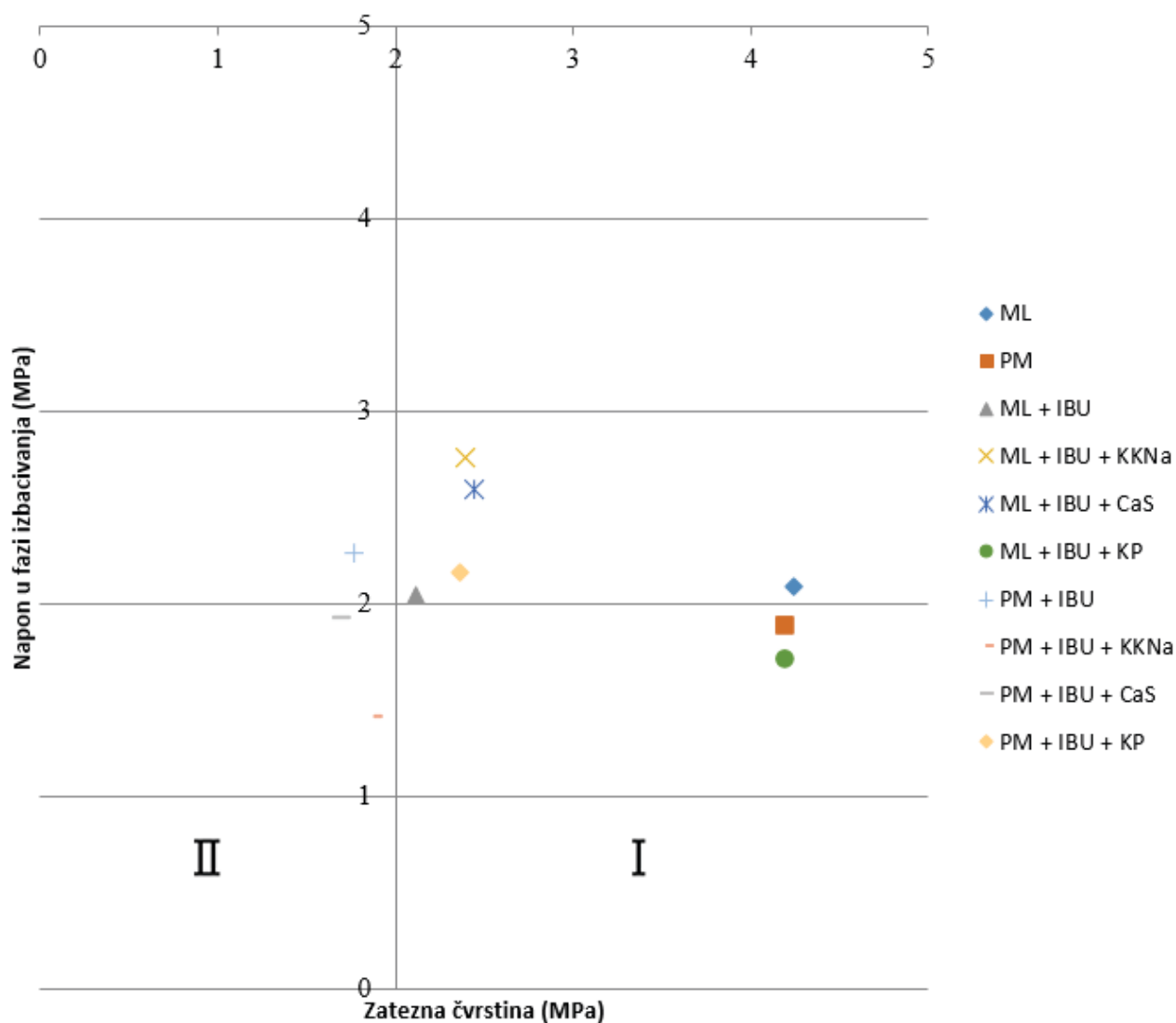
(a)



(b)



Slika 6. Taletabilnost ispitivanih uzoraka pripremljenih sa (a) MicroceLac® 100, odnosno (b) Parteck® M 200.



Slika 7. Procena kompaktilnosti i tabletabilnosti ispitivanih uzoraka

Tabela 5. Raspodljivost ispitivanih uzoraka

Uzorak	Raspodljivost <sup>1</sup> (min)		
	69,43 MPa	121,50 MPa	173,57 MPa
ML	-	-	7,18 ± 0,10
PM	-	-	2,58 ± 0,14
ML + IBU	-	-	> 30
PM + IBU	-	-	> 30
ML + IBU + KNa	0,86 ± 0,48	2,22 ± 0,99	3,73 ± 0,08
ML + IBU + CaS	3,43 ± 0,28	15,88 ± 1,64	33,20 ± 1,10
ML + IBU + KP	0,15 ± 0,03	0,35 ± 0,03	0,56 ± 0,05
PM + IBU + KNa	0,42 ± 0,04	1,00 ± 0,04	2,33 ± 0,03
PM + IBU + CaS	12,95 ± 1,77	22,86 ± 0,83	38,00 ± 2,64
PM + IBU + KP	0,42 ± 0,02	1,25 ± 0,15	2,75 ± 0,11

<sup>1</sup> srednja vrednost ± SD (n=3)



## DISKUSIJA

### Ispitivanje protočnosti

Protočnost praška je važan aspekt u izradi/proizvodnji čvrstih doziranih oblika, pošto utiče na transport praška, tabletna svojstva, kao i sadržaj tablete i uniformnost doziranja [41]. Carr-ov indeks kompresibilnosti i Hausner-ov odnos su jednostavne, brze i popularne metode za predviđanje protočnosti praška. Na ove parametre mogu uticati veličina i oblik čestica, površina, sadržaj vlage i kohezivnost materijala [42]. Prema skali protočnosti (Poglavlje <1174>) [40], utvrđeno je da ibuprofen pokazuje prihvatljivu protočnost, *MicroceLac*<sup>®</sup> 100 korektnu protočnost, dok je *Pardeck*<sup>®</sup> M 200 na granici dobre i odlične protočnosti. Na osnovu rezultata zaključujemo da je ibuprofen pokazao najlošija, a *Pardeck*<sup>®</sup> M 200 najbolja protočna svojstva.

### Ispitivanje konsolidacije komprimata

Sa porastom pritiska kompresije, raste rad koji se troši u fazi kompresije, što je i očekivano, pošto se materijal više sabija. Na osnovu prikazanih rezultata kompresionog rada, uočeno je da se viši kompresioni rad troši u slučaju uzoraka sa *MicroceLac*<sup>®</sup> 100 nego u slučaju komprimata pripremljenih sa *Pardeck*<sup>®</sup> M 200. Inkorporiranje ibuprofena je dovelo do značajnijeg uticaja na kompresibilnost uzoraka koji sadrže *MicroceLac*<sup>®</sup> 100 (smanjenje utrošenog rada – niža kompresibilnost materijala), nego što je to slučaj sa uzorcima na bazi *Pardeck*<sup>®</sup> M 200. Dobijeni rezultati su u skladu sa rezultatima procene protočnosti materijala. Inkorporiranjem kroskarmeloze-natrijum kod uzoraka sa *MicroceLac*<sup>®</sup> 100 i ibuprofenom, vrednost kompresionog rada ostaje približno ista, međutim, inkorporiranjem kalcijum-silikata vrednost raste, dok se najviše vrednosti kompresionog rada uočavaju inkorporiranjem krosprovidona. Inkorporiranjem navedenih superdezintegratora kod uzoraka sa *Pardeck*<sup>®</sup> M 200 i ibuprofenom vrednost kompresionog rada ostaje približno ista i ne menja se značajno usled različitog odabira superdezintegratora.

Uzrok laminaciji i kapingovanju može biti izražena elastičnost materijala. Shodno tome, jako je značajna procena elastičnih osobina materijala, koja se vrši na osnovu dimenzija komprimata tokom i nakon procesa kompaktacije [43]. S obzirom na to da ekspanzija komprimata započinje u fazi dekompresije, a nastavlja se i po izbacivanju tablete [44], ukupna ekspanzija predstavlja zbir spontane elastične relaksacije i vremenski-zavisne viskoelastične relaksacije [45].

Primećeno je da primena većeg pritiska kompresije rezultuje većoj *in-die* i *out-of-die* relaksaciji, što znači da se pri većem pritisku kompresije stvara veća elastična energija koja se oslobađa pri odvajanju klipa u fazi dekompresije, ili stajanjem komprimata. Inkorporiranje superdezintegratora nije uslovalo značajne razlike u pogledu *in-die* i *out-of-die* elastične relaksacije uzoraka sa *MicroceLac*<sup>®</sup> 100, dok su neznatno niže vrednosti (manji obim elastične relaksacije) uočene kod uzoraka sa *Pardeck*<sup>®</sup> M 200. Uzorci sa kalcijum-silikatom su pokazali najniži obim i *in-die* i *out-of-die* elastične relaksacije kod komprimata koji sadrže *Pardeck*<sup>®</sup> M 200. Pretpostavlja se da su se izuzetno sitne čestice kalcijum-silikata verovatno rasporedile po površini čestica sredstava za dopunjavanje i dovele do ostvarivanja čvrstih veza između čestica i manje izražene relaksacije komprimata.

Naponi koji se generišu u fazi odvajanja i izbacivanja komprimata mogu da ukažu na potencijalne probleme prilikom izrade komprimata i mogućnost za pojavu laminacije i kapingovanja. U zavisnosti od osobina materijala, napon u fazi odvajanja koji ukazuje na postojanje interakcija između materijala i klipa, može biti viši ili niži od napona u fazi izbacivanja. Međutim, značajno više vrednosti napona u fazi odvajanja u odnosu na napon u fazi izbacivanja, ukazuju na rizik za nastanak problema u izradi/proizvodnji [46]. Inkorporiranje superdezintegratora uslovalo je povećanje napona koji se generiše prilikom faze odvajanja i izbacivanja kod svih uzoraka sa *MicroceLac*<sup>®</sup> 100, dok takav trend nije uočen kod uzoraka sa *Pardeck*<sup>®</sup> M 200. Vrednosti napona u fazi odvajanja su bile niže od odgovarajućih vrednosti napona u fazi izbacivanja, što ukazuje na to da se ne očekuju značajni problemi prilikom izrade komprimata.

Smatra se da se problemi sa izradom komprimata uočavaju pri vrednostima napona u fazi izbacivanja većim od 3 MPa za komercijalno proizvedene tablete, mada se, u praksi, vrednosti do 5 MPa smatraju prihvatljivim [47]. Nijedna vrednost nije bila veća od 5 MPa, na osnovu čega se ne očekuju problemi u vezi sa pojavom defekata na površini tableta.

### Ispitivanje tabletnih svojstava

Poželjna vrednost zatezne čvrstine za tablete je > 1 MPa [48], dok vrednost > 2 MPa garantuje odličnu robusnost proizvoda [47]. S obzirom na to da je kod svih uzoraka vrednost zatezne čvrstine > 1 MPa, smatra se da pokazuju odgovarajuća mehanička svojstva. Uzorci koji sadrže *MicroceLac*<sup>®</sup> 100 pokazuju uporediva tabletna svojstva sa uzorcima na bazi sa *Pardeck*<sup>®</sup> M 200. Inkorporiranje ibuprofena je narušilo tabletabilnost oba

ispitivana materijala. Inkorporiranje krosprovidona uzrokovalo je značajno poboljšanje u tabletabilnim svojstvima komprimata, posebno u slučaju uzoraka koji sadrže *Pardeck® M 200*, dok inkorporiranje kalcijum-silikata i kroskarmeloze-natrijum nije bilo praćeno značajnim promenama u tabletabilnosti uzoraka.

Iako je inkorporiranje ibuprofena dovelo do velikog pada u vrednostima zatezne čvrstine uzoraka sa *MicroceLac® 100* i *Pardeck® M 200*, kompaktilnost materijala se i dalje može smatrati dobrom (I kvadrant). Inkorporiranje superdezintegratora dovelo je do povećanja kompaktilnosti smeša pripremljenih sa *MicroceLac® 100*, dok je u slučaju *Pardeck® M 200* poboljšanje kompaktilnosti uočeno samo kod uzorka sa krosprovidonom. Do poboljšanja tabletabilnosti u odnosu na napon u fazi izbacivanja kod smeša pripremljenih sa *MicroceLac® 100* došlo je samo kod uzoraka sa krosprovidonom, odnosno uzoraka sa kroskarmelozom-natrijum u slučaju *Pardeck® M 200*. Generalno, prema Osamuri i saradnicima [39], smeše pripremljene sa *Pardeck® M 200* pokazuju lošu kompaktilnost i dobru tabletabilnost (II kvadrant), osim kod uzoraka sa krosprovidonom (I kvadrant), dok svi uzorci u slučaju *MicroceLac® 100* pokazuju dobru kompaktilnost i tabletabilnost (I kvadrant).

### *Ispitivanje raspadljivosti*

U slučaju placebo komprimata, uočeno je adekvatno vreme raspadanja (< 15 min, što odgovara zahtevu farmakopeje za neobložene tablete), s tim da je ono znatno kraće kod komprimata sa *Pardeck® M 200* nego kod komprimata sa *MicroceLac® 100*. Međutim, inkorporiranjem ibuprofena u koncentraciji od 60%, u formulaciji vreme raspadanja se značajno produžava (duže od 30 min). Inkorporiranje superdezintegratora u udelu od 5% dovelo je do značajnog ubrzavanja procesa raspadanja komprimata, nezavisno od primenjenog pritiska kompresije, s tim da su se znatno efikasnijim pokazali kroskarmeloza-natrijum i krosprovidon (vremena raspadanja kraća od 4 min). Inkorporiranje kalcijum-silikata obezbedilo je adekvatno vreme raspadanja uzoraka komprimovanih pri najnižem pritisku kompresije (69,43 MPa), dok su ostali uzorci pokazali vreme raspadanja znatno iznad granične vrednosti za neobložene tablete.

## ZAKLJUČAK

Izrada tableta odgovarajućih karakteristika primenom metode direktne kompresije pokazala se mogućom inkorporiranjem različitih superdezintegratora u udelu od 5% u smeši sa *MicroceLac® 100*, odnosno *Pardeck® M 200*. Inkorporiranje kalcijum-silikata obezbedilo je adekvatno vreme raspadanja samo uzoraka komprimovanih pri najnižem pritisku kompresije (69,43 MPa). Krosprovidon se pokazao najefikasnijim superdezintegratorom u formulacijama koje sadrže *MicroceLac® 100*. Opseg vremena raspadanja sva tri pritiska kompresije iznosio je 0,15 – 0,56 min. U slučaju uzoraka na bazi *Pardeck® M 200* inkorporiranje i krosprovidona i kroskarmeloze-natrijum uzrokovalo je izrazito skraćanje vremena raspadanja (< 3 min).

Ispitivanjem konsolidacije komprimata zaključeno je da se najviša kompresibilnost postiže inkorporiranjem poroznog krosprovidona i to u slučaju sa *MicroceLac® 100*. Inkorporiranje superdezintegratora nije uslovalo značajne razlike u pogledu *in-die* i *out-of-die* elastične relaksacije uzoraka sa *MicroceLac® 100*, dok su neznatno niže vrednosti (manji obim elastične relaksacije) uočene kod uzoraka sa *Pardeck® M 200*. S obzirom na to da inkorporiranje različitih superdezintegratora, nezavisno od odabira sredstva za dopunjavanje, nije uzrokovalo porast u vrednostima napona u fazi odvajanja i izbacivanja (vrednosti niže od 5 MPa), ne očekuju se problemi prilikom kompresije ispitivanih uzoraka.

Ispitivanjem tabletnih svojstava zaključeno je da je inkorporiranje krosprovidona, pored značajnog skraćanja vremena raspadanja, uzrokovalo i poboljšanje u tabletabilnim svojstvima ispitivanih uzoraka, dok inkorporiranje kalcijum-silikata i kroskarmeloze-natrijum nije bilo praćeno značajnim promenama u pogledu tabletabilnosti. Inkorporiranje superdezintegratora dovelo je do povećanja kompaktilnosti smeša pripremljenih sa *MicroceLac® 100*, dok je u slučaju *Pardeck® M 200* poboljšanje kompaktilnosti uočeno samo kod uzorka sa krosprovidonom.

Na osnovu sveobuhvatne analize, može se zaključiti da je među ispitivanim ekscipijensima, a nezavisno od odabira sredstva za dopunjavanje, krosprovidon pokazao najbolji uticaj na ispitivane karakteristike. Pored izrazito kratkog vremena raspadanja, inkorporiranje krosprovidona bilo je praćeno i znatnim poboljšanjem tabletnih karakteristika uzoraka.

## LITERATURA

- [1] Jivraj II, Martini LG, Thomson CM. An overview of the different excipients useful for the direct compression of tablets, *Pharm Sci Technol Today*, 2000, 3, 58-63.
- [2] Akdag Y, Gulsun T, Izat N, Cetin M, Oner L, Sahin S. Characterization and comparison of deferasirox fast disintegrating tablets prepared by direct compression and lyophilization methods, *J Drug Deliv Sci Technol*, 2020, 57, 101760.
- [3] British Pharmaceutical Codex, Pharm Press, 1994.
- [4] Zhang Y, Law Y, Chakrabarti S. Physical properties and compact analysis of commonly used direct compression binders, *AAPS Pharm Sci Tech* 2033, 4, 489-499.
- [5] Shangraw JB, Lieberman HA, Lachman L. *Pharmaceutical dosage forms: Tablets*, Marcel Dekker: New York, 1989, 1, 616.
- [6] Quodbach J, Kleinebudde P. A critical review on tablet disintegration, *Pharm Dev Technol*, 2015, 1097-9867.
- [7] Nachaegari SK, Bansal A. Coprocessed excipients for solid dosage forms, *Pharm Technol*, 2004, 28, 52-64.
- [8] Miller TA, York P. Pharmaceutical tablet lubrication, *Int J Pharm*, 1988, 41, 1-19.
- [9] Lieberman HA, Lachman L, Schwartz JB. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets*, Marcel Dekker Inc, 1989, 1, 610.
- [10] Caramella C, Colombo P, Conte U, Ferrari F, Gazzaniga A, LaManna A, Peppas NA. A physical analysis of the phenomenon of tablet disintegration, *Int J Pharm*, 1998, 44, 177-186.
- [11] Quodbach J, Kleinebudde P. A critical review on tablet disintegration, *Pharm Dev Technol*, 2016, 21, 763-774.
- [12] El-Barghouthi M, Eftaiha A, Rashid I, Al-Remawi M, Badwan A. A novel superdisintegrating agent made from physically modified chitosan with silicon dioxide, *Drug Dev Ind Pharm*, 2008, 34, 373-383.
- [13] Quodbach J, Moussavi A, Tammer R, Frahm J, Kleinebudde P. Tablet disintegration studied by high-resolution real-time magnetic resonance imaging, *J Pharm Sci*, 2014, 103, 249-255.
- [14] De Schoenmaker B, Van Der Schueren L, De Vrieze S, Westbroek P, De Clerck K. Wicking properties of various polyamide nanofibrous structures with an optimized method, *J of Appl Polym Sci*, 2011, 120, 305-310.
- [15] Patel S, Kaushal AM, Bansal AK. Effect of particle size and compression force on compaction behavior and derived mathematical parameters of compressibility, *Pharm Res*, 2007, 24, 111-124.
- [16] Mohanachandran PS, Sindhumol PG, Kiran TS. Superdisintegrants: an overview, *Int J Pharm Sci*, 2011, 6, 105-109.
- [17] Rudnic EM, Lausier JM, Chilamkurti RN, Rhodes CT. Studies of the utility of cross linked polyvinylpyrrolidone as a tablet disintegrant, *Drug Dev Ind Pharm*, 1980, 6, 291-309.
- [18] Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association, 2006, 918.
- [19] LATE S, YU Y, BANGA A. Effects of disintegration-promoting agent, lubricants and moisture treatment on optimized fast disintegrating tablets, *Int J Pharm*, 2009, 365, 4-11.
- [20] Wood DM, Monaghan J, Streete P, Jones AL, Dargan PI. Fatality after deliberate ingestion of sustained-release Ibuprofen, a case report, *Critical Care*, 2006, 10, 1-5.
- [21] Bushra R, Shoaib MH, Aslam N, Hashmat D, Rehman M. Formulation development and optimization of ibuprofen tablets by direct compression method, *Pak J Pharm Sci*, 2008, 21, 113-120.
- [22] Saniocki I, Sakmann A, Leopold CS. How suitable is the measurement of take-off forces for detection of sticking during direct compression of various ibuprofen tablet formulations?, *Pharm Dev Technol*, 2013, 18, 257-265.
- [23] Al-Karawi C, Cech T, Bang F, Leopold CS. Investigation of the tableting behavior of Ibuprofen DC 85 W, *Drug Dev Ind Pharm*, 2018, 44, 1262-1272.
- [24] Rasenack N, Müller BW. Properties of ibuprofen crystallized under various conditions: a comparative study, *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, 28, 1077-1089.
- [25] Council of Europe. *European Pharmacopoeia*, 10<sup>th</sup> edition. Strasbourg, 2019.

- [26] Carr RL. Evaluating the flow properties of solids, *Chem Eng*, 1965, 72, 163–8.
- [27] Hausner H. Friction conditions in a mass of metal powder, *Int J Powder Metall*, 1967, 3, 7–13.
- [28] Tye CK, Sun CC, Amidon GE. Evaluation of the Effects of Tableting Speed on the Relationships between Compaction Pressure, Tablet Tensile Strength, and Tablet Solid Fraction, *J Pharm Sci*, 2005, 94, 465-472.
- [29] Kotlowska H, Sznitowska M. Development of orodispersible minitables with lorazepam using Gamlen Tablet Press, *Int J Pharm*, 2018, 536, 478-590.
- [30] Osamura T, Takeuchi Y, Onodera R, Kitamura M, Takahashi Y, Tahara K i dr. Characterization of tableting properties measured with a multifunctional compaction instrument for several pharmaceutical excipients and actual tablet formulations, *Int J Pharm*, 2016, 510, 195-202.
- [31] Dominigue J, Gamlen M. Tablet analysis, CSC Publishing, 2016.
- [32] David ST, Augsburg LL. Plastic flow during compression of directly compressible fillers and its effect on tablet strength, *J Pharm Sci*, 1977, 66, 155-159.
- [33] Fell JT, Newton JM. Determination of tablet strength by the diametral compression test, *J Pharm Sci*, 1970, 59, 688–691.
- [34] Gamlen M. An instrumental process: Tablet compaction, *Innov Pharm Technol*, 2013, 44, 54–58.
- [35] Rasenack N, Müller BW. Properties of ibuprofen crystallized under various conditions: a comparative study, *Drug Dev Ind Pharm*, 2002, 28, 1077–1089.
- [36] Armstrong NA, Haines-Nutt RF. Elastic recovery and surface area changes in compacted powder systems, *J Pharm Pharmacol*, 1972, 24, 135P–136.
- [37] Drašković MA. Formulacija i karakterizacija oralno-disperzibilnih farmaceutskih oblika sa visokim udelom lekovitih supstanci: doprinos mahaničkom razumevanju sistema. Doctoral dissertation, Univerzitet u Beogradu, Farmaceutski fakultet, 2020.
- [38] Holzer AW, Sjogren J. Comparison of methods for evaluation of friction during tableting, *Drug Dev Ind Pharm*, 1977, 3, 23-37.
- [39] Osamura T, Takeuchi Y, Onodera R, Kitamura M, Takahashi Y, Tahara K i dr. Characterization of tableting properties measured with a multifunctional compaction instrument for several pharmaceutical excipients and actual tablet formulations, *Int J Pharm*, 2016, 510, 195-202.
- [40] The United States Pharmacopeial Convention. The United States Pharmacopeia and The National Formulary. USP 42–NF 37. Rockville, MD, 2019.
- [41] Augsburg LL, Hoag SW. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1: Unit Operations and Mechanical Properties*, Informa Healthcare USA, 2008, 656.
- [42] Silva E JPS, Splendor D, Gonçalves IMB, Costa P, Lobo JS. Note on the Measurement of Bulk Density and Tapped Density of Powders According to the European Pharmacopeia. *AAPS PharmSciTech*, 2013, 14, 1098–1100.
- [43] Anuar MS, Briscoe BJ. The elastic relaxation of starch tablets during ejection, *Powder Technol*, 2009, 195, 96–104.
- [44] York P, Baily ED. Dimensional changes of compacts after compression, *J Pharm Pharmacol*, 1977, 29, 70–74.
- [45] Haware RV, Tho I, Bauer-Brandl A. Evaluation of a rapid approximation method for the elastic recovery of tablets, *Powder Technol*, 2010, 202, 71-77.
- [46] Gamlen MJ. Assessing tablet manufacturability: will your powder formulation actually produce a good tablet?, *Gamlen Tableting*, 2017, 1–4.
- [47] Pitt KG, Webber RJ, Hill KA, Dey D, Gamlen MJ. Compression prediction accuracy from small scale compaction studies to production presses, *Powder Technol*, 2015, 270, 490–493.
- [48] Schmidtke R, Schröder D, Menth J, Staab A, Braun M, Wagner KG. Prediction of solid fraction from powder mixtures based on single component compression analysis, *Int J Pharm*, 2017, 523, 366–375.

## INVESTIGATION OF THE SUPERDISINTEGRANTS' INFLUENCE ON PHARMACEUTICAL CHARACTERISTICS OF COMPACTS CONTAINING HIGH IBUPROFEN LOAD

Author: MILICA JOVETIĆ

e-mail: milica.jovetic13@gmail.com

Mentor: TA Milica Drašković, Prof. Jelena Parojčić

Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology,

Faculty of Pharmacy, University of Belgrade

**Introduction:** Direct compression is the method of choice for tablet manufacture. A prerequisite for direct compression is adequate tablet properties of the prepared mixtures that will enable acceptable mechanical resistance and fast tablet disintegration and adequate bioavailability. The major challenge is the incorporation of high drug load, while maintaining acceptable mechanical strength and short disintegration time.

**Aim:** An investigation of different superdisintegrants' influence on pharmaceutical characteristics of compacts containing high ibuprofen load and two different commercially available direct-compressible excipients.

**Material and Methods:** Parateck® M 200 (PM) and MicroceLac® 100 (ML) were used as fillers. Calcium silicate (CaS), crospovidone (KP), and croscarmellose sodium (KKNa) were tested as superdisintegrants (5%, w/w). Pruv® was used as a lubricant. Ibuprofen (60%, m/m) was selected as a model drug. Dynamic compaction analysis was used to assess compressibility, compatibility and tableability of the prepared mixtures, using the Gamlen tablet press. In order to assess compact consolidation and ability to manufacture intact tablets, the compression work, elastic relaxation, detachment stress and ejection stress were calculated. Disintegration time of the prepared samples was also investigated.

**Results:** Incorporation of KP significantly improved tablet properties only in ML-containing samples. Good compatibility and tableability (ejection stress < 5 MPa and tensile strength > 2 MPa) were achieved in all samples containing ML, while an improvement in tablet properties of compacts prepared with PM was observed only after KP incorporation. KKN and KP lowered the disintegration time of the prepared compacts significantly (< 4 min) compared to superdisintegrant-free samples, while almost all the samples containing CaS exhibited disintegration time longer than 15 min.

**Conclusion:** Incorporation of different superdisintegrants enabled a direct compression of tablets containing high ibuprofen load with high tensile strength and fast disintegration. KP was proved to be the most effective superdisintegrant.

**Keywords:** direct compression; tablet properties; superdisintegrants; disintegration; dynamic compaction analysis





## MORFOMETRIJSKA ANALIZA MEĐUKAPAČNOG OTVORA

Autor: VLADIMIR IŠARETOVIĆ

e-mail: vladimir.isaretovic@gmail.com

Mentor: Asis. dr Nikola Knezi

Katedra za anatomiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

**Uvod:** Međukapačni otvor jeste prirodni otvor organizma ograničen kopcima. Funkcija mu je da propušta svetlost ka oku i da se moduliranjem njegovih dimenzija kontroliše jačina svetlosti koja dopire do oka i posledično do zenice.

**Cilj rada:** Izvršiti morfometrijsku analizu međukapačnog otvora i utvrditi postojanje razlike između desne i leve strane unutar pola.

**Materijal i metode:** Studija je sprovedena na 44 ispitanika (24 žene, 20 muškaraca), koje su činili studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu starosti od 18 do 21 godine. Uslov za učestvovanje u istraživanju je bio da ispitanik nema pozitivnu oftalmološku anamnezu i opterećenu istoriju bolesti. Fotografije su napravljene profesionalnim aparatom Nikon 3400D. Parametri sa fotografija ispitanika značajnih za morfometriju međukapačnog otvora su mereni u programu Image J 1.48v i statistički obrađeni u programu Windows Excel. Poređenje prosečnih vrednosti za dve grupe ispitanika je urađeno Studentovim t-testom, a statistička značajnost određivana na nivou  $p < 0,05$ .

**Rezultati:** Statistička analiza je pokazala da postoji statistički značajna razlika spoljašnjih uglova međukapačnog otvora desne i leve strane unutar oba pola. Visina desnog međukapačnog otvora ispitanika muškog pola iznosi  $9,84 \pm 1,60$  mm, dok visina levog međukapačnog otvora iznosi  $9,76 \pm 1,69$  mm. Visina desnog međukapačnog otvora ispitanika ženskog pola iznosi  $7,99 \pm 1,30$  mm, dok visina levog međukapačnog otvora iznosi  $7,73 \pm 1,19$  mm.

**Zaključak:** Međukapačni otvor je pokazao morfometrijske razlike u odnosu na stranu.

**Ključne reči:** Morfometrija; međukapačni otvor.

## UVOD

Oko jeste organ vida koji omogućuje interakciju čoveka sa okolinom i čini najvažniji izvor informacija za njegov mozak. Anatomski, organ vida se sastoji od očne jabučice (*bulbus oculi*) i pomoćnih organa oka (*organa oculi accessoria*), u koje ubrajamo: spoljašnje mišiće očne jabučice, fascijalne tvorevine, periorbitu, masno jastuče orbite, obrve, vežnjaču, kapke i suzni aparat [1].

Međukapačni otvor (*rima palpebrarum*) je otvor očne duplje. Ograničen je naviše slobodnom ivicom gornjeg kapka (*palpebra superior*) i naniže slobodnom ivicom donjeg kapka (*palpebra inferior*) [2]. Bočno, opisuju se dva ugla: spoljašnji ugao oka (*angulus oculi lateralis*) i unutrašnji ugao oka (*angulus oculi medialis*) [3]. Opisuju se razlike u dimenzijama međukapačne pukotine u zavisnosti od etničke pripadnosti, rase i individualnih karakteristika [4, 5, 6]. Kod dece možemo da opišemo i uspravno postavljen kožni nabor koji se naziva kapačonosni nabor (*plica palpebronasalis seu epicanthus*), koji delimično zaklanja unutrašnji očni ugao [2].

Očni kapci (*palpebrae*) imaju najznačajniju ulogu u formiranju dimenzija međukapačnog otvora. Anatomski, na kapku razlikujemo: prednju stranu kapka (*facies anterior palpebrarum*) koja je okrenuta ka napred i prekrivena tankom kožom, zadnju stranu kapka (*facies posterior palpebrarum*) koja je okrenuta ka očnoj jabučici i pokrivena kapačnom vežnjačom (*tunica conjunctiva palpebrarum*) i slobodni rub kapka. Ovaj rub je suznom bradavicom (*papilla lacrimalis*) podeljen na dva asimetrična dela: spoljašnji deo koji čini sedam osmina ruba i unutrašnji deo koji čini preostalu osminu slobodnog ruba. Na gornjem kapku se vidi gornji kapačni žleb sa konkavitom nadole, a prouzrokovan je pripojem mišića podizača gornjeg kapka (*m. levator palpebrae superioris*) [1, 2, 3].

Kapak se sastoji iz šest slojeva: kože, potkožnog sloja rastresitog vezivnog tkiva, mišićnog sloja koga čine kružni mišić oka (*m. orbicularis oculi*) i mišić podizač gornjeg kapka (*m. levator palpebrae superioris*), fibroznog sloja, sloja glatkih mišićnih ćelija, sluzokože tj. vežnjače (*tunica conjunctiva palpebrarum*) [2].

Kružni mišić oka (*m. orbicularis oculi*) je poprečnoprugasti mišić koji ima ulogu sfinktera međukapačnog otvora i na taj način utiče na njegovu veličinu i oblik. Pripada grupi površnih mišića lica (*mm. faciei*). U zavisnosti od mesta pripoja mišićnih vlakana, opisuju se četiri njegova dela: *pars orbitalis*, *pars palpebralis*, *pars lacrima-*

lis i *pars ciliaris s. m. Riolani*. Simultana i voljna kontrakcija *pars orbitalis* i *pars palpebralis* čvrsto zatvara međukapačni otvor približavanjem slobodne ivice gornjeg kapka slobodnoj ivici donjeg kapka, dok izolovana kontrakcija *pars palpebralis* izaziva blago sužavanje međukapačnog otvora priljubljujući kapke za očnu jabučicu prilikom spavanja ili treptanja. *Pars ciliaris* je lokalizovan u trepavicama. Ovaj mišić je inervisan slepoočnim i jabučnim granama živca lica (*rr. temporales et rr. zygomatici n. facialis*) [7, 8].

Mišić podizač gornjeg kapka (*m. levator palpebrae superioris*) je poprečnoprugasti mišić lokalizovan isključivo u gornjem kapku. Jednostavne je građe i počinje u vrhu orbite na donjoj strani malih krila klinaste kosti (*ala minor ossis sphenoidalis*) i pružajući se spolja i napred završava ispod krova orbite (*paries superior orbitae*) a iznad pravog mišića (*m. rectus superior*). Funkcija ovog mišića je podizanje gornjeg kapka, pri čemu menja dimenziju međukapačnog otvora. Mišić je inervisan granama zajedničkog mišićnog živca oka (*n. oculomotorius*) [1, 2, 3, 6].

## CILJ RADA

Cilj rada je bio izvršiti morfometrijsku analizu međukapačnog otvora i utvrditi postojanje razlike između desne i leve strane unutar pola.

## MATERIJAL I METODE

Istraživanje je sprovedeno na 44 ispitanika, od čega 20 ispitanika muškog pola i 24 ispitanika ženskog pola. Ispitanike su činili studenti Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, starosne dobi u intervalu od 18 do 21 godine.

Istraživanje je sprovedeno na Zavodu za anatomiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Novom Sadu, nakon dozvole Etičke komisije fakulteta. Nakon informisanja, ispitanici su u vidu potpisa dali svoj pristanak za učešće u istraživanju.

Ispitanici su fotografisani fotoaparatom marke *Nikon D3400*. Soba u kojoj se odvijalo fotografisanje je bila osvetljena stalnim veštačkim izvorom svetlosti. Svi prisutni su nosili bele mantile prilikom svakog slikanja i zauzimali iste položaje, da bi se na taj način nivo osvetljenja održao konstantnim. Blenda fotoaparata je bila postavljena u visini očiju ispitanika na udaljenosti od 45 cm. Ispitanici su zamoljeni da gledaju u daljinu kako bi se izbegla konvergencija. Takođe, svako od ispitanika je zamoljen da drži u jednoj ruci lenjir koj je kasnije korišten za kalibraciju. Dobijene slike su obrađene u softverskom programu za obradu slika *ImageJ 1.48v*.

Statistička obrada dobijenih podataka izvršena je u programu *Microsoft Excel*. Rezultati su predstavljeni kao parametri deskriptivne statistike: srednja vrednost „*Ave*“, standardna devijacija „*SD*“, minimalna vrednost „*Min*“, maksimalna vrednost „*Max*“. Za utvrđivanje razlike među grupama, korišten je Studentov t-test. Ukoliko je  $p < 0,05$ , smatrano je da postoji statistički značajna razlika između analiziranih grupa ispitanika.



Slika 1. Morfometrijski parametri međukapačnog otvora

Merenje je obuhvatilo sledeće parametre (Slika 1):

- Rastojanje između slobodnog ruba gornjeg kapka i slobodnog ruba donjeg kapka u mediopupilarnoj ravni (MP);
- Rastojanje između slobodnog ruba gornjeg kapka i slobodnog ruba donjeg kapka tangencionalno sa spoljašnjom ivicom dužice (TL);
- Rastojanje između slobodnog ruba gornjeg kapka i slobodnog ruba donjeg kapka tangencionalno sa unutrašnjom ivicom dužice (TM);
- Spoljašnji ugao međukapačnog otvora tj. ugao koga zaklapaju prave koje se pružaju od početne i krajnje tačke dijametra MP do ispitivanog ugla (LU);
- Unutrašnji ugao međukapačnog otvora tj. ugao koga zaklapaju prave koje se pružaju od početne i krajnje tačke dijametra MP do ispitivanog ugla (MU);
- Rastojanje između spoljašnjeg ugla međukapačnog otvora i spoljašnje ivice dužice (LL);
- Rastojanje između unutrašnjeg ugla međukapačnog otvora i unutrašnje ivice dužice (MM).

## REZULTATI

Od ukupno 44 ispitanika, dva ispitanika nisu zadovoljila kriterijume za uključivanje u studiju zbog pozitivne oftalmološke anamneze i opterećene istorije bolesti. Nakon njihovog isključivanja, preostalo je 18 ispitanika muškog pola i 24 ispitanika ženskog pola.

Rezultati istraživanja su raspoređeni u četiri grupe podataka i tabelarno su prikazani.

Tabela 1. Rezultati izmerenih parametara ispitanika u grupi ispitanika muškog pola

	MP (mm)		TM (mm)		TL (mm)		LU (°)		MU (°)		LL (mm)		MM (mm)	
	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D
<b>AVG</b>	9,84	9,76	8,06	7,85	7,35	7,51	38,12	36,57	35,39	35,90	8,10	8,23	8,93	9,59
<b>SD</b>	1,60	1,69	1,85	1,86	1,31	1,58	4,74	5,50	6,01	4,96	1,18	1,14	1,08	1,30
<b>MIN</b>	7,03	6,57	4,76	4,31	4,53	4,86	30,89	26,97	20,78	25,89	5,16	5,61	6,83	7,13
<b>MAX</b>	13,58	13,59	12,07	11,70	10,38	11,70	45,74	48,41	44,48	42,66	9,51	10,21	10,79	12,29
<b>p</b>	0,279		0,065		0,200		<b>0,012</b>		0,225		0,225		<b>0,005</b>	

L – leva strana; D – desna strana;

U Tabeli 1, koja se odnosi na sve osobe muškog pola koje su učestvovala u studiji bez uzimanja u obzir vodeće ruke, uočena je statistička značajnost izmerenih parametara LU ( $t=0,012$ ) i MM ( $t=0,005$ ). Ostali parametri pokazuju razlike u odnosu na stranu, međutim, ta razlika nije statistički značajna.

Tabela 2. Rezultati izmerenih parametara ispitanika u grupi ispitanika ženskog pola

	MP (mm)		TM (mm)		TL (mm)		LU (°)		MU (°)		LL (mm)		MM (mm)	
	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D	L	D
<b>AVG</b>	7,99	7,73	5,79	5,83	5,53	4,31	33,51	27,85	28,64	28,86	4,90	4,90	6,72	7,78
<b>SD</b>	1,30	1,19	1,48	1,35	1,35	1,43	5,96	5,43	4,00	3,92	1,17	1,35	1,17	1,21
<b>MIN</b>	7,99	7,73	5,79	5,83	5,53	4,31	33,51	27,85	28,64	28,86	4,90	4,90	6,72	7,78
<b>MAX</b>	12,68	12,23	11,51	11,12	11,23	10,66	55,53	50,12	44,14	45,44	10,01	9,88	11,71	12,10
<b>p</b>	0,269		0,440		0,037		<b>0,002</b>		0,110		0,098		<b>0,001</b>	

L – leva strana; D – desna strana;

U Tabeli 2 uočavamo da u grupi ispitanika ženskog pola takođe postoji statistički značajna razlika za parametre LU ( $t=0,002$ ) i MM ( $t=0,001$ ), što je uočeno i u grupi ispitanika muškog pola. Za ostale parametre nije utvrđena statistička značajnost.

## DISKUSIJA

Studija sprovedena u Turskoj od strane Direka i saradnika daje podatke o morfometriji orbitalnog regiona 311 žena starosne dobi od 20 do 87 godina. U datoj studiji, prosečna visina desnog međukapačnog otvora iznosi  $8,61 \pm 1,13$  mm, a levog  $8,55 \pm 1,22$  mm, dok visina desnog međukapačnog otvora ispitanika ženskog pola naše studije iznosi  $7,73 \pm 1,19$  mm a levog  $7,99 \pm 1,30$  mm. Uočavamo da u obe studije postoji razlika visine desnog i levog međukapačnog otvora, iako ta razlika nije statistički značajna ni u jednoj studiji [10].

Pored toga, Direk i saradnici daju podatak o visini međukapačnog otvora u zavisnosti od starosne grupe ispitanika. Autori su izvršili grupisanje žena u tri starosne kategorije: grupa mladih žena (od 20 do 44 godine života), grupa žena srednje životne dobi (od 45 do 59 godina života) i grupa žena starije životne dobi (60 i više godina života). Visina međukapačnog otvora u grupi mladih žena iznosi  $9,27 \pm 1,21$  mm, u grupi žena srednje životne dobi  $8,57 \pm 1,25$  mm, u grupi žena starije životne dobi  $7,98 \pm 1,18$  mm, što govori u prilog smanjenja dimenzija međukapačnog otvora tokom starenja [10].

Takahagi i saradnici su poredili dimenzije međukapačnih otvora između stanovnika Japana i japanskih potomaka koji žive u Brazilu. Studija je obuhvatala 114 stanovnika Japana i 107 japanskih potomaka u Brazilu. Ispitanici su bili grupisani po polu i po starosti u četiri kategorije (20–29, 30–39, 40–49 i  $\geq 50$  godina). Visina

međukapačnog otvora za muški pol japanskih potomaka u grupi 20–29 godina iznosi  $6,86 \pm 2,80$  mm, u grupi 30–39 godina  $7,98 \pm 1,59$  mm, 40–49 godina  $8,87 \pm 1,68$  mm i  $\geq 50$  godina  $7,58 \pm 1,23$  mm. Rezultati za muški pol ispitanika u Japanu iznose za grupu 0–29 godina  $9,23 \pm 0,96$  mm, 30–39 godina  $9,06 \pm 1,80$  mm, 40–49 godina  $9,10 \pm 0,92$  mm i  $\geq 50$  godina  $7,32 \pm 1,33$  mm. Statistička značajnost nije utvrđena između ove dve grupe ispitanika, ali je uočljiv trend smanjenja dimenzija sa povećanjem starosne dobi. Tome u prilog idu i podaci za ženski pol japanskih potomaka za grupu 20–29 godina  $8,84 \pm 1,13$  mm, 30–39 godina  $8,34 \pm 1,17$  mm, 40–49 godina  $8,95 \pm 1,08$  mm i  $\geq 50$  godina  $8,51 \pm 0,83$  mm. Za žene koje žive u Japanu, rezultati su sledeći: 20–29 godina  $9,10 \pm 1,65$  mm, 30–39 godina  $9,08 \pm 1,74$  mm, 40–49 godina  $8,65 \pm 1,11$  mm i  $\geq 50$  godina  $7,33 \pm 1,29$  mm [11].

Takođe, studija koju su sprovedeli Kunjur i saradnici daje podatke o visini međukapačnog otvora u mediopupularnoj ravni za oba pola kod belaca, Indijaca i Kineza. Kod muškaraca koji pripadaju beloj rasi, visina međukapačnog otvora iznosi  $10,2 \pm 1,6$  mm, kod Indijaca  $10,5 \pm 0,7$  mm i Kineza  $9,5 \pm 1,4$  mm. Kod žena bele rase, ta vrednost iznosi  $9,8 \pm 1,2$  mm, Indijki  $10,7 \pm 1,2$  mm i Kineskinja  $10,6 \pm 0,9$  mm. Uočljiva je razlika merenih parametara ali bez statističke značajnosti. Uočavamo da populacija Indije ima najveće vrednosti međukapačnog otvora u odnosu na ostale populacije [12].

Vasanthakumar i saradnici su radili istraživanje na 100 muških i ženskih ispitanika iz Južne Indije starosne dobi od 18 do 26 godina. Dobili su vrednosti visine međukapačnog otvora od  $11,30 \pm 1,66$  mm za muškarce i  $11,58 \pm 1,65$  mm za žene, svi rezultati iz ovog literaturnog navoda su veći nego rezultati dobijeni u našoj studiji [4].

Studija sprovedena u Turskoj navodi vrednosti uglova većih u odnosu na rezultate naše studije, što se objašnjava različitim metodologijom rada i različitim etničkom pripadnosti. Unutrašnji ugao koji zaklapaju gornji i donji kapak iznosi  $37,57 \pm 6,30^\circ$  sa desne strane, dok sa leve strane iznosi  $37,17 \pm 6,25^\circ$ . Spoljašnji ugao iznosi  $51,77 \pm 9,30^\circ$  sa desne strane a sa leve  $51,70 \pm 8,90^\circ$ . U našoj studiji, unutrašnji ugao međukapačnog otvora ispitanika ženskog pola iznosi  $28,86 \pm 3,92^\circ$  sa desne strane, a  $27,85 \pm 5,43^\circ$  spoljašnji ugao iste strane, dok za spoljašnji ugao levog međukapačnog otvora iznose  $33,51 \pm 5,96^\circ$ , a za unutrašnji  $28,64 \pm 4,00^\circ$  [10].

Očni kapci i međukapačna pukotina imaju veoma važan estetski značaj zahvaljujući čemu je objavljen veliki broj radova iz domena antropologije i estetske hirurgije. Vrednosti dimenzija međukapačnog otvora pokazuju individualne, starosne, rasne i etničke varijacije. Pored toga, potrebno je pomenuti i pojavu asimetrije desnog i levog međukapačnog otvora, čime se mogu objasniti morfometrijske razlike merenih parametara. Ovo saznanje omogućava individualni pristup svakom pacijentu u domenu plastične i rekonstruktivne hirurgije za planiranje operativnog formiranja međukapačnog otvora.

## ZAKLJUČAK

- Kod ispitanika muškog pola, statistički značajnu razliku pokazuju spoljašnji ugao međukapačnog otvora i rastojanje između spoljašnjeg ugla međukapačnog otvora i spoljašnje ivice dužice u odnosu na stranu ispitanika. Ostali parametri ne pokazuju statističku značajnost.
- Kod ispitanika ženskog pola, spoljašnji ugao međukapačnog otvora kao i rastojanje između unutrašnjeg ugla međukapačnog otvora i unutrašnje ivice dužice pokazuju statistički značajnu razliku u odnosu na stranu ispitanika, dok ne postoji statistički značajna razlika ostalih merenih parametara.

## LITERATURA

1. Jovanović SV, Jeličić NA. Anatomija čoveka: glava i vrat. Beograd: Savremena administracija; 2010.
2. Jovanović S, Keros P, Cvetković D, Jeličić N, Vinter I. Očna šupljina i organ vida. Beograd: Naučna knjiga; 1986.
3. Oros A, Čanadanović V, Grković D, Babić N, Davidović S, Bedov T, Jovanović S, Miljković A. Praktikum iz oftalmologije. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2015.
4. Vasanthakumar P, Pramod K, Muhandas R. Photogrammetric Analysis of Palpebral Fissure Dimension and its Position in Malaysian South Indian Ethnic Adults by Gender. *N Am J Med Sci.* 2018;4(10):458–62.
5. Vasanthakumar P, Pramod K, Muhandas R. Anthropometric analysis of Palpebral Fissure Dimension and its Position in South Indian Ethnic Adults. *Oman Med J.* 2013;28(1):26–32.
6. Litričin O, Blagojević M, Cvetković D. Oftalmologija. Beograd: Medicinska knjiga; 2009.
7. Gudović R, Babović S, Srdić Galić B, Krstonošić B. Anatomija centralnog nervnog sistema. Novi Sad: Medicinski fakultet; 2017.
8. Ilić A, Blagotić M, Malobabić S, Radonjić V, Prostran M, Toševski J. Anatomija centralnog nervnog sistema. Beograd: Savremena administracija; 2005.
9. Direk FK, Deniz M, Uslu AI, Dogru S. Anthropometric Analysis of Orbital Region and Age-Related Changes in Adult Women. *J Craniofac Surg.* 2016;27(6):1579–82.
10. Oldfield RC. The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia.* 1971;9(1):97–113.
11. Takahagi RU, Schellini Sa, Padovani CR, Ideta S, Katori N, Nakamura Y. Oriental oculopalpebral dimension: Quantitative comparison between Orientals from Japan and Brazil. *Clin Ophtalmol.* 2008;30(2):563–7.
12. Kunjur J, Sabesan T, Ilankovan V. Antropometric analysis of eyebrows and eyelids: an inter-racial study. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2006;44(2):89–93.



## MORPHOMETRIC ANALYSIS OF PALPEBRAL FISSURE

Author: VLADIMIR IŠARETOVIĆ  
e-mail: vladimir.isaretovic@gmail.com  
Mentor: TA Nikola Knezi  
Department of Anatomy  
Faculty of Medicine University of Novi Sad

**Introduction:** The palpebral fissure is a natural body opening limited with eyelids. Its function is to allow the light into the eye, and by modulating its dimension to control the light intensity that reaches the eye and consequently the pupils.

**Aim:** To conduct a morphometric analysis of the palpebral fissure and to determine the existence of differences between the right and left sides in the same gender and the existence of differences between the right and left depending on the dominant hand of the respondents.

**Material and Methods:** The study was conducted on 44 adult subjects (24 women, 20 men) from the Faculty of Medicine at the University of Novi Sad. The age range was 18 to 21. The condition to participate in the study was that the respondents did not have a positive ophthalmic history or other serious medical conditions in their medical history. Photographs were taken using a Nikon 3400D professional camera and then measured using the Image J 1.48v software. The data obtained was analyzed using Windows Excel. Student's t-test was used at the  $p < 0.05$  level of significance.

**Results:** The statistical analysis showed a statistically significant difference of outer canthi of the palpebral fissure on the right and left sides in both genders. The height of the right palpebral fissure in male respondents is  $9.84 \pm 1.60$  mm, and the height of the left one  $9.76 \pm 1.69$  mm. The height of the right palpebral fissure in female respondents is  $7.99 \pm 1.30$  mm, and the height of the left one  $7.73 \pm 1.19$  mm.

**Conclusion:** The palpebral fissure showed morphometric differences regarding the side.

**Keywords:** morphometrics; palpebral fissure



## ZASTUPLJENOST DVANAEST ONKOGENIH TIPOVA HUMANOG PAPILOMA VIRUSA U POPULACIJI ŽENA JUŽNOBAČKOG OKRUGA

Autori: ZORICA DELIĆ, Stefan Janičić  
e-mail: deliczorica97@gmail.com  
Mentor: Asis. dr Nataša Nikolić  
Institut za javno zdravlje Vojvodine  
Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

**Uvod:** Infekcija uzrokovana humanim papiloma virusom (HPV) u današnje vreme je najčešće dijagnostikovana polno prenosiva bolest i neophodan je preduslov za razvoj invazivnog karcinoma grlića materice (ICC). Rutinsko testiranje i uvođenje vakcine značajno je zbog otkrivanja i lečenja bolesnika sa asimptomatskom infekcijom, kao i zbog unapređenja mera prevencije.

**Cilj rada:** Utvrditi zastupljenost i starosnu distribuciju 12 onkogenih tipova HPV-a kod žena Južnobačkog okruga.

**Materijal i metode:** U periodu od januara do decembra 2018. godine u Centru za virusologiju, Instituta za javno zdravlje Vojvodine analizirano je 1.552 uzorka cervikalnih briseva. Da bi se utvrdilo prisustvo HPV DNK, primenjen je komercijalni kvalitativni rPCR test (RealLine HPV HCR genotype, Bioron diagnostics, Germany), prema uputstvu proizvođača.

**Rezultati:** Prevalencija HPV-a među ženama Južnobačkog okruga 2018. godine iznosi 38,08% (591/1552). HPV infekcija je najzastupljenija u grupi žena mlađih od 25 godina ( $p < 0,001$ ). Tipovi 16 i 31 su u svim starosnim grupama najčešći izazivači infekcije. Multiple infekcije su u najvećem procentu zastupljene u grupi žena do 25 godina.

**Zaključak:** Ovaj rad pruža nove podatke o cirkulisanju onkogenih genotipova HPV-a i učestalosti multiplih infekcija kod žena u Južnobačkom okrugu. Sa stanovišta dizajniranja profilaktičkih vakcina protiv HPV-a, važno je znati distribuciju najčešćih onkogenih humanih papiloma virusa u populaciji određenih regiona.

**Ključne reči:** HPV; rt-PCR test; prevalencija.

### UVOD

Rak grlića materice je četvrti najčešći oblik karcinoma kod žena, a deveti ukupno, sa procenjenih 570.000 novih slučajeva, što predstavlja 6,6% svih karcinoma žena. Skoro 90% smrti prouzrokovanih ovim oblikom karcinoma javlja se u zemljama niskog i srednjeg razvoja [1].

Prema poslednjim podacima GLOBOCAN studije, incidencija raka grlića materice u Srbiji je 20,3/100.000, a među evropskim zemljama zauzima peto mesto posle Estonije, Moldavije, Bosne i Hercegovine i Letonije. Trenutno sa 1397 novih slučajeva i oko 551 smrtnim slučajem, rak grlića materice je peti uzrok smrti žena u Srbiji (5,8%), posle karcinoma dojke (25,4%), pluća (11,1%), kolonorektuma (10,4%) i tela materice (7%). Vrednosti stope incidencije raka grlića materice su i dalje među najvišim u Evropi i skoro dvostruko više od prosečne stope incidencije u Evropi (11,2 na 100.000). Rak grlića materice je posle karcinoma dojke drugi najčešći karcinom kod žena starosti od 15 do 44 godine u Srbiji [2].

Dobro je poznato da infekcija humanim papiloma virusom (HPV) igra veliku ulogu u razvoju raka grlića materice. Opšte je prihvaćeno da je HPV infekcija neophodan preduslov za razvoj invazivnog karcinoma grlića materice (ICC). Više od 40 tipova HPV-a može da izazove infekciju anogenitalnog trakta [3].

Najčešći tipovi HPV-a među izazivačima raka grlića materice filogenetski pripadaju rodu *Alpha*. Prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka (IARC), 12 različitih visokorizičnih genotipova HPV (hrHPV) klasifikovani su kao kancerogeni za ljude. Tipovi 16 i 18 klasifikovani su kao kancerogeni 1995. godine, a do 2011. godine, grupa je proširena na tipove 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59, koji su proglašeni kancerogenima. Danas je poznato da tipovi 16 i 18 prouzrokuju 70% karcinoma i prekanceroznih cervikalnih lezija grlića materice. Onkogeni HPV uzrokuju gotovo 100% karcinoma grlića materice, 90% karcinoma anusa, 70% karcinoma vagine, 40% karcinoma vulve, 50% karcinoma penisa i 13% do 72% karcinoma orofarinksa. HPV6 i HPV11 su klasifikovani kao genotipovi niskog rizika i izazivaju 90% genitalnih bradavica, kao i retku, ali rekurentnu respiratornu papilomatozu (RRP) [4, 5].

Infekcija uzrokovana humanim papiloma virusom u današnje vreme je najčešće dijagnostikovana polno prenosiva bolest. Procenjuje se da je preko 50,5% seksualno aktivnih žena u Vojvodini zaraženo jednim ili više

tipova genitalnog HPV-a sa najvećom prevalencom u grupi mlađih od 30 godina, gde je čak 75,8% ispitanica inficirano HPV virusom [6, 7].

Faktori rizika za genitalnu HPV infekciju mogu se klasifikovati kao faktori sticanja infekcije i kofaktori za napredovanje infekcije i razvoj karcinoma grlića materice. Najvažniji faktori za dobijanje HPV-a su mlađa životna dob i faktori seksualnog ponašanja kao što su rano stupanje u seksualne odnose, ukupni broj seksualnih partnera tokom života kao i seksualne navike muških partnera. Najvažniji kofaktori za progresiju su imunosupresija, drugi zarazni uzročnici (naročito polno prenosivi agensi, poput *Herpes simplex* virusa tip 2, *Chlamydia trachomatis*), pušenje, oralni kontraceptivi i genetika [8].

Uvođenje profilaktičkih vakcina predstavlja značajan napredak u prevenciji raka grlića materice. Profilaktičke vakcine protiv HPV-a koriste virusima slične čestice (*virus like particles* – VLPs). VLP su neinfektivni i neonkogeni jer ne sadrže virusnu DNK. Licencirane HPV vakcine preveniraju rak grlića materice sprečavanjem infekcije različitim tipovima HPV-a. Vakcine su najefikasnije kada se daju osobi pre izlaganja HPV-u. Vakcine koje su licencirane su dvovalentna (Cervarix®) i četverovalentna (GARDASIL® / Silgard®). Obe vakcine štite od tipova 16 i 18 HPV-a. Pored toga, GARDASIL® / Silgard® štiti od tipova 6 i 11, koji su uzročnici 90% slučajeva spoljašnjih genitalnih bradavica. Četverovalentna vakcina se primenjuje i kod žena i kod muškaraca, a dvovalentna vakcina nije odobrena za upotrebu kod muškaraca [9, 10].

Dugoročne studije su pokazale da su pored HPV tipova 16 i 18, u invazivnim karcinomima grlića materice prisutni i tipovi 31, 33, 35, 45, 52 i 58. To je bilo polazište za razvoj nove rekombinantne nanovalentne vakcine. Nanovalentna vakcina protiv HPV-a (GARDASIL®9) licencirana je 2014. godine i štiti od pet najčešćih tipova HPV koji izazivaju rak (HPV 31, 33, 45, 52, 58), posle HPV 16 i 18. Kliničke studije faze III pokazale su visoku efikasnost vakcine (> 90%) protiv cervikalnih, vulvarnih i vaginalnih prekancera [11, 12, 13].

U različitim delovima sveta različiti onkogeni tipovi igraju važnu ulogu u razvoju premalignih i malignih promena. Da bi se procenila efikasnost primene potencijalnih vakcina, potrebna je prethodna procena prevalencije genotipova HPV-a i njihove heterogenosti u populaciji. Među državama koje nemaju ove važne podatke nalazi se i Srbija [11].

Ciljevi istraživanja su:

- utvrditi prisustvo i zastupljenost HPV infekcije u populaciji ispitanih žena Južnobačkog okruga tokom 2018. godine
- utvrditi zastupljenost HPV infekcije u različitim uzrasnim grupama ispitanih žena Južnobačkog okruga tokom 2018. godine
- utvrditi pet najzastupljenijih visokorizičnih tipova HPV prema uzrasnim grupama ispitanih žena Južnobačkog okruga tokom 2018. godine
- utvrditi zastupljenost multiplih HPV infekcija ukupno i prema uzrasnim grupama ispitanih žena Južnobačkog okruga tokom 2018. godine

## MATERIJAL I METODE

### 2.1 Ispitanici

U periodu od januara do decembra 2018. godine u Centru za virusologiju, Instituta za javno zdravlje Vojvodine analizirano je 1552 uzorka cervikalnih briseva na prisustvo visokorizičnih tipova HPV, pacijentkinja starijih od 18 godina, upućenih od strane ginekologa. Podaci su uzeti iz Protokola za evidenciju rezultata virusoloških analiza Odseka za molekularnu dijagnostiku. Podaci testiranja obuhvatali su godinu rođenja i rezultat molekularno-biološke analize, lančane reakcije polimerizacije u realnom vremenu (engl. rPCR, *real time polymerase chain reaction*). Ispitanice su uzrasta od 18 do 81 godine, pri čemu je prosečna starost iznosila 38,12 godina. Klasifikovane su u pet starosnih grupa (do 25; 26–35; 36–45; 46–55; 55+) (Tabela 1).

### 2.2 Laboratorijska dijagnostika

Za detekciju i genotipizaciju visokorizičnih tipova HPV korištena je molekularno-biološka metoda rPCR u Laboratoriji za molekularnu dijagnostiku, Centra za virusologiju, Instituta za javno zdravlje Vojvodine. Uzorkovanje je vršeno pomoću komercijalnog transportnog medijuma u kome je uronjen cervikalni bris (Copan, Italy). Uzorci su transportovani i čuvani na temperaturi frižidera (2–8°C) tokom 48 časova nakon uzorkovanja, a potom na -20°C do momenta dalje obrade uzorka.

Izolacija virusnih nukleinskih kiselina HPV (DNK) izvedena je metodom automatske ekstrakcije, prema uputstvu proizvođača (kit za virusnu ekstrakciju, SaMag 12, Sacace, Italy). Prisustvo dvanaest visokorizičnih tipova (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58 i 59) u uzorcima cervikalnih briseva je dokazano primenom kvalitativnog rPCR testa (*RealLine HPV HCR genotype*, Bioron diagnostics, Germany), prema uputstvu proizvođača.

Tabela 1. Ispitanici

Uzrasne kategorije	Broj testiranih	
	N	%
do 25	180	11,6%
26–35	489	31,5%
36–45	502	32,4%
46–55	269	17,3%
55+	112	7,2%
<b>UKUPNO</b>	<b>1552</b>	<b>100%</b>

### 2.3 Statističke metode

Podaci su klasifikovani i obrađeni u programu *Microsoft Excell*. Parametri korišćeni za istraživanje su: životna dob i rezultati genotipizacije dobijeni pomoću rPCR testa.

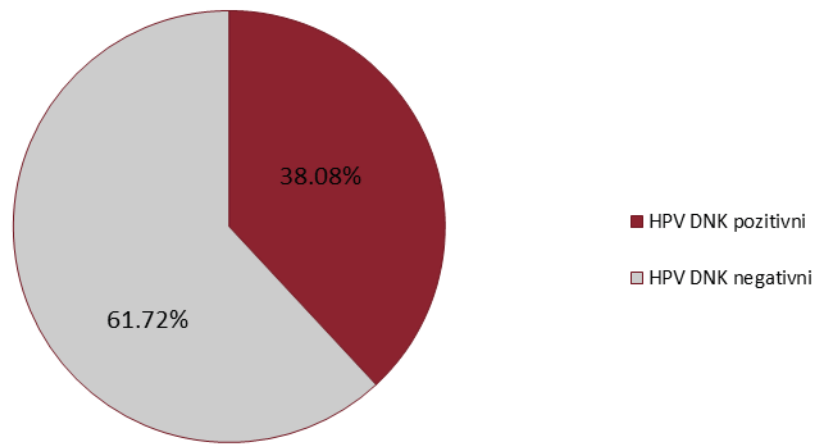
Za obradu rezultata istraživanja, korišćeni su standardni statistički testovi za dokazivanje statističke značajnosti između dva uzorka ( $\chi^2$  test sa korekcijom po Yatesu). Za stepen statističke značajnosti, uzeta je vrednost  $p < 0,05$ .

## REZULTATI

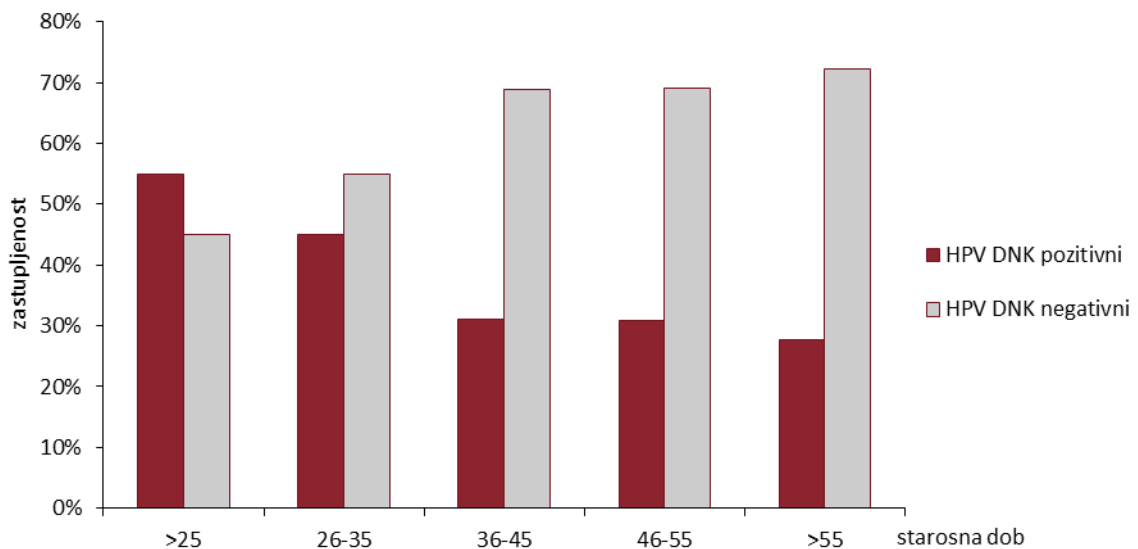
Na osnovu analize 1552 uzorka, infekcija je dokazana kod 591 (38,08%) ispitanice (Grafikon 1). U starosnoj grupi žena do 25 godina, od 180 uzoraka, infekcija je dokazana u 99 (55%) uzoraka. U starosnoj grupi žena od 26 do 35 godina, od 489 uzoraka, infekcija je dokazana u 220 (45%) uzoraka, dok je u starosnoj grupi žena od 36 do 45 godina, od 502 uzorka, infekcija dokazana u 158 (31,04%) uzoraka. Kod ispitanica koje su pripadale starosnoj grupi od 46 do 55 godina, infekcija je dokazana u 83 (30,85%) od 269 uzoraka. U ispitanih žena koje pripadaju starosnoj grupi preko 55 godina, od 112 uzoraka, infekcija je dokazana u 31 (27,68%) uzorku (Grafikon 2). Infekcija je bila signifikantno najzastupljenija u starosnoj grupi žena do 25 godina ( $p < 0,001$ ), a signifikantno najmanje zastupljena u grupi žena starijih od 55 godina ( $p = 0,6488$ ).

Među HPV DNK pozitivnim ženama (N=591), rezultati genotipizacije pokazali su sledeću distribuciju HPV tipova: HPV 16 (28,5%), 31 (27,7%), 52 (13,54%), 56 (11,84%), 39 (11,17%), 59 (10,83%), 45 (10,66%), 33 (10,66%), 18 (9,48%), 51 (6,77%), 58 (6,60%), 35 (6,09%) (Grafikon 3). U starosnoj grupi žena do 25 godina 5 najzastupljenijih tipova HPV su: 16 (40,4%), 31 (31,31%), 56 (20,20%), 18 (14,14%) i 59 (14,14%), dok su u starosnoj grupi žena od 26 do 35 godina 5 najzastupljenijih tipova virusa: 16 (28,18%), 31 (27,27%), 52 (15,45%), 56 (13,8%) i 33 (12,73%). Među ispitanicama starosne dobi od 36 do 45 godina 5 najzastupljenijih tipova virusa su: 31 (24,68%), 16 (22,27%), 39 (13,92%), 59 (12,03%) i 56 (11,39%). U ispitanih žena od 46 do 55 godina 5 najzastupljenijih tipova virusa su: 16 (27,71%), 31 (27,71%), 45 (13,25%), 52 (12,05%), 39 (9,64%) i 59 (9,64%). U ispitanih žena koje pripadaju starosnoj grupi preko 55 godina 5 najzastupljenijih tipova virusa su: 16 (25,8%), 31 (22,58%), 39 (19,35%), 52 (16,13%) i 56 (16,13%) (Grafikon 4).

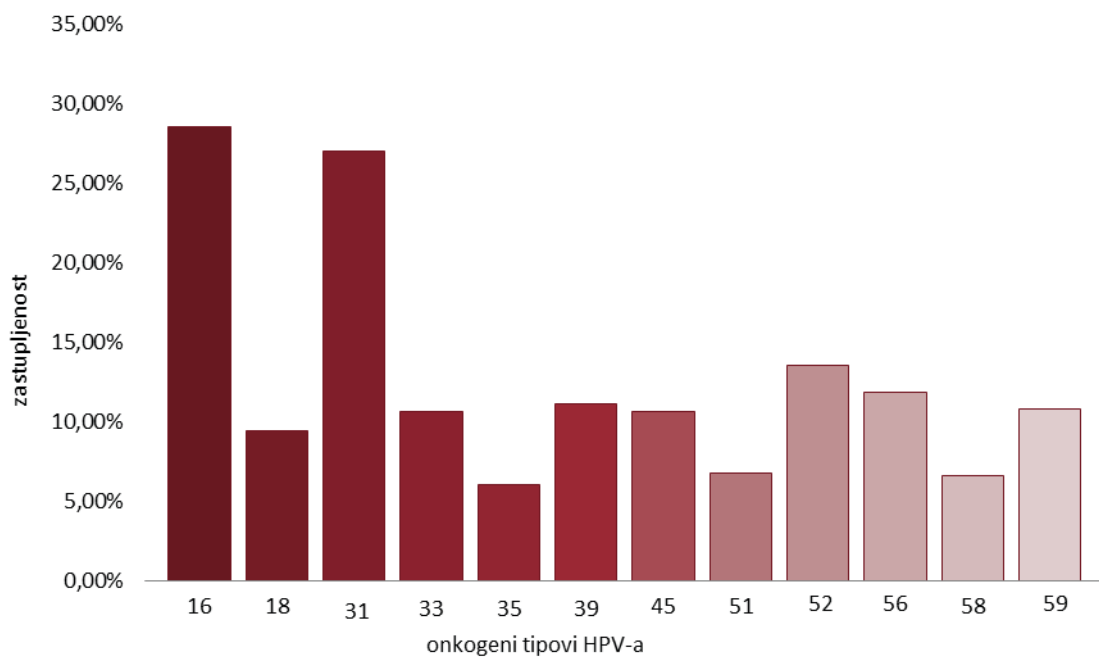
U populaciji ispitanih žena, infekciju jednim tipom HPV ima 377 žena (63,8%), dok je infekcija sa dva tipa HPV dokazana u 145 žena (24,53%). Multipla infekcija sa tri tipa HPV potvrđena je kod 47 žena (7,95%), dok je infekcija sa više od tri različita tipa HPV dokazana kod 23 žene (3,89%) (Grafikon 5). U grupi najmlađih ispitanih žena do 25 godina, infekciju jednim tipom virusa imale su 43 žene (43,43%), sa dva tipa virusa 31 žena (31,31%), sa tri tipa virusa 16 žena (16,16%), dok je sa više od tri tipa HPV infekcija potvrđena kod 9 žena (9,09%). U starosnoj grupi žena od 26 do 35 godina, infekciju uzrokovanu sa jednim tipom HPV imale su 132 žene (60%), sa dva tipa HPV 68 žena (30,9%), sa tri tipa virusa 14 žena (6,36%), a sa više od tri različita tipa HPV 7 žena (3,18%). Prema rezultatima u starosnoj grupi od 36 do 45 godina, infekciju jednim tipom HPV ima 108 žena (68,35%), sa dva tipa virusa 37 žena (23,42%), sa tri tipa virusa 10 žena (6,33%), dok su multiple infekcije sa više od tri tipa HPV dokazane u 3 žene (1,9%). U starosnoj grupi od 46 do 55 godina, infekcija uzrokovana sa jednim tipom HPV detektovana je u 69 žena (83,13%), sa dva tipa virusa kod 8 žena (9,64%), sa tri tipa virusa kod 4 žene (4,82%), a sa više od tri različita tipa HPV, kod 2 žene (2,41%). Među ispitanim ženama preko 55 godina, infekciju jednim tipom virusa imalo je 25 žena (80,65%), dva tipa HPV dokazana su kod 1 žene (3,23%), tri tipa HPV dokazana su kod 3 žene (9,68%), dok je infekcija uzrokovana sa više od tri tipa HPV potvrđena kod 2 žene (6,45%) (Grafikon 6).



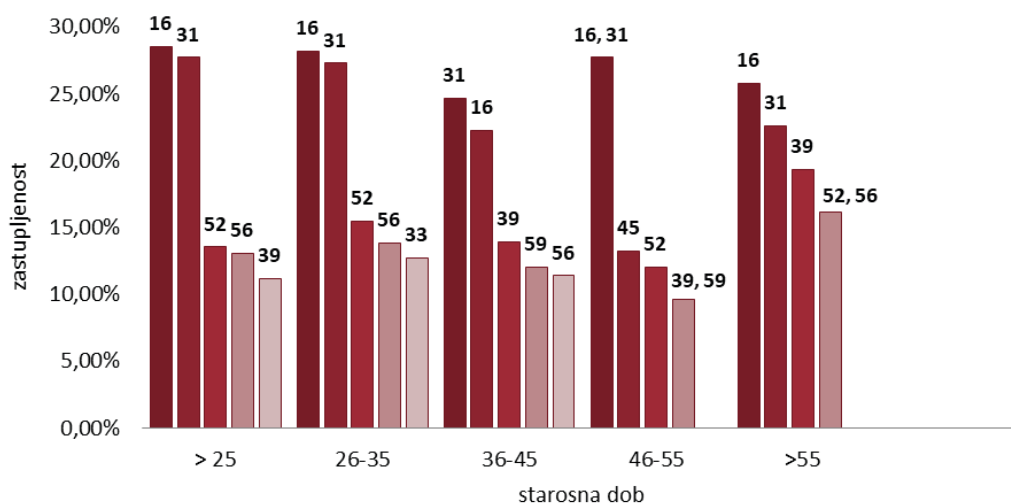
Grafikon 1. Zastupljenost HPV infekcije u ispitivanom uzorku (N=1552)



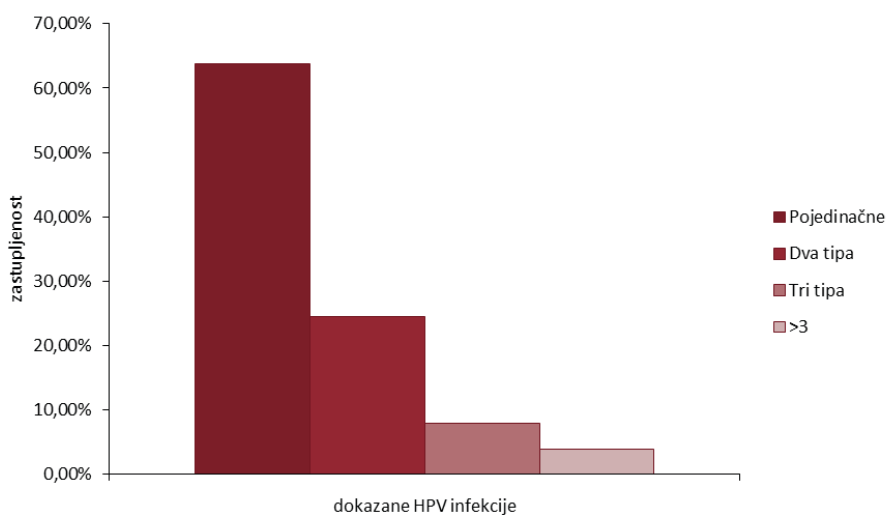
Grafikon 2. Zastupljenost HPV infekcije po starosnim grupama



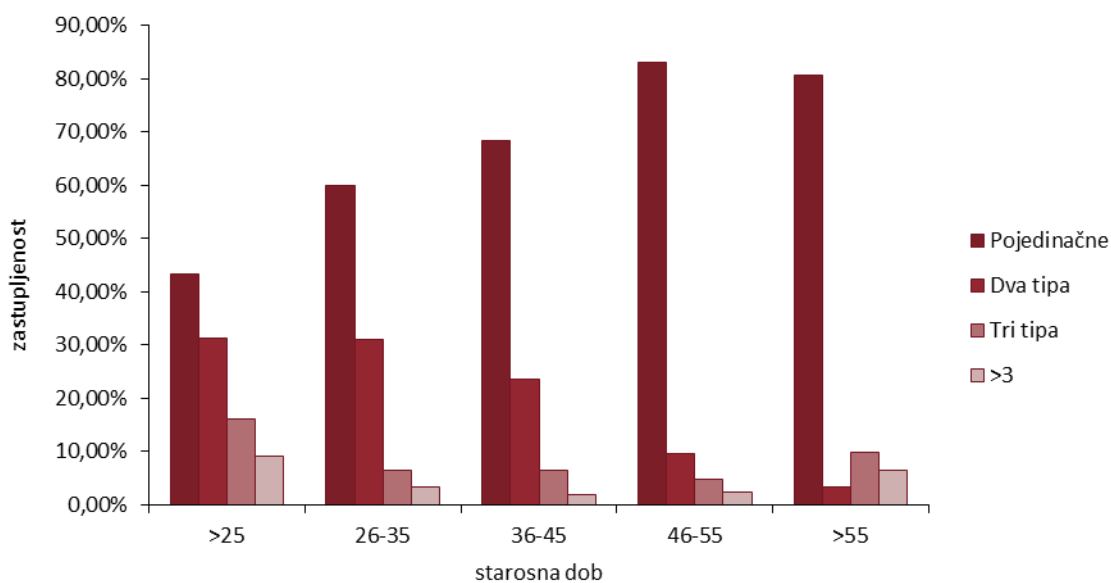
Grafikon 3. Distribucija 12 visokorizičnih tipova HPV među HPV DNK pozitivnim ženama Južnobačkog okruga, AP Vojvodine (N=591)



Grafikon 4. Rasprostranjenost 5 najčešćih HPV genotipova po starosnim grupama



Grafikon 5. Prikaz pojedinačnih i mešovitih infekcija među HPV DNK pozitivnim ženama Južnobačkog okruga, AP Vojvodine (N=591)



Grafikon 6. Prikaz pojedinačnih i mešovitih infekcija po starosnim grupama



## DISKUSIJA

Ova studija predstavlja rezultate distribucije 12 onkogenih tipova HPV-a u uzorku 1552 nevakcinisane žene (od 18 do 81 godine starosti, prosečne starosti 38,12 godina) Južnobačkog okruga Vojvodine. Istraživanjem su obuhvaćene pacijentkinje sa nalazom normalne i abnormalne citologije određene Bethesda klasifikacijom.

Kao i mnoge druge zemlje, Srbija nema obavezno izveštavanje o HPV infekciji i ne postoje opsežni podaci o prevalenciji i incidenciji. Dostupni podaci potiču iz nekoliko sporadičnih studija. Prevalenca HPV-a kod žena sa normalnim citološkim nalazima je često visoka. Korišćenjem molekularno-bioloških metoda, poput tehnike hibridizacije, u periodu od jedne decenije, infekcija uzrokovana HPV je dokazana kod 51% ispitanih žena Južnobačkog okruga (Vojvodina, Srbija). Tokom 2007. godine, tokom projekta Decena primenom *Hybrid capture* metode, zabeležena učestalost HPV infekcije bila je 16%. Nedavno, koristeći lančanu reakciju polimerizacije, učestalost HPV-a bila je 50,5% u istraživanju koje je sprovedeno među 1087 žena Južnobačkog okruga. Prevalencija HPV-a u Hrvatskoj, koja se odnosila na 205 ispitanih žena sa normalnim citološkim nalazom, bila je 35,6%. Rezultati ove studije dobijeni su PCR metodom u realnom vremenu i pokazuju prevalenciju HPV DNK od 38,08%. Evidentne razlike u stopama HPV-a mogu se objasniti razlikama u starosnoj dobi, zastupljenosti citološke dijagnoze u ispitivanim grupama, osetljivosti DNK testa koji se koristi za otkrivanje HPV infekcije i trajanju studije [11, 14, 15, 16, 17].

Rezultati analize na onkogene tipove HPV-a među različitim starosnim grupama pokazuju da je najveći procenat infekcije bio kod najmlađih žena, tačnije do 25 godina starosti (55%), dok je u najstarijoj starosnoj grupi (preko 55 godina) inficirano 27,68% žena i zapažen je pad prevalencije infekcije uzrokovane HPV-om.

U rezultatima nekoliko studija iz Azije, Evrope i Afrike, najveća učestalost infekcije HPV-a je zapažena u starosnoj grupi žena mlađih od 25, a potom i kod žena starijih od 55 godina [18, 19, 20, 21].

Grupa autora iz Kine je došla do podataka da infekcija HPV-om pokazuje bimodalni obrazac u odnosu na starosne grupe. Prevalencija HPV infekcije bila je najviša u starosnoj grupi žena do 20 i u starosnoj grupi žena preko 60 godina [18].

Slična rasprostranjenost specifična po starosnoj dobi primećena je i kod multiplih infekcija uzrokovanih sa tri ili više onkogenih tipa HPV-a (infekcija tri ili više podtipova). Rezultati studije koja je imala za predmet istraživanje učestalosti HPV infekcije sprovedene u Danskoj, u kojoj su skriningu podvrgnute žene prosečne starosti 74,6 godina, ukazuju da se prevalencija infekcije uzrokovana HPV-om smanjila kod žena starosne grupe 84–88 godina u odnosu na žene starosne grupe 69–73 godine, ali interesantno da je dostigla drugi pik u maloj grupi učesnica koje su bile starije od 89 godina [19].

Tokom dvogodišnjeg perioda, 1870 žena prosečne starosti 46 godina u Kongu je podvrgnuto skriningu. Žene mlađe od 30 godina su imale najvišu prevalenciju infekcije, potom kod žena koje su bile starije od 60 godina [20].

U studiji koja je sprovedena u Indiji, ukupna prevalencija HPV infekcije kod žena sa karcinomom grlića materice bila je najviša kod žena starijih od 55 godina. Bimodalna kriva javila se kod žena normalne citologije, gde su žene iz starosne grupe mlađe od 35 i starije od 55 godina imale najvišu prevalenciju [21].

Jedan od ciljeva ove studije bila je analiza pojedinih tipova HPV-a u odnosu na godine starosti žene. Rezultati su pokazali da su članovi alfa-9 HPV vrste, posebno HPV 16 (pronađen u 28,5%) i HPV 31 (pronađen u 27,7%) bili najzastupljeniji HPV genotipovi u našem regionu. Prema rezultatima mnogih studija, HPV 16 je najrasprostranjeniji tip širom sveta, ali njegova učestalost u geografski i etnički raznovrsnoj populaciji žena širom sveta je različita, recimo u Južnoj Koreji se tip 16 našao na četvrtom mestu po učestalosti. Prema navodima istraživanja Moscicki i sar., koji su za predmet studije imali ulogu onkogenih tipova HPV u razvoju anogenitalnog karcinoma, dokazano je da infekcija uzrokovana onkogenim tipom 16 HPV duže perzistira, dok je rizik od cervikalne intraepitelne neoplazije-3 (CIN3) 40% u 5 godina [15, 22, 23].

Rezultati našeg istraživanja su u skladu sa podacima mnogobrojnih studija, u kojima je najzastupljeniji tip 16, zatim hrHPV 31.

Onkogeni tip HPV 31 je bio zastupljen u svim starosnim grupama, ali najviše u grupi žena od 36 do 45 godina, gde je bio vodeći uzročnik infekcije. Prema studiji metaanalize sprovedene na pet kontinenta, HPV 31 je posebno čest u Evropi. Ovom svedoče i studije sprovedene na Kipru i u Hrvatskoj, gde je ovaj tip virusa bio drugi po učestalosti, posle tipa 16 [24, 25, 26].

Preostali istraživani pripadnici alfa-9 vrste HPV (tipovi 33, 35, 52 i 58) bili su prisutni u manjem procentu u proučavanoj regiji. Podaci iz studije Sanjose et al. pokazuju da je u Evropi HPV tip 33 odgovoran za 4%, a HPV tip 35 za 2% karcinoma grlića materice. U ovoj studiji, primetili smo da u starosnoj grupi ispitanih žena od 46 do 55 godina nije dokazan HPV tip 35 [27].

HPV 52 i HPV 58 su tipični za regione Azije, gde oba izazivaju invazivne karcinome grlića materice češće nego u ostalim svetskim regionima. Zanimljivo je da se tip 52 u ovoj studiji našao na trećem mestu po učestalosti infekcije u dve najmlađe starosne grupe. U Južnoj Koreji su se tip 52 i 58 našli na drugom i trećem mestu po broju infekcija [22, 28].

Brojna istraživanja sprovedena u svetu pokazuju da su predstavnici alfa-7 vrste (HPV tipovi 18, 45 i 59) odgovorni za 15% invazivnih karcinoma grlića materice i da su oni snažno povezani sa adenokarcinomom



grlića materice. U našem istraživanju su svi članovi ove grupe uglavnom pronađeni u niskom procentu, što se poklapa sa studijom u Kini, gde je tip 18 virusa bio na devetom mestu po zastupljenosti. Jedini koji je odstupio je tip 45, koji je u grupi žena od 36 do 45 godina bio treći izazivač infekcije. Nasuprot podacima dobijenim u ovoj studiji, u Maleziji je grupa autora došla do drugačijih podataka, gde je tip 18 HPV bio drugi najčešće izolovani tip virusa, dok je u Kongu tip 68 HPV imao najveću prevalencu [18, 20, 29, 30].

Primetili smo da su multiple HPV infekcije otkrivene u 36,37% svih uzoraka, a da su bile su češće kod žena do 25 godina. Ukupna prevalenca multiplih infekcija bila je slična onoj posmatranoj od strane drugih autora (36,2%) iz Srbije. U studiji sprovedenoj u Indiji, najveća učestalost multiplih infekcija zapažena je u žena starosti od 36 do 45 godina. Zapažanje da su multiple infekcije češće kod mladih žena u skladu je s rezultatima mnogih autora, što se objašnjava činjenicom da je veća seksualna aktivnost mladih žena povezana sa prenošenjem različitih tipova HPV-a [11, 23].

U skladu sa do sada navedenim podacima, neophodno je sprovoditi istraživanje učestalosti infekcije uzrokovane HPV-om i njihove genotipizacije ne samo kao polazne tačke za sprovođenje programa vakcinacije, već i kao kritičnog koraka u algoritmu dijagnoze i lečenja pojedinih pacijenata.

## ZAKLJUČCI

- Na osnovu dobijenih rezultata, prevalencija HPV infekcije uzrokovana onkogenim tipovima u populaciji ispitanih žena Južnobačkog okruga tokom 2018. godine iznosila je 38,08%.
- Statistički značajna zastupljenost infekcije uzrokovane onkogenim tipovima HPV dokazana je kod žena najmlađe ispitane starosne grupe (18 do 25 godina).
- Pet najzastupljenijih onkogenih tipova HPV-a u ispitanih žena Južnobačkog okruga tokom 2018. godine bili su: HPV 16 (28,5%), 31 (27,7%), 52 (13,54%), 56 (11,84%), 39 (11,17%)
- Najveća zastupljenost multiplih infekcija dokazana je u grupi ispitanica do 25 godina.

## LITERATURA

1. Human papillomavirus (HPV) [Internet]. World Health Organization. 2020 [cited 2020 Feb 27]. Available from: <https://www.who.int/immunization/diseases/hpv/en/>
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Mathers C, Parkin D, Piñeros M et al. Estimating the global cancer incidence and mortality in 2018: GLOBOCAN sources and methods. *International Journal of Cancer*. 2018;144(8).
3. Budakov P, Eri Ž. *Patologija*. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2017.
4. Lee LY, Garland SM. Human papillomavirus vaccination: the population impact. *F1000Res*. 2017;6:866.
5. IARC Working group on the evaluation of carcinogenic risks to humans. A Review of human carcinogens part B: Biological agents [monograph on the Internet]. Lyon: IARC; 2012 [cited 2020 Jan 5]. Available from: <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100B/mono100B.pdf>.
6. Boda D, Docea AO, Calina D, Ilie MA, Caruntu C, Zurac S et al. Human papilloma virus: apprehending the link with carcinogenesis and unveiling new research avenues [Review]. *Int J Oncol*. 2018;52(3):637-55.
7. Kapamadzija A. *Prevenција infekcija izazvanih humanim papiloma virusima*. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2015.
8. Knežević A, Aleksić G, Soldatović I, Banko A, Jovanović T. Cervical Human papillomavirus infection in Serbia: risk factors, prevalence and genotype distribution in women with normal cervical cytology. *Arch Biol Sci*. 2012;64(4):1277-83.
9. Petrović V. *Imunizacija protiv zaraznih bolesti*. Novi Sad: Medicinski fakultet Novi Sad; 2015.
10. Guide to Introducing HPV Vaccine into National Immunization Programmes [Internet]. Apps.who.int.2016 [cited 2020 Feb 27]. Available from: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/253123/9789241549769-eng.pdf>
11. Kovacevic G, Nikolic N, Jovanovic-Galovic A, Hrnjakovic-Cvjetkovic I, Vuleta D, Patić A et al. Frequency of twelve carcinogenic human papilloma virus types among women from the South Backa region, Vojvodina, Serbia. *Turk J Med Sci*. 2016;46(1):97-104.

12. Toh ZQ, Kosasih J, Russell FM, Garland SM, Mulholland EK, Licciardi PV. Recombinant human papillomavirus nonavalent vaccine in the prevention of cancers caused by human papillomavirus. *Infect Drug Resist.* 2019;12:1951-67.
13. GARDASIL®9 (Human Papillomavirus 9-valent Vaccine, Recombinant) for Health Care Professionals [Internet]. Merckvaccines.com. 2020 [cited 2020 Feb 27]. Available from: <https://www.merckvaccines.com/Products/Gardasil9>
14. Milosevic V, Jerant Patic V, Hrnjakovic Cvjetkovic I, Kovacevic G, Radovanov J. Genitalne infekcije izazvane Humanimpapiloma virusima i njihova dijagnostika. In: Book of Abstracts of the 44th International Scientific Meeting; 21-24 September, 2010; Nis, Serbia (in Serbian).
15. Guan P, Howell-Jones R, Li N, Bruni L, de Sanjosé S, Franceschi S et al. Human papillomavirus types in 115,789 HPV-positive women: a meta-analysis from cervical infection to cancer. *Int J Cancer.* 2012;131(10):2349-59.
16. Rajovic J, Andrijevic L, Fajka R, Fenyvesi A, Malobabic D, Cuk D et al. The high-risk human papilloma virus types DNA test using hybrid capture technology in clinical practice. *Arch Oncol.* 2007;15:24-7.
17. Bruni L, Brotons M, Barrionuevo-Rosas L, Serrano B, Cosano R, Munoz J et al. ICO Information Centre on HPV and Cancer (HPV Information Centre). Human Papillomavirus and Related Diseases in Croatia. Summary Report 2014-03-17.
18. Wang X, Zeng Y, Huang X, Zhang Y. Prevalence and Genotype Distribution of Human Papillomavirus in Invasive Cervical Cancer, Cervical Intraepithelial Neoplasia, and Asymptomatic Women in Southeast China. *BioMed Res Int.* 2018;2018:2897937.
19. Andersen B, Christensen BS, Christensen J, Ejersbo D, Heje HN, Jochumsen KM et al. HPV-prevalence in elderly women in Denmark. *Gynecol Oncol.* 2019;154(1):118-23.
20. Mutombo AB, Benoy I, Tozin R, Bogers J, Van Geertruyden JP, Jacquemyn Y. Prevalence and Distribution of Human Papillomavirus Genotypes Among Women in Kinshasa, The Democratic Republic of the Congo. *J Glob Oncol.* 2019;(5):1-9.
21. Senapati R, Nayak B, Kar SK, Dwibedi B. HPV Genotypes distribution in Indian women with and without cervical carcinoma: implication for HPV vaccination program in Odisha, Eastern India. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):30.
22. So KA, Hong JH, Lee JK. Human Papillomavirus Prevalence and Type Distribution Among 968 Women in South Korea. *J Cancer Prev.* 2016;21(2):104-9.
23. Moscicki AB, Schiffman M, Kjaer S, Villa LL. Updating the natural history of HPV and anogenital cancer. *Vaccine* 2006;24:42-51.
24. Bruni L, Diaz M, Castellsagué X, Ferrer E, Bosch FX, de Sanjosé S. Cervical human papillomavirus prevalence in 5 continents: meta-analysis of 1 million women with normal cytological findings. *J Infect Dis.* 2010;202(12):1789-99.
25. Krashias G, Koptides D, Christodoulou C. HPV prevalence and type distribution in Cypriot women with cervical cytological abnormalities. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):346.
26. Sabol I, Milutin Gašperov N, Matovina M, Božinović K, Grubišić G, Fistončić I et al. Cervical HPV type-specific pre-vaccination prevalence and age distribution in Croatia. *PLoS One.* 2017;12(7):e0180480.
27. de Sanjosé S, Alemany L, Ordi J, Tous S, Alejo M, Bigby SM et al. HPV VVAP study group. Worldwide human papillomavirus genotype attribution in over 2000 cases of intraepithelial and invasive lesions of the vulva. *Eur J Cancer.* 2013;49(16):3450-61.
28. Kondo K, Uenoyama A, Kitagawa R, Tsunoda H, Kusumoto-Matsuo R, Mori S et al. Genotype distribution of human papillomaviruses in Japanese women with abnormal cervical cytology. *OpenVirolJ.* 2012;6(1):277-83.
29. Franceschi S, Herrero R, Clifford GM, Snijders PJ, Arslan A, Anh PT et al. Variations in the age-specific curves of human papillomavirus prevalence in women worldwide. *Int J Cancer.* 2006;119(11):2677-84.
30. Tan SC, Ismail MP, Duski DR, Othman NH, Ankathil R. Prevalence and type distribution of human papillomavirus (HPV) in Malaysian women with and without cervical cancer: an updated estimate. *Biosci Rep.* 2018;38(2):BSR20171268.

## FREQUENCY OF TWELVE CARCINOGENIC HUMAN PAPILLOMAVIRUS TYPES AMONG WOMEN FROM THE SOUTH BACKA REGION

Authors: ZORICA DELIĆ, Stefan Janičić  
e-mail: deliczorica97@gmail.com  
Mentor: TA Nataša Nikolić  
Institute of Public Health of Vojvodina  
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

**Introduction:** Human papillomavirus (HPV) is the most common sexually transmitted infection and a prerequisite for the development of invasive cervical cancer (ICC). Routine testing and administration of the vaccine are important for the detection and treatment of patients with asymptomatic infections and for the improvement of prevention measures.

**Aim:** The aim of this study was to determine the presence and age distribution of 12 oncogenic HPV types in women in the South Backa region in 2018.

**Material and Methods:** From January to December 2018 samples of cervical swabs were analyzed at the Center for Virology, Institute of Public Health of Vojvodina. The sample consisted of 1552 women (age range 18–81). A commercial kit-High risk HPV Real-TM (HPV HCR genotype, Bioron diagnostics, Germany) was used to detect HPV DNA.

**Results:** The prevalence of HPV among women in the South Backa District in 2018 was 38.08% (591/1552). HPV infection was most prevalent in the group of women younger than 25 years ( $p < 0.001$ ). Types 16 and 31 were the most common infectious agents in all age groups. Multiple infections were mostly present in the group of women under 25 years.

**Conclusion:** The present work provides new data on the circulation of oncogenic HPV genotypes and frequency of multiple infections among women in the South Backa District. From the standpoint of designing prophylactic HPV vaccines, it is important to know the distribution of the most frequent oncogenic human papillomavirus (HPV) in the population of certain regions.

**Keywords:** HPV; real-time PCR; prevalence



## SAŽECI





## UPOREDNO ISPITIVANJE BRZINE RASTVARANJA METFORMINA IZ TABLETA SA TRENUTNIM OSLOBAĐANJEM

Autori: KANITA MUHAMEDAGIĆ, Irma Mureškić, Božana Jevđenić, Nataša Bubić Pajić, Biljana Gatarić

e-mail: kanyta\_11@hotmail.com

Mentor: Viši asistent Anđelka Račić

Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

**Uvod:** Metformin je bigvanidinski oralni antidijabetik, široko korišćen u terapiji dijabetesa tip 2. Prema Biofarmaceutskom sistemu klasifikacije, svrstan je u klasu 3, što znači da ima visoku rastvorljivost i nisku permeabilnost.

**Cilj rada:** Cilj ove studije je in vitro ispitivanje brzine rastvaranja metformina iz tableta sa trenutnim oslobađanjem, dostupnih na tržištu Bosne i Hercegovine i utvrđivanje sličnosti profila brzine rastvaranja dostupnih preparata.

**Materijal i metode:** Korišćene su film tablete sa trenutnim oslobađanjem metformina (500 mg) od pet proizvođača (A–E), koje su kupljene u apoteci. Ispitivanje brzine rastvaranja supstance je izvršeno primjenom metode koju propisuje USP42-NF37. Uzorci su uzeti u odgovarajućim vremenskim intervalima, tokom 30 minuta ispitivanja. Svi uzorci su analizirani UV-spektrofotometrijski na apsorpcionom maksimumu metformina od 233 nm. Količine lijeka oslobođene iz različitih preparata (% u odnosu na deklarisanu dozu) na kraju ispitivanja su upoređene statistički ( $p < 0,05$ ), a profili brzine rastvaranja ljekovite supstance su poređeni na osnovu izračunatih faktora sličnosti ( $f_2$ ).

**Rezultati:** Preparati B, C i E zadovoljavaju zahtjeve ispitivanja. Najveću brzinu rastvaranja ljekovite supstance je imao preparat E, iz kojeg je rastvoreno 93,36% deklarisanе količine u prvih 15 minuta ispitivanja, dok se iz preparata B i C unutar pola sata rastvorilo 89,18% i 80,83% metformina, redom. Uslove ispitivanja nisu ispunili preparati A i D, sa rastvorenih 62,97% i 79,82% metformina. Statistički značajne razlike u količini rastvorenog lijeka nisu nađene između parova preparata B–C, B–D i C–D. Na osnovu izračunatih faktora sličnosti, ustanovljena je sličnost u profilima rastvaranja metformina iz preparata B i C.

**Zaključak:** S obzirom na to da ispitivani preparati pokazuju značajne razlike u brzini i profilima rastvaranja metformina, njihova zamjena bi trebalo da bude dodatno ispitana odgovarajućim in vivo studijama bioekvivalencije.

**Ključne riječi:** Metformin; dijabetes; dissolution test; tablete.

## COMPARATIVE STUDY OF DISSOLUTION PROPERTIES OF IMMEDIATE-RELEASE TABLETS OF METFORMIN

Authors: KANITA MUHAMEDAGIĆ, Irma Mureškić, Božana Jevđenić, Nataša Bubić Pajić, Biljana Gatarić  
e-mail: kanyta\_11@hotmail.com

Mentor: TA Anđelka Račić

Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

**Introduction:** Metformin is an oral antidiabetic from the biguanide class, widely used in the treatment of diabetes type 2. According to the Biopharmaceutical Classification System, metformin belongs to Class III, which means that it is characterized by high solubility and low permeability.

**Aim:** The aim of this study was to assess the in vitro dissolution characteristics of immediate release tablets of metformin commercially available on the market of Bosnia and Herzegovina and consider the similarities of their dissolution profiles.

**Material and Methods:** Film-coated immediate release tablets of metformin (500 mg) from five manufacturers (A–E) were obtained from the local pharmacy. The in vitro dissolution test was performed according to the method described in USP42-NF37. Samples were withdrawn at different time points during 30 minutes. All samples were analyzed spectroscopically at the absorption maximum of metformin at 233 nm. Quantities of metformin dissolved at the end of the study from different tablets were compared statistically ( $p < 0.05$ ), while the dissolution profiles were compared by calculating similarity factors ( $f_2$ ).

**Results:** Preparations B, C and E meet the criteria of the test. The highest amount of metformin was dissolved from the product E – 93.36% of the label dose within the first 15 minutes of the test. After 30 minutes, preparations B and C released 89.18% and 80.83% of the drug, respectively. Preparations A and D did not meet the criteria of the test, given that 62.97% and 79.82% of metformin was dissolved in 30 minutes. Statistically significant differences were not found between the pairs of tablets B–C, B–D and C–D. Based on the calculated similarity factors, the dissolution profiles of the preparations B and C were found to be similar.

**Conclusion:** Given that the examined products show significant differences in the in vitro drug release, interchangeability between them should be additionally examined with appropriate in vivo bioequivalence studies.

**Keywords:** metformin; diabetes; dissolution test; tablets

**ANALIZA SPECIFIČNOSTI ALERGENA I PRIMENJENIH DIJAGNOSTIČKIH TESTOVA ISPITANIKA SA ALERGIJSKIM RINITISOM DELA POPULACIJE KOSOVA I METOHIJE I NEMAČKE POKRAJINE SCHLESWIG-HOLSTEIN**

Autori: ISIDORA MITROVIĆ, Adelina Rašiti, Želimir Todorović

e-mail: isidoramitrovic9622@gmail.com

Mentor: Doc. dr Jugoslav Gašić

Katedra za ORL sa MFH

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

**Uvod:** Alergijski rinitis (AR) je manifestacija alergijske reakcije na inhalatorne alergene, posredovane IgE, na nosnoj sluznici. U evropskim zemljama, prevalenca AR se kreće 17–29% i u porastu je. Dijagnostika AR se bazira na prisustvu simptoma i znakova bolesti, kliničkog nalaza i dijagnostičkih testova. PRICK testovi i serum-ska koncentracija IgE su najčešće korišćeni dijagnostički testovi sa literaturno različitim stepenom pouzdanosti.

**Cilj rada:** Analizirati specifičnost i učestalost alergena ispitanika sa AR na dve geografski različite teritorije. Analizirati pouzdanost primenjenih dijagnostičkih testova.

**Materijal i metode:** Studija je sprovedena na 80 ispitanika sa AR na teritoriji severa Kosova i Metohije u 2018. i 2019. godine i 76 ispitanika severa Nemačke u 2016. godini. Svi ispitanici su klinički pregledani i odrađen je PRICK test. Ispitanici u Nemačkoj su pored PRICK testa rutinski obrađeni merenjem ukupnog i specifičnog IgE (RAST) na pojedine alergene.

**Rezultati:** U odnosu na geografsko podneblje, identifikovana je razlika u učestalosti alergena koji dovode do AR. Demografske karakteristike ispitanika (pol, starost) nisu pokazale značajnu statističku razliku među ispitanicima dveju grupa. Postoji statistički visoko značajna korelacija povišenih vrednosti IgE i broja pozitivnih reakcija PRICK metodom. Lažno negativnih nalaza PRICK testom u odnosu na RAST metodu ima u 17,95% a lažno pozitivnih u 2,56% slučajeva.

**Zaključak:** Zastupljenost alergena ispitanika sa AR je zavisna od geografskog podneblja. PRICK metoda u dijagnostici AR je često nedovoljno pouzdana i neophodno je rutinski u dijagnostici AR uključiti RAST analizu u dijagnostički protokol.

**Ključne reči:** Alergijski rinitis; inhalatorni alergeni; Kosovo i Metohija; Nemačka; PRICK; RAST.

**ANALYSIS OF ALLERGEN SPECIFICITY AND APPLIED DIAGNOSTIC TESTS  
IN SUBJECTS WITH ALLERGIC RHINITIS IN PART OF THE POPULATION  
OF KOSOVO AND METOHİJA AND THE GERMAN PROVINCE SCHLESWIG-HOLSTEIN**

Authors: ISIDORA MITROVIĆ, Adelina Rašiti, Želimir Todorović

e-mail: isidoramitrovic9622@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Jugoslav Gašić

Department of ENT

Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica

**Introduction:** Allergic rhinitis (AR) is a manifestation of an allergic reaction to inhaled allergens, mediated by IgE on the nasal mucosa. In the European countries the prevalence of AR ranges from 17% to 29% and is increasing. Diagnosis of AR is based on the presence of symptoms and signs of the disease, clinical findings and diagnostic tests. PRICK tests and serum IgE concentration are the most commonly used diagnostic tests with different degrees of reliability.

**Aim:** To analyze the specificity and frequency of allergens in subjects with AR in two geographically different territories and to analyze the reliability of the applied diagnostic tests.

**Material and Methods:** The study was conducted on 80 respondents with AR in the territory of northern Kosovo and Metohija in 2018 and 2019 and 76 respondents in northern Germany in 2016. All subjects were clinically examined and a PRICK test was performed. In addition to the PRICK test, subjects in Germany were routinely treated by measuring total and specific IgE (RAST) for individual allergens.

**Results:** In relation to the geographical area, a difference in the frequency of allergens leading to AR was identified. Demographic characteristics of respondents (gender, age) did not show a significant statistical difference between respondents of the two groups. There is a statistically highly significant correlation between elevated IgE values and the number of positive reactions by the PRICK method. False negative findings of the PRICK test compared to the RAST method are present in 17.95% and false positive findings in 2.56% of cases.

**Conclusion:** The prevalence of allergens in subjects with AR depends on the geographical area. The PRICK method in AR diagnosis is often insufficiently reliable and it is necessary to routinely include RAST analysis in the diagnostic protocol of AR diagnosis.

**Keywords:** allergic rhinitis; inhaled allergens; Kosovo and Metohija; Germany; PRICK; RAST

## SVEST, ZNANJE I NAVIKE STUDENATA PRIŠTINSKOG UNIVERZITETA RELEVANTNI ZA REPRODUKTIVNO ZDRAVLJE

Autori: ADELINA RAŠITI, Isidora Mitrović, Želimir Todorović

e-mail: ade.rasiti@gmail.com

Mentor: Prof. dr Milijana Relić

Katedra za dermatovenerologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

**Uvod:** Studentska populacija je veoma vulnerabilna kategorija u pogledu reproduktivnog zdravlja. Ovo se, pre svega, odnosi na sve raniju seksualnu aktivnost, promenu partnera, stupanje u polne odnose bez zaštite, odnosno rizične polne odnose, smanjenu upotrebu kontraceptivnih sredstava. Znanje, informisanost i korišćenje zdravstvenih usluga su od suštinskog značaja u smanjenju seksualnog rizika i nastanka polno prenosivih infekcija i neželjenih trudnoća.

**Cilj rada:** Analizirati informisanost studenata prištinskog univerziteta o reproduktivnom zdravlju i polno prenosivim infekcijama, njihovu seksualnu aktivnost, upotrebu kontraceptivnih sredstava, učestalost polnih odnosa i postojanje rizičnog seksualnog ponašanja.

**Materijal i metode:** Istraživanje je dizajnirano kao studija preseka. Epidemiološka anketa je sprovedena u periodu od decembra 2019. do marta 2020. godine. Ispitanici su studenti Univerziteta u Prištini. Istraživanjem je obuhvaćeno 339 ispitanika izabranih metodom slučajnog izbora, različitog pola i životne dobi. Podaci su prikupljeni anketnim upitnikom anonimnog karaktera, uz odobrenje Etičkog komiteta Medicinskog fakulteta u Kosovskoj Mitrovici.

**Rezultati:** Prosečna starost ispitanika iznosila je 22 godine. Što se tiče termina „reproduktivno zdravlje”, ispitanice su u većem procentu informisane o terminu, međutim, oba pola su pokazala nisko znanje vezano za njegovo značenje. Ispitanici muškog pola su seksualno aktivniji u odnosu na ispitanice. U prvi seksualni odnos ranije su stupali muškarci (u proseku 17 godina), dok su žene u prvi seksualni odnos stupale nešto kasnije (sa 19 godina). Kada je reč o vrsti primenjenog kontraceptiva, kod ispitanika oba pola najčešće je upotrebljavan prezervativ, dok ispitanice češće ne koriste nijednu od navedenih vrsta zaštite.

**Zaključak:** Istraživanje je pokazalo da se svest, kao i ponašanje studenata, naročito u korišćenju kontracepcije, razlikuju prema polu i starosnoj dobi.

**Ključne reči:** Reproduktivno zdravlje; polno prenosive infekcije; kontracepcija.

## AWARENESS, KNOWLEDGE AND HABITS OF STUDENTS OF THE UNIVERSITY OF PRISTINA RELEVANT TO REPRODUCTIVE HEALTH

Authors: ADELINA RAŠITI, Isidora Mitrović, Želimir Todorović  
e-mail: ade.rasiti@gmail.com  
Mentor: Full Prof. Milijana Relić  
Department of Dermatovenerology  
Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica

**Introduction:** The student population is a very vulnerable category in terms of reproductive health. This primarily refers to earlier sexual activity, change of partner, sexual intercourse without protection, risky sexual intercourse, and reduced use of contraceptives. Knowledge, information and use of health services are essential in reducing sexual risks and the occurrence of sexually transmitted infections and unwanted pregnancies.

**Aim:** To analyze the awareness of students of the University of Pristina about reproductive health and sexually transmitted infections, their sexual activity, use of contraceptives, frequency of sexual intercourse and the existence of risky sexual behavior.

**Material and Methods:** The study was designed as a cross-sectional study. The epidemiological survey was conducted in the period from December 2019 to March 2020. The respondents are students of the University of Pristina. The research included 339 respondents of different sex and age, selected by the method of random selection. The data was collected by an anonymous questionnaire with the approval of the Ethics Committee of the Medical Faculty in Kosovska Mitrovica.

**Results:** The average age of respondents was 22 years. Regarding the term “reproductive health”, a higher percentage of women are informed about the term. However, both sexes showed little knowledge regarding the meaning of the term. Male respondents are more sexually active than female respondents. Men had their first sexual intercourse earlier (average 17 years old), while women had their first sexual intercourse a little later (19). When it comes to the type of contraceptives used, a condom was most often used in subjects of both sexes, while females often do not use any of the mentioned types of protection.

**Conclusion:** The research showed that the consciousness, as well as the behavior of students (especially in the use of contraception) is different according to gender and age.

**Keywords:** reproductive health; sexually transmitted infections; contraception



**FAKTORI RIZIKA ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI MEĐU STUDENTIMA  
UNIVERZITETA U PRIŠTINI**

Autor: ALEKSANDAR DOŠLJAK  
e-mail: dosljak17alex@outlook.com  
Mentor: Prof. dr Sonja Smiljić  
Institut za fiziologiju  
Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sjedištem u Kosovskoj Mitrovici

**Uvod:** Stil života, gojaznost, konzumiranje alkohola i pušenje cigareta, kao i smanjen obim fizičke aktivnosti su glavni faktori rizika za razvoj kardiovaskularnih bolesti.

**Cilj rada:** Cilj istraživanja bio je da utvrdimo zastupljenost faktora kardiovaskularnog rizika među studentima medicine i studentima Fakulteta za sport.

**Materijal i metode:** Prospektivnom studijom obuhvatili smo 108 studenata druge, treće i šeste godine Medicinskog fakulteta i druge godine Fakulteta za sport Univerziteta u Prištini. Od toga 85 (78,7%) studenata Medicinskog fakulteta i 23 (21,3%) studenata Fakulteta za sport. Od svih ispitanika su uzeti sociodemografski podaci, mjerena je tjelesna visina, masa i izračunat je indeks tjelesne mase (ITM). Svi ispitanici su popunili upitnik o životnim navikama, fizičkoj aktivnosti, načinu ishrane, mjerene su i vrijednosti krvnog pritiska.

**Rezultati:** Značajno su veće vrijednosti ITM kod studenata Medicinskog fakulteta ( $p<0,05$ ), kao i broj sati provedenih sjedeći ( $p<0,05$ ). Studenti Fakulteta za sport imaju redovnije obroke u odnosu na studente Medicinskog fakulteta ( $p<0,05$ ). Znatno je više studenata Medicinskog fakulteta koji konzumiraju sedative ( $p<0,05$ ). Porodična anamneza na kardiovaskularne bolesti bila je značajno veća kod studenata medicine ( $p<0,05$ ).

**Zaključak:** Sagledavši rezultate o fizičkoj aktivnosti, načinu ishrane i indeksu tjelesne mase u ove dvije grupe, kao i navike konzumiranja cigareta i alkohola, može se reći da studenti Medicinskog fakulteta imaju veći broj faktora rizika za nastanak kardiovaskularnih bolesti.

**Ključne riječi:** Kardiovaskularne bolesti; indeks tjelesne mase; fizička aktivnost; pušenje; alkohol.

## RISK FACTORS FOR CARDIOVASCULAR DISEASES AMONG STUDENTS OF THE UNIVERSITY OF PRISTINA

Author: ALEKSANDAR DOŠLJAK  
e-mail: dosljak17alex@outlook.com  
Mentor: Full Prof. Sonja Smiljić  
Institute of Physiology,  
Faculty of Medicine, University of Pristina

**Introduction:** Lifestyle, obesity, alcohol and cigarette consumption, as well as reduced physical activity are the major risk factors for the development of cardiovascular disease.

**Aim:** The purpose of this research is to determine the prevalence of cardiovascular risk factors among medical and sports students.

**Material and Methods:** The study included 108 students of the second, third and sixth year of the Faculty of Medicine and the second year of the Faculty of Sports, the University of Pristina. There were 85 (78,7%) students of the Faculty of Medicine and 23 (21,3%) students of the Faculty of Sports. Sociodemographic data were taken from all respondents, body height was measured, mass and body mass index were calculated (BMI). All respondents filled out a questionnaire about their lifestyle and activity, and diet and blood pressure values were measured.

**Results:** There is a significant increase in BMI values among the students of the Faculty of Medicine ( $p < 0,05$ ), the same as the number of hours they spend sitting ( $p < 0,05$ ). The students of the Faculty of Sports have more regular meals compared to the students of the Faculty of Medicine ( $p < 0,05$ ). There is a significantly higher number of students of the Faculty of Medicine who consume sedatives ( $p < 0,05$ ). Family history of cardiovascular diseases was significantly higher among medical students ( $p < 0,05$ ) compared to the students of the Faculty of Sports.

**Conclusion:** After having analyzed the results about physical activity, diet and body mass index from these two groups, the same as the habit of consuming cigarettes and alcohol, we can say that the students of the Faculty of Medicine have a higher value of the risk factor for the occurrence of cardiovascular disease.

**Keywords:** cardiovascular disease; body mass index; physical activity; smoking; alcohol

**ISPITIVANJE EFEKATA EKSTRAKTA STABLA MORAČA (*FOENICULUM VULGARE MILLER*)  
NA SPONTANE KONTRAKCIJE ILEUMA PACOVA**

Autori: NEMANJA TRAJKOVIĆ, Kristina Ilić, Nemanja Kitić

e-mail: nemanjavr96@gmail.com

Mentor: Doc. dr Marija Gočmanac Ignjatović

Institut za fiziologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Nišu

**Uvod:** Morač (*Foeniculum vulgare Miller*) se od davnina koristi u tradicionalnoj medicini kao karminativ.

**Cilj rada:** Ova studija je imala za cilj da ispita efekte metanolnog ekstrakta (ekstrahovan u apsolutnom i 80% metanolu) stabla morača na spontane kontrakcije tankog creva pacova uz kvantifikaciju sadržaja ukupnih polifenola, tanina i flavonoida.

**Materijal i metode:** U ovoj studiji korišćeno je 16 pacova *Wistar albino* soja. Segmenti ileuma pacova su izolovani i postavljeni u kupatila za izolovane ograde. Registrovan je uticaj metanolnog ekstrakta morača (0,01–3 mg/mL) na spontane kontrakcije izolovanog ileuma pacova.

**Rezultati:** Dobijeni rezultati pokazuju da je metanolni ekstrakt morača inhibisao spontane kontrakcije izolovanog ileuma pacova. U prisustvu metanolnog ekstrakta morača ekstrahovanom u apsolutnom metanolu (pri koncentraciji od 3 mg/mL), amplituda spontanijih kontrakcija je iznosila  $81,00 \pm 9,59\%$  sa  $EC_{50} = 11,22 \pm 0,22$  mg/mL ( $p < 0,05$ ).

**Zaključak:** Rezultati pokazuju da je metanolni ekstrakt stabla morača inhibisao spontane kontrakcije ileuma pacova i može se koristiti za kontrolu intestinalne motorike.

**Ključne reči:** Morač; stablo; *Foeniculum vulgare Miller*; spontane kontrakcije; ileum; pacov.

## INVESTIGATION OF FENNEL STEM EXTRACT (*FOENICULUM VULGARE MILLER*) EFFECTS ON SPONTANEOUS RAT ILEUM CONTRACTIONS

Authors: NEMANJA TRAJKOVIĆ, Kristina Ilić, Nemanja Kitić  
e-mail: nemanjavr96@gmail.com  
Mentor: Assist. Prof. Marija Gočmanac-Ignjatović  
Department of Physiology  
Faculty of Medicine, University of Nis

**Introduction:** The fennel (*Foeniculum vulgare Miller*) has a long history of use as a traditional herb medicine due to its carminative properties.

**Aim:** The study was aimed to investigate the effects of methanol fennel stem extracts (extracted with absolute and 80% methanol) on spontaneous rat ileum contractions and to determine the content of total polyphenols and tannins.

**Material and Methods:** In this study we used 16 *Wistar albino* rats. The rat ileum portions were isolated out and mounted in isolated organ baths and a contractile response to the methanol extract of fennel (0.01–3 mg/mL) on spontaneous contractions was recorded.

**Results:** It was found that the methanol fennel stem extract inhibited spontaneous contractions of isolated rat ileum. The methanol fennel stem extract (at a concentration of 3 mg/mL) caused a mean contractile response of  $81.00 \pm 9.59\%$  ( $p < 0.05$ ), the EC50 value was  $11.22 \pm 0.22$  mg/mL.

**Conclusion:** The results show that the fennel steam extracts inhibited the spontaneous rat ileum contractions and may be used for the control of intestinal motility.

**Keywords:** fennel; stem; *Foeniculum vulgare Miller*; spontaneous contractions; ileum; rat

## MERENJE DEBLJINE ROŽNJAČE PRE I POSLE OPERACIJE KATARAKTE

Autori: NOVAK RISTOVIĆ, Slobodanka Zogović, Eldan Sadiki

e-mail: novakristovic12@gmail.com

Mentor: Asis. dr Ivan Bogosavljević

Institut za anatomiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

**Uvod:** Dijagnoza glaukoma se bazira na osnovu povišenog intraokularnog pritiska, oštećenja optičkog diska i ispada u vidnom polju. Sagledavanje endotela rožnjače i praćenje kornealne debljine je nezaobilazna procedura u toku preoperativne pripreme za fakoemulzifikaciju. Dobijeni podaci su od velike važnosti za praćenje postoperativnih komplikacija.

**Cilj:** Cilj istraživanja je bio da se odredi centralna debljina rožnjače pre i posle operacije katarakte kod pacijenata sa primarnim glaukomom i upoređivanje dobijenih podataka sa podacima kod pacijenata koji nemaju dijagnostikovan glaukom.

**Materijal i metode:** Prospektivnom studijom obuhvaćeno je 159 ispitanika kojima je izvršena fakoemulzifikacija na Klinici za očne bolesti, u Kliničkom centru Srbije u Beogradu tokom 2017. i 2018. godine. Prva grupa obuhvata 71 ispitanika (41 sa glaukomom otvorenog ugla i 30 sa glaukomom zatvorenog ugla). Drugu grupu čine 88 ispitanika bez glaukoma. Kornealna debljina je merena ultrazvučnim pahimetrom. Merenja su izvršena preoperativno, i 24 časa, 10 i 30 dana postoperativno.

**Rezultati:** Preoperativno postoji statistički značajna razlika u debljini rožnjače kod ispitanika sa i bez glaukoma ( $\chi^2 = 10,265$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,006$ ). Postoperativno nije bilo statističke značajnosti između ispitanika sa i bez glaukoma u prvom postoperativnom danu ( $\chi^2 = 4,364$ ;  $DF=2$ ;  $p=0,099$ ), kao ni 10 i 30 dana nakon operacije.

**Zaključak:** Na osnovu dobijenih vrednosti, zaključujemo da je praćenje kornealne debljine značajno u opservaciji pacijenata nakon fakoemulzifikacije. Utvrdili smo da nema razlike u preoperativnom merenju samo između grupa bez glaukoma i glaukoma sa otvorenim uglom. Merenja obavljena u prvom, desetom i tridesetom danu se ne razlikuju po grupama, ali je primećeno povlačenje edema u tridesetom danu kod svih posmatranih grupa.

**Ključne reči:** Pahimetrija; glaukom; fakoemulzifikacija

## MEASURING THE THICKNESS OF CORNEA BEFORE AND AFTER CATARACT SURGERY

Authors: NOVAK RISTOVIĆ, Slobodanka Zogović, Eldan Sadiki

e-mail: novakristovic12@gmail.com

Mentor: TA Ivan Bogosavljević

Institute of Anatomy

Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica

**Introduction:** The diagnosis of glaucoma is based on increased intraocular pressure, damage to the optic disc and visual field loss. Corneal endothelial examination and monitoring of corneal thickness is an unavoidable procedure during preoperative preparation for phacoemulsification. The obtained data are of great importance for monitoring postoperative complications.

**Aim:** The aim of the study was to determine central thickness of the cornea before and after a cataract surgery in patients with primary glaucoma and to compare the obtained data with the data in patients who have not been diagnosed with glaucoma.

**Material and Methods:** The prospective study included 159 subjects who underwent phacoemulsification at the Clinic for Eye Diseases at the Clinical Center of Serbia in Belgrade during 2017 and 2018. The first group included 71 subjects (41 with open-angle glaucoma and 30 with closed-angle glaucoma). The second group consisted of 88 subjects without glaucoma. Corneal thickness was measured with an ultrasound pachymeter. Measurements were performed preoperatively, and 24 hours, 10 and 30 days postoperatively.

**Results:** Preoperatively, there is a statistically significant difference in corneal thickness in subjects with and without glaucoma ( $\chi^2 = 10.265\%$ ;  $DF=2$ ;  $p = 0.006$ ). Postoperatively, there was no statistical significance between subjects with and without glaucoma on the first postoperative day ( $\chi^2 = 4.364$ ;  $DF=2$ ;  $p = 0.099$ ), nor 10 or 30 days after surgery.

**Conclusion:** Based on the obtained values, we conclude that the monitoring of corneal thickness is significant in the observation of patients after phacoemulsification. We found that there was no difference in the preoperative measurement only between groups without glaucoma and open-angle glaucoma. Measurements performed on the first, tenth, and thirtieth day did not differ by groups, but a withdrawal of edema on the thirtieth day was noticed in all the observed groups.

**Keywords:** pachymetry; glaucoma; phacoemulsification



**HISTOLOŠKI GRADUS SOLARNE ELASTOZE U KORELACIJI SA ŽIVOTNIM DOBOM**

Autor: SLOBODANKA ZOGOVIĆ, Mila Zogović, Novak Ristović

e-mail: danka99zogovic@gmail.com

Mentor: Prof. dr Snežana Leštarević

Institut za histologiju i embriologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

**Uvod:** Solarna elastoza je glavni patohistološki supstrat fotostarenja kože i predstavlja akumulaciju elastotičnog materijala, nastalu usled poremećaja sinteze i/ili razgradnje elastičnih vlakana.

**Cilj rada:** Korelacija histološkog gradusa solarne elastoze (stepen oštećenja) i životnog doba.

**Materijal i metode:** Materijal obuhvata uzorke kože vrata 60 kadavera starosti između 20 i 82 godine, koji su razvrstani u tri uzrasne grupe: I grupa (20 do 40 godina – 13 muškog, 7 ženskog pola); II grupa (od 41 do 60 godina – 11 muškog, 7 ženskog pola) i III grupa (stariji od 60 godina – 8 muškog, 12 ženskog pola). Isečci su bojeni hematoksilin-eozinom. Detekcija elastičnih vlakana vršena je metodom bojenja po Spiceru i modifikovanim Aldehyd fuchsin bojenjem (Halimi modifikacija Gomori metode).

**Rezultati:** Statističkom obradom podataka utvrđeno je da koža do 40 godina starosti ne pokazuje znakove solarnog oštećenja (učestalost gradusa 0 (bez znakova oštećenja) u I grupi je statistički značajno veće u poređenju sa ostalim grupama (hi-kvadrat = 13,348,  $p < 0,001$ ), dok se izraziti znaci solarne elastoze evidentiraju kod starijih od 40 godina (gradus 2 je značajno učestaliji u II grupi (hi-kvadrat = 7,873,  $p = 0,005$ ) dok je gradus 3 (najizraženiji znaci oštećenja) značajno učestaliji u grupi III odnosno grupi starijih od 60 godina (hi-kvadrat = 14,706,  $p < 0,001$ )).

**Zaključak:** Težina solarne elastoze, iskazana kroz stepen oštećenja (gradus) je u korelaciji sa životnim dobom i značajno je češća kod starijih. Žene starije od 60 godina imaju učestalije pojave najtežih oblika solarne elastoze, dok znake početne elastoze već nakon 40 godina starosti imaju češće muškarci.

**Ključne reči:** Solarna elastoza; fotostarenje; elastična vlakna.

## HISTOLOGICAL GRADE OF SOLAR ELASTOSIS IN CORRELATION WITH AGE

Authors: SLOBODANKA ZOGOVIĆ, Mila Zogović, Novak Ristović  
e-mail: danka99zogovic@gmail.com  
Mentor: Assoc. Prof. Snežana Leštarević  
Institute of Histology and Embryology  
Faculty of Medicine, University of Pristina

**Introduction:** Solar elastosis is the main pathohistological substrate of photoaging of the skin and represents the accumulation of elastotic material, caused by disorders of synthesis and/or decomposition of elastic fibers.

**Aim:** Correlation of histological grade of solar elastosis (degree of damage) and age.

**Material and Methods:** The material includes neck skin samples of 60 cadavers aged between 20 and 82 years, which are classified into three age groups: Group I (from 20 to 40 years – 13 males, 7 females), Group II (from 41 to 60 years – 11 males, 7 females) and Group III (older than 60 – 8 males, 12 females). The sections were stained with hematoxylin-eosin. A detection of elastic fibers was performed by the Spicer staining method and modified Aldehyde fuchsin staining (Halimi modification of the Gomori's method).

**Results:** Statistical data processing showed that the skin up to 40 years of age does not show signs of solar damage – frequency of grade 0 (without signs of damage) in Group I is statistically significantly higher in comparison with the other groups (hi-square = 13.348,  $p < 0.001$ ), while marked signs of solar elastosis are recorded in those older than 40 (grade 2 is significantly more common in Group II (chi-square = 7.873,  $p = 0.005$ ) while grade 3 (most pronounced signs of damage) is significantly more common in Group III, that is, the group older than 60 years (chi-square = 14.706,  $p < 0.001$ ).

**Conclusion:** The severity of solar elastosis expressed through the degree of damage (grade) is in correlation with age and is significantly more common in the elderly. Women older than 60 have more frequent occurrences of the most severe forms of solar elastosis, while men have more frequent signs of initial elastosis after the age of 40.

**Keywords:** solar elastosis; photoaging; elastic fibers

**MOGUĆNOST LEČENJA PRELOMA DONJEG OKRAJKA TIBIJE SPOLJAŠNIM FIKSATOROM**

Autori: ŽELIMIR TODOROVIĆ, Danijela Vićentijević

e-mail: zelimir.todorovic@gmail.com

Mentor: Doc. dr Aleksandar Božović

Katedra za hirurgiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

**Uvod:** Rad prikazuje mogućnost lečenja preloma distalnog okrajka tibije pomoću spoljašnjeg fiksatora, kod pacijenata koji su operisani u KBC Kosovska Mitrovica metodom dinamičke spoljašnje fiksacije po Mitkoviću. Prednost ovog tipa lečenja su mogućnost perkutane korekcije preloma uz minimalnu pomoćnu osteosintezu i mogućnost daljeg čuvanja mekotkivnog omotača skočnog zgloba i stopala.

**Cilj rada:** Prikazati mogućnost lečenja donjeg okrajka tibije spoljašnjim fiksatorom.

**Materijal i metode:** U radu su prikazani rezultati lečenja dinamičkom spoljašnjom fiksacijom skočnog zgloba po Mitkoviću. Studija je obuhvatila 25 pacijenata u periodu od 2010. do 2019. godine, koji su operisani u KBC Kosovska Mitrovica. U analiziranoj grupi, osobe muškog pola su bile brojnije (77%), najčešće između 30 i 40 godina. Za statističku analizu podataka korišćen je Studentov t-test.

**Rezultati:** Zatvoreni prelomi su zastupljeni, u 75%, kod kojih je dominirala jaka sila, a najčešće su nastajali usled pada sa visine. Distribucija tipova preloma iznosila je Tip A 5, Tip B 4 a Tip C 16. Analiza funkcionalnih rezultata preloma prema Ovadia–Beals bila je anatomska <8, odličan 8–11, zadovoljavajući 12–15, loš >15. Nije bilo statistički značajne razlike između rendgenskih parametara preoperativne i postoperativne serije (Studentov t-test  $t=1,693$   $p<0,05$ ). Distribucija funkcionalnih rezultata rađena na osnovu AOFAS skora iznosila je: odličan 57,2%, dobar 20%, zadovoljavajući 11,4%, loš 11,4%.

**Zaključak:** Stabilnost fragmenta dobijena dinamičkom spoljašnjom fiksacijom skočnog zgloba po Mitkoviću pruža optimalne biomehaničke uslove za zarastanje i najtežih preloma i može se koristiti za ovaj tip preloma.

## POSSIBILITY OF TREATING FRACTURES OF THE LOWER END OF THE TIBIA WITH AN EXTERNAL FIXATOR

Authors: ŽELIMIR TODOROVIĆ, Danijela Vićentijević

e-mail: zelimir.todorovic@gmail.com

Mentor: Assist. Prof. Aleksandar Božović

Department of Surgery

Faculty of Medicine, University of Pristina, Kosovska Mitrovica

**Introduction:** The paper presents the possibility of treating a fracture of the distal end of the tibia with an external fixator in patients who underwent surgery at the KBC Kosovska Mitrovica by the method of dynamic external fixation according to Mitkovic. The advantages of this type of treatment are the possibility of percutaneous correction of fractures with minimal auxiliary osteosynthesis and the possibility of further preservation of the soft tissue covering the ankle and foot.

**Aim:** To show the possibility of treating the lower end of the tibia with an external fixator.

**Material and Methods:** The paper presents the results of a treatment with dynamic external fixation of the ankle according to Mitkovic. The study included 25 patients who were operated on at the KBC Kosovska Mitrovica in the period from 2010 to 2019. In the analyzed group, males were more numerous (77%), most often between 30 and 40 years. Student's t-test was used for statistical data analysis.

**Results:** Closed fractures were present in 75% of the cases and they predominantly occurred due to strong force, most often a fall from height. The distribution of fracture types was Type A 5, Type B 4 and Type C 16. The analysis of functional fracture results according to Ovadia-Beals was anatomical <8, excellent 8-11, satisfactory 12-15, poor > 15. There was no statistically significant difference between the X-ray parameters of the preoperative and postoperative series (Student's t-test  $t = 1.693$   $p < 0.05$ ). The distribution of functional results made on the basis of AOFAS scores were: excellent 57.2%, good 20%, satisfactory 11.4%, poor 11.4%.

**Conclusion:** The stability of the fragment obtained by a dynamic external fixation of the ankle according to Mitkovic provides optimal biomechanical conditions for healing of even the most severe fractures and can be used for this type of fracture.

**Keywords:** fractures; lower extremity; tibia; external fixation

**MOGUĆNOSTI LEČENJA PRELOMA DIJAFIZE FEMURA METODAMA ŠKOLE MITKOVIĆ**

Autori: STEFAN DAŠIĆ, Aleksandra Dašić, Slađan Trajković

e-mail: stefandaic@rocketmail.com

Mentor: Doc. dr sc. med. Božović Aleksandar

Klinički centar Kosovska Mitrovica

Medicinski fakultet Univerziteta u Prištini sa privremenim sedištem u Kosovskoj Mitrovici

**Uvod:** Kod lečenja preloma dijafize femura, važno je određivanje optimalnog vremena operacije i izbora pravog implantata. Cilj rada: Prikazati mogućnost lečenja preloma dijafize femura u odraslih metodama škole Mitković i naše lečenje ovim metodama. Analizirati da li se može SF zadržati na femuru do kraja lečenja.

**Materijali i metode:** U periodu od 2015. do 2019. godine, na 28 pacijenata analizirali smo upotrebu SF tip Mitković (I grupa – 14 pacijenata) i SF tip Mitković (II grupa – 14 pacijenata). Kod svih pacijenata jedne grupe, jedna metoda je bila primarna bez konverzije jedne metode u drugu. Indikacije za SF su (DCOS, otvoreni prelomi, teška kominucija...), dok su indikacije za UF (izolovani prelomi femura...).

**Rezultati rada:** Prelomi su najčešći u četvrtoj deceniji života, češće kod muškaraca (77%) nego kod žena (23%). Prelomima je dominirala kominucija fragmenata Winqvist III, IV i V. Vreme zarastanja u I grupi bilo je (nedelje) 26,13, II grupa 19,24 (prosečno vreme srastanja odgovara literaturi). Thoresen skor u grupi I 3,81, a u II grupi 4,72. Komplikacije su češće u II grupi, gde vidamo osteitis (6,8%), usporeno zarastanje (3%), infekciju okoline klinova (7%), zarastanje u lošoj poziciji (3,5%), dok u II grupi samo usporeno zarastanje (3%). U obe grupe nije bilo tromboembolijskih stanja.

**Zaključak:** Uz detaljnu evaluaciju i strogo definisane indikacije, spoljašnji fiksator tip Mitković, škole osteosinteze Mitković, može se uspešno, uz odlične rezultate, koristiti kao definitivna metoda lečenja dijafiznih preloma odraslog femura.

**Ključne reči:** Prelomi; dijafiza; femur; Mitković.

## POSSIBILITIES OF TREATMENT OF FEMORAL DIAPHYSIS FRACTURE BY MITKOVIC SCHOOL METHODS

Authors: STEFAN DAŠIĆ, Aleksandra Dašić, Slađan Trajković  
e-mail: stefandaic@rocketmail.com  
Mentor: Assist. Prof. Aleksandar Božović  
Clinical Center Kosovska Mitrovica  
Faculty of Medicine, University of Pristina

**Introduction:** In the treatment of femoral diaphysis, it is important to determine the optimum time for surgery and the choice of the right implant.

**Aim:** To demonstrate the possibility of treating femoral diaphyseal fracture in adults using the methods of Mitkovic School and our treatment with these methods. To analyze whether SF can be retained on the femur until the end of treatment.

**Material and Methods:** From 2015 to 2019, we analyzed the use of SF type Mitkovic (group I – 14 patients) and SIF type Mitkovic (group II – 14 patients) on 28 patients. In all patients of one group, one method was primary without conversion of one method to another. Indications for SF are DCOS, open fractures, and difficult comminution, while indications for UF are isolated femur fractures.

**Results:** Fractures are most common in the fourth decade of life, more common in men (77%) than women (23%). The fractures were dominated by the comminution of the fragments of Winquist III, IV and V. The healing time in group I was (weeks) 26.13, group II 19.24 (average healing time corresponds to the literature). The Thoresen score in group I was 3.81 and in group II it was 4.72. Complications are more common in group II, where we see osteitis (6.8%), slow healing (3%), wedge infection (7%), and poor healing (3.5%), while group II showed only slow healing (3%). There were no thromboembolic conditions in either group.

**Conclusion:** With a thorough evaluation and well-defined indications, the external fixator type Mitkovic, of the Mitković School of Osteosynthesis, can be successfully used with excellent results as a definitive method of treating diaphysis fractures of the adult femur.

**Keywords:** fractures; diaphysis; femur; Mitkovic



## MORFOLOŠKE PROMENE NA ZIDU AORTE KOD PACIJENATA OPERISANIH U INSTITUTU ZA KARDIOVASKULARNE BOLESTI VOJVODINE

Autori: STEFAN JANIČIĆ, ZORICA DELIĆ

e-mail: stefan.janicic@gmail.com

Mentor: Doc. dr Golub Samardžija

Institut za kardiovaskularne bolesti Vojvodine

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

**Uvod:** Aorta je najveći arterijski krvni sud, a bolesti aorte čine značajan udeo u oboljenjima kardiovaskularnog sistema. Najčešće patohistološke lezije zida aorte su: ateroskleroza, disekcija, aortitisi i mukoidna degeneracija.

**Cilj rada:** Cilj našeg rada je bio da ispitamo epidemiološke karakteristike, ličnu i porodičnu anamnezu, komorbiditete, simptomatologiju i morfološke promene zida aorte kod pacijenata podvrgnutih operativnom lečenju.

**Materijal i metode:** Istraživanje je obuhvatalo 92 pacijenta hospitalizovana i operativno lečena na Institutu za kardiovaskularne bolesti Vojvodine. Pacijentima je izvršena operacija na grudnoj aorti i hirurški reseciran uzorak je poslat na patohistološku analizu. Za svakog pacijenta su evidentirani demografski i kliničko-morfološki podaci od interesa za istraživanje. Prikupljeni podaci su statistički obrađeni.

**Rezultati:** 59,78% pacijenata je bilo muškog, a 40,22% ženskog pola. Analizom starosne strukture, 41,30% ispitanika je imalo između 60 i 69 godina, uz postojanje statistički značajne razlike ( $p < 0,05$ ). Najčešća patološka lezija kod muškog pola bila je ateroskleroza, a kod ženskog pola disekcija zida aorte, sa postojanjem visoko statistički značajne razlike ( $p < 0,01$ ). Od komorbiditeta, najčešće se javljala hipertenzija (75% ispitanika), a pušenje je bilo najčešći faktor rizika (31,5%). Najčešće evidentiran simptom u istraživanju bio je bol u grudima, sa postojanjem statistički značajne razlike u javljanju među lezijama ( $p < 0,05$ ).

**Zaključak:** Oboljenja aorte su nešto češća kod osoba muškog pola, a zbog svoje velike učestalosti u našoj populaciji, imaju veliki epidemiološki značaj. Udružena su sa komorbiditetima, faktorima rizika i nespecifičnom simptomatologijom, danas se relativno uspešno operativno leče, ali letalan ishod je i dalje česta pojava.

**Ključne reči:** Aorta; ateroskleroza; disekcija; komorbiditeti; pušenje

## MORPHOLOGICAL CHANGES ON THE AORTA WALL IN PATIENTS OPERATED IN THE INSTITUTE FOR CARDIOVASCULAR DISEASES OF VOJVODINA

Authors: STEFAN JANIČIĆ, Zorica Delić  
e-mail: stefan.janicic@gmail.com  
Mentor: Assist. Prof. Golub Samardžija  
Institute for Cardiovascular Diseases of Vojvodina  
Faculty of Medicine, University of Novi Sad

**Introduction:** The aorta is the largest arterial blood vessel, with aortic diseases accounting for a significant proportion of cardiovascular diseases. The most common pathohistological lesions of the aortic wall are: atherosclerosis, dissection, aortitis, and mucoid degeneration.

**Aim:** The aim of our paper was to examine the epidemiological characteristics, personal and family history, comorbidities, symptomatology and morphological changes of the aortic wall in patients undergoing surgical treatment.

**Material and Methods:** The study included 92 patients hospitalized and surgically treated at the Institute of Cardiovascular Diseases of Vojvodina. The patients underwent surgery on the thoracic aorta and a surgically resected specimen was sent for histopathological analysis. The demographic and clinical-morphological data of interest for the study were recorded for each patient and the data were statistically processed.

**Results:** 59.78% of the patients were male and 40.22% were female. It was found that 41.30% of patients were aged between 60 and 69 ( $p < 0.05$ ). The most common pathological lesion in males was atherosclerosis, and in females dissections of the aortic wall, with a statistically significant difference ( $p < 0.01$ ). Of the comorbidities, hypertension (75% of subjects) occurred most frequently, and smoking was the most common risk factor (31.5%). The most commonly reported symptom in the study was chest pain, with a statistically significant difference in the incidence of lesions ( $p < 0.05$ ).

**Conclusion:** Aortic diseases are somewhat more common in men, and because of their high incidence in our population, they are of great epidemiological significance. Associated with comorbidities, risk factors and nonspecific symptomatology, they are now relatively successfully treated surgically, but lethal outcome is still common.

**Keywords:** aorta; atherosclerosis; dissection; comorbidities; smoking

**PRILAGOĐAVANJE DOZE PROPRANOLOLA:  
POREĐENJE RAZLIČITIH METODA PODJELE TABLETA**

Autori: BOŽANA JEVĐENIĆ, Irma Mureškić, Kanita Muhamedagić, Anđelka Račić, Biljana Gatarić  
e-mail: jevdjeniceva.b@gmail.com  
Mentor: Viši asistent, Nataša Bubić Pajić, dr sc.  
Katedra za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju  
Medicinski fakultet Univerziteta u Banjoj Luci

**Uvod:** Propranolol je beta blokator koji se koristi u terapiji kardiovaskularnih oboljenja, infantilnog hemanjioma, tireotoksikoze, portalne hipertenzije, esencijalnog tremora i anksioznih poremećaja. Usljed nedostatka farmaceutskih oblika sa odgovarajućim dozama za pedijatrijsku populaciju na tržištu BiH, česta praksa je dijeljenje tableta ili izrada praškova za oralnu primjenu iz tableta, koje predstavljaju jedini registrovani farmaceutski oblik propranolola. Oficijalna literatura navodi ispitivanja za procjenu parametara koji mogu uticati na ujednačenost pojedinačnih doza.

**Cilj rada:** Cilj studije je poređenje različitih metoda manipulacije tabletama propranolola radi odabira optimalnog pristupa za prilagođavanje doze lijeka i utvrđivanja uticaja dijeljenja tableta na variranje / gubitak mase, ujednačenost sadržaja i brzinu rastvaranja ljekovite supstance.

**Materijal i metode:** Neobložene tablete propranolola (40 mg) su dijeljene na četvrtine različitim metodama (sjekačem, nožem i rukom), a korišćene su i za izradu podijeljenog praška za oralnu primjenu. Dobijene četvrtine tableta, izrađeni podijeljeni prašak, kao i cijele tablete su podvrgnuti odgovarajućim ispitivanjima za podijeljene tablete, testovima variranja mase i ujednačenosti sadržaja (Ph. Eur. 9.0), gubitka mase (FDA) i brzinu rastvaranja ljekovite supstance iz farmaceutskog oblika (USP42-NF37). Sadržaj propranolola je određivan primjenom UV-spektrofotometrijske metode. Profili brzine rastvaranja propranolola su poređeni izračunavanjem faktora sličnosti ( $f_2$ ).

**Rezultati:** Ručno podijeljene tablete ne ispunjavaju kriterijume Ph. Eur. testa za podijeljene tablete niti zahtjeve za ujednačenost sadržaja, za razliku od tableta podijeljenih drugim metodama. Gubitak mase je najveći pri dijeljenju tableta primjenom sjekača, dok kod podjele nožem i rukom ovaj parametar odgovara zahtjevima. Cijele tablete, oralni prašak i četvrtine podijeljene nožem odgovaraju zahtjevima svih ispitivanja. Poređenjem profila oslobađanja, utvrđena je sličnost oralnog praška izrađenog iz tableta i četvrtina podijeljenih sjekačem u odnosu na cijele tablete.

**Zaključak:** Dijeljenje tableta značajno utiče na ujednačenost pojedinačnih doza, što se odražava na terapijske efekte. Oralni praškovi izrađeni iz tableta su zadovoljili zahtjeve svih ispitivanja, te se preporučuje njihova izrada kao način prilagođavanja doze propranolola u pedijatrijskoj populaciji.

**Ključne riječi:** Propranolol; pedijatrijska populacija; dijeljenje tableta; oralni praškovi; dissolution test

## DOSE ADJUSTMENT FOR PROPRANOLOL: COMPARISON OF DIFFERENT METHODS FOR TABLET SPLITTING

Authors: BOŽANA JEVĐENIĆ, Irma Mureškić, Kanita Muhamedagić, Anđelka Račić, Biljana Gatarić  
e-mail: jevdjeniceva.b@gmail.com

Mentor: senior TA Nataša Bubić Pajić

Department of Pharmaceutical Technology and Cosmetology

Faculty of Medicine, University of Banja Luka

**Introduction:** Propranolol is a beta-blocker used for treatment of cardiovascular diseases, infantile hemangioma, thyrotoxicosis, portal hypertension, essential tremor and anxiety disorders. Due to a lack of dosage forms containing adequate doses for children on the market of Bosnia and Herzegovina, common practice includes tablet splitting or preparing oral powders from tablets, as the only marketed dosage form of propranolol. Official literature describes the tests for assessment of parameters affecting the dose uniformity.

**Aim:** The aim of this study was to compare different tablet manipulation methods in order to choose an optimal approach for dose adjustment and determine the effect of tablet splitting on mass variation/loss, content uniformity and dissolution properties of propranolol.

**Material and Methods:** Uncoated tablets of propranolol (40 mg) were split in quarters using different methods (tablet-splitter, knife, by hand), and they were also used to prepare the oral powder. The obtained quarters, oral powder and whole tablets were tested for subdivision, mass variation and content uniformity (Ph. Eur. 9.0), weight loss (FDA) and the dissolution test (USP42-NF37). The amount of propranolol was measured spectroscopically. The dissolution profiles of propranolol were compared using the similarity factor ( $f_2$ ).

**Results:** Hand-scored tablets did not meet the criteria of Ph. Eur. tests for subdivided scored tablets or the content uniformity, compared to other two methods. Weight loss was the highest for tablets obtained by a tablet-splitter, while tablets scored by other methods meet the requirements. The whole tablets, oral powder and tablets scored by knife fulfilled all the requirements. The dissolution profiles of powders for oral use and the tablets split by a tablet-splitter were similar with the whole tablet profiles.

**Conclusion:** Tablet-splitting significantly affects the uniformity of doses, thus influencing the drug effect. Oral powders comply with all of the tests, so their use is recommended as a method of dose adjusting for propranolol in the pediatric population.

**Keywords:** propranolol; pediatric population; tablet splitting; oral powders; dissolution test

## PROCENA RIZIKA ZA NASTANAK VELIKIH PRELOMA I PRELOMA KUKA MEĐU PACIJENTKINJAMA KOJE KORISTE GLUKOKORTIKOIDNU TERAPIJU

Autor: IVANA MINAKOVIĆ

e-mail: ivana.minakovic@uns.ac.rs

Mentor: Doc. dr Jelena Zvekić Svorcan

Specijalna bolnica za reumatske bolesti Novi Sad

Medicinski fakultet Univerziteta u Novom Sadu

**Uvod:** Gubitak koštane mase i povećanje rizika za nastanak fraktura nastaju ubrzo nakon započinjanja terapije glukokortikoidima.

**Cilj rada:** Procena rizika za nastanak velikih osteoporotskih preloma i preloma kuka među pacijentkinjama koje koriste glukokortikoidnu terapiju.

**Materijal i metode:** Istraživanje je sprovedeno u Specijalnoj bolnici za reumatske bolesti, Novi Sad, Srbija, a uključivalo je 165 žena u postmenopauzi, starosti  $\geq 50$  godina, prosečnog ITM 27,14. Za popunjavanje FRAX algoritma za srpsku populaciju, korišćen je elektronski karton, dok je mineralna koštana gustina merena DXA metodom. Eksperimentalnu grupu su činile pacijentkinje koje su koristile glukokortikoide ekvivalente dozi prednizolona  $\geq 7,5$ mg dnevno  $\geq 3$  meseca, dok su kontrolnu grupu činile ispitanice koje nisu koristile glukokortikoide. Pacijentkinje nisu koristile hormonsku supstitucionu terapiju.

**Rezultati:** Poređenjem dve grupe uočeno je postojanje statistički značajne razlike između FRAX skora za kuk pacijentkinja koje su koristile i pacijentkinja koje nisu koristile glukokortikoidnu terapiju ( $p=0,000$ ). Takođe, ispitanice koje su koristile glukokortikoidnu terapiju su imale statistički značajno više FRAX skorove za velike osteoporotske prelome u odnosu na ispitanice koje nisu koristile glukokortikoidnu terapiju ( $p=0,000$ ). Visok desetogodišnji rizik za nastanak velikog osteoporotskog preloma imalo je 17,9% ispitanica u prvoj grupi, dok je visok desetogodišnji rizik u drugoj grupi imalo 1,8% ispitanica. Razlika u distribuciji visokog i niskog rizika između grupa je bila statistički značajna kako za predikciju preloma kuka, tako i za predikciju velikih osteoporotskih preloma ( $p=0,000$ ).

**Zaključak:** Korišćenje FRAX algoritma omogućava brzu identifikaciju pacijenata sa povećanim rizikom za nastanak velikih osteoporotskih preloma i preloma kuka, kao i procenu stepena rizika, a sve u cilju pravovremenog započinjanja tretmana i prevencije komplikacija.

**Ključne reči:** Osteoporoza; glukokortikoidi; FRAX; procena rizika

## RISK ASSESSMENT FOR MAJOR OSTEOPOROTIC FRACTURES AND HIP FRACTURES AMONG PATIENTS WHO USE GLUCOCORTICOID THERAPY

Author: IVANA MINAKOVIĆ

e-mail: ivana.minakovic@uns.ac.rs

Mentor: Assist. Prof. Jelena Zvekić-Svorcan

Special Hospital for Rheumatic Diseases Novi Sad

Faculty of Medicine, University of Novi Sad

**Introduction:** Bone loss and an increased risk of fractures occur soon after the initiation of glucocorticoid therapy.

**Aim:** Risk assessment for major osteoporotic and hip fractures among patients using glucocorticoid therapy.

**Material and Methods:** The research was conducted at the Special Hospital for Rheumatic Diseases Novi Sad, Serbia, and included 165 postmenopausal women aged  $\geq 50$  years, with an average BMI of 27.14. Data were acquired from patients' medical records and used to complete the FRAX algorithm for the Serbian population, while bone mineral density was measured by the DXA method. The experimental group consisted of patients who had used glucocorticoids equivalent to the prednisolone dose of  $\geq 7.5$  mg per day  $\geq 3$  months, while the control group consisted of patients who did not use glucocorticoids. Respondents did not use hormone replacement therapy.

**Results:** A statistically significant difference was found between FRAX score for hips of the patients who used glucocorticoid therapy and the patients who did not use it ( $p = 0.000$ ). Likewise, respondents who used glucocorticoid therapy had statistically significantly higher FRAX scores for major osteoporotic fractures compared to respondents who did not use corticosteroid therapy ( $p = 0.000$ ). 17.9% of respondents in the first group had a high ten-year risk of developing a major osteoporotic fracture, while 1.8% of respondents had a high ten-year risk in the second group. The difference in the distribution of high and low risk between the groups was statistically significant both for the prediction of hip fractures and for the prediction of major osteoporotic fractures ( $p = 0.000$ ).

**Conclusion:** The use of the FRAX algorithm allows a rapid identification of patients at increased risk of major osteoporotic fractures and hip fractures, as well as an assessment of the degree of risk, all with the aim of a timely initiation of treatment and prevention of complications.

**Keywords:** osteoporosis; glucocorticoids; FRAX; risk assessment

## UTICAJ POLA NA FARMAKOKINETIČKE PARAMETRE ITRAKONAZOLA KOD ZDRAVIH DOBROVOLJACA

Autori: TIJANA STANOJKOVIĆ, Milijana Miljković, Nemanja Rančić

e-mail: stanjkovictijana96@hotmail.com

Mentor: Prof. dr Viktorija Dragojević Simić

Medicinski fakultet Vojnomedicinske akademije Univerziteta odbrane Beograd

**Uvod:** Itrakonazol (ITZ) je antimikotik iz grupe triazola. Nakon peroralne primene, nastajanje velikog broja metabolita, uključujući najznačajniji, hidroksi-itakonazol (HITZ), odvija se uz pomoć citohrom P450 izoforme CYP3A4. Pri metabolizmu ITZ i nastanku njegovih metabolita, zapažaju se znatne polne različitosti.

**Cilj rada:** Ispitati uticaj polne različitosti na farmakokinetičke (FK) parametre ITZ i HITZ kada se lek primenjuje u obliku kapsula za per os primenu kod zdravih dobrovoljaca na pun želudac.

**Materijal i metode:** Sprovedena je FK analiza nakon primene ITZ u jednoj dozi od 100 mg kod 32 žene i 44 muškarca koji su zadovoljili inkluzione kriterijume. Uzorci krvi su uzeti pre primene leka, kao i u odgovarajućim vremenskim intervalima, do 72 sata nakon uzimanja leka. Koncentracije ITZ i HITZ su određivane primenom metode tačne hromatografije sa visokim pritiskom uz masenu detekciju, a njihovi FK parametri korišćenjem programa Kinetica verzija 5.0: maksimalna izmerena koncentracija ( $C_{max}$ ), površina ispod krive koncentracija – vreme od nultog vremena do uzimanja poslednjeg uzorka nakon 72 h ( $AUC_{0-t}$ ), površina ispod krive koncentracija – vreme sa ekstrapolacijom u beskonačnost ( $AUC_{0-\infty}$ ) i vreme za koje je postignuta  $C_{max}$  u plazmi ( $T_{max}$ ).

**Rezultati:** Iako nije postojala statistički značajna razlika u vrednostima medijane za  $C_{max}$  ITZ i HITZ u plazmi, one su za 26% bile manje u žena nego u muškaraca. Vrednost medijane za  $AUC_{0-t}$  za HITZ kod muškaraca je bila 982,73 ng/ml\*h, a za žene 774,15 ng/ml\*h ( $p=0,002$ ). Medijana za  $AUC_{0-\infty}$  za metabolit je bila 1111,25 ng/ml\*h u muškaraca, a u žena 774,15 ng/ml\*h ( $p=0,001$ ). Nije postojala značajna razlika  $T_{max}$  između ITZ i HITZ među polovima.

**Zaključak:** Žene su u manjem stepenu izložene aktivnom metabolitu leka nego muškarci, moguće bar delom kao rezultat veće ekspresije i/ili aktivnosti izoforme CYP3A4 kod njih, što bi bilo neophodno potvrditi farmakogenomskim analizama.

**Ključne reči:** Itrakonazol; hidroksi-itakonazol; farmakokinetika; pol.



## INFLUENCE OF GENDER ON PHARMACOKINETIC PARAMETERS OF ITRACONAZOLE IN HEALTHY VOLUNTEERS

Authors: TIJANA STANOJKOVIĆ, Milijana Miljković, Nemanja Rančić

e-mail: stanojkovictijana96@hotmail.com

Mentor: Full Prof. Viktorija Dragojević-Simić

Faculty of Medicine

Military Medical Academy, University of Defense Belgrade

**Introduction:** Itraconazole (ITZ) is an antifungal drug. After oral administration, the production of a number of metabolites, including the most important one, hydroxy-itraconazole (HITZ), is carried out by the cytochrome P450 isoform CYP3A4. Significant gender differences are observed in the metabolism of ITZ and the formation of its metabolites.

**Aim:** To investigate the effect of gender differences on pharmacokinetic (FK) parameters of ITZ when capsules for per os application are administered to healthy volunteers on a full stomach.

**Material and Methods:** An analysis was performed after the administration of ITZ in a single dose of 100 mg to 32 women and 44 men who met the inclusion criteria. Blood samples were taken before drug administration and at appropriate time intervals up to 72 hours after taking the drug. The ITZ and HITZ concentrations were determined using a high pressure liquid chromatography methods with mass detection and their FK parameters using the Kinetica version 5.0 program: C<sub>max</sub>-maximum measured concentration, AUC<sub>0-t</sub>-area under the concentration-time curve from zero time to the last sample after 72h, AUC<sub>0-∞</sub>-the area under the concentration-time curve with extrapolation to infinity and T<sub>max</sub>-the time at which plasma C<sub>max</sub> is reached.

**Results:** Although there was no statistically significant difference in the median values for C<sub>max</sub> ITZ and HITZ in plasma, they were 26% smaller in women than in men. The median AUC<sub>0-t</sub> value for HITZ in men was 982.73 ng/ml\* h, and in women 774.15 ng/ml\*h (p=0.002). The median AUC<sub>0-∞</sub> for the metabolite was 1111.25 ng/ml\*h in men and 774.15 ng/ml\*h in women (p=0.001). There was no significant difference T<sub>max</sub> between ITZ and HITZ between the sexes.

**Conclusion:** Women are less exposed to the active metabolite of the drug than men, partly as a result of higher expression and/or CYP3A4 isoform activity, which would need to be confirmed by pharmacogenomic analyses.

**Keywords:** itraconazole; hydroxy-itraconazole; pharmacokinetics; gender

**PRIMJENA VESTIBULARNE I STANDARDNE TEHNIKE LOKALNE ANESTEZIJE  
PRILIKOM EKSTRAKCIJE ZUBA**

Autor: NIKOLINA POPADIĆ

e-mail: popadicnikolina60@gmail.com

Mentor: Prof. dr Slavoljub Tomić

Katedra za oralnu hirurgiju

Medicinski fakultet Foča Univerziteta u Istočnom Sarajevu

**Uvod:** Vađenje zuba je bezbolno odstranjenje krunice i korijena zuba, uz istovremenu korekciju mekog i koštanog tkiva. Da bi vađenje zuba trajalo kraće i proteklo bez komplikacija, potrebno je obezbijediti normalne uslove za rad. Lokalna anestezija je omogućila da vremenom stomatološka intervencija počne da predstavlja bezbolno i komforno iskustvo za pacijenta.

**Cilj rada:** Ispitivanje bola vađenja zuba vestibularnom tehnikom i standardnom tehnikom anestezije.

**Materijal i metode:** MM – ispitivanje je uključilo grupu od 30 pacijenata starosne dobi od 20 do 40 godina, koji su se zbog ekstrakcije zuba javili na Katedru za oralnu hirurgiju Medicinskog fakulteta Foča. Pacijenti su ispunili upitnik (VAS – kod aplikacije anestezije i vađenja zuba) i podijeljeni su u dvije grupe. U prvoj grupi su bili oni koji su primili anesteziju samo sa vestibularne strane, a u drugoj su ispitanici primili standardnu anesteziju. U studiji je korištena metoda standardne devijacije i standardne greške.

**Rezultati:** Rezultati pokazuju da bol pri aplikaciji i bol pri vađenju zuba vestibularnom tehnikom i tehnikom pleksus anestezije nema statistički značajnu razliku u istraživanju ( $P=0,130$ ). U nastavku istraživanja, na osnovu starosti ispitanika, utvrdili smo da nema statistički značajne razlike između muškaraca i žena ( $P=0,110$ ).

**Zaključak:** Na osnovu ovog istraživanja, da se zaključiti da nema statistički značajne razlike prilikom ispitivanja bola tokom vađenja zuba vestibularnom tehnikom i standardnom tehnikom.

**Ključne riječi:** Bol; anestezija; ekstrakcija.

## APPLICATION OF VESTIBULAR AND STANDARD TECHNIQUE OF LOCAL ANESTHESIA DURING DENTAL EXTRACTION

Author: NIKOLINA POPADIĆ  
e-mail: popadicnikolina60@gmail.com  
Mentor: Full Prof. Slavoljub Tomić  
Department of Oral Surgery  
Faculty of Medicine Foca, University of East Sarajevo

**Introduction:** Tooth extraction is a painless removal of the crown and root of the tooth with a simultaneous correction of soft and bone tissue. In order for a tooth extraction to last shorter and pass without complications, it is necessary to provide normal working conditions. Local anesthesia enabled dental interventions to become a painless and comfortable experience for the patient.

**Aim:** Examination of tooth extraction pain by the vestibular technique and the standard anesthesia technique.

**Material and Methods:** MM-examination included a group of 30 patients (aged 20 to 40) who came to the Department of Oral Surgery of the Medical Faculty of Foca in order to have a tooth removed. The patients completed a questionnaire (VAS – for anesthesia and tooth extraction). They were divided into two groups. Those who received anesthesia only on the vestibular side were in the first group, and those who received standard anesthesia in the second group. The standard deviation and standard error method was used in the study.

**Results:** The results show that pain during application and pain during tooth extraction with the vestibular technique and plexus anesthesia technique did not have a statistically significant difference in the study ( $P = 0.130$ ). In the rest of the research, on the basis of the age of the respondents we found that there was no statistically significant difference between men and women ( $P = 0.110$ ).

**Conclusion:** Based on this research it can be concluded that there is no statistically significant difference when examining the pain of tooth extraction with the vestibular technique and the standard technique.

**Keywords:** pain; anesthesia; extraction



CIP - Каталогизација у публикацији  
Народна и универзитетска библиотека  
Републике Српске, Бања Лука

61(082)

НАУЧНО-стручни скуп Студенти у сусрет науци - StES (13 ; Бања  
Лука ; 2020)

Medicinske i zdravstvene nauke : zbornik radova / 13. Naučno-  
stručni skup Studenti u susret nauci - StES 2020, Banja Luka 2020. =  
Medical and Health Sciences : proceedings / 13th scientific conference  
Students encountering science - StES 2019 ; [urednici Jelena Zrnić,  
Dajana Duka, Stefan Kremenović]. - [Banja Luka] : Univerzitet u Banjoj  
Luci : Studentski parlament Univerziteta u Banjoj Luci, 2020 (Banja  
Luka : Mikro print). - 126 стр. : илустр. ; 30 см. - (Medicinske i  
zdravstvene nauke, ISSN 2637-1952, ISSN 2637-191X)

Тираж 60. - Библиографија уз сваки рад. - Abstracts.

ISBN 978-99976-49-07-2

COBISS.RS-ID 129979137