

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ
УНИВЕРЗИТЕТА У КРАГУЈЕВЦУ



THE MEDICAL FACULTY
UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC

Упитник за процену мучнине после примене лекова и анализа фактора који доприносе настанку мучнине

Име и презиме: Анђелка Прокић

Звање: Магистар фармације

Адреса: Карађорђева 85, 14253 Осечина

Телефон: 065/34 51 352

Е-Mail: andjelkarokic001@gmail.com

Ментор: Проф. Др Слободан Јанковић

Звање: Редовни професор

Област: Фармакологија

САДРЖАЈ

1. УВОД.....	5
1.1. Порекло речи и дефиниција.....	5
1.2. Узроци мучнине и повраћања.....	6
1.2.1. Узроци мучнине и повраћања који воде порекло из гастроинтестиналног тракта.....	6
1.2.2. Узроци мучнине и повраћања који воде порекло из ван гастроинтестиналног тракта.....	6
1.3. Механизам настанка мучнине и повраћања.....	7
1.3.1. Рецептори у „центру за повраћање“.....	9
1.3.2. Активација „центра за повраћање“ и одговор.....	11
1.4. Мучнина после примене лекова.....	14
1.4.1. Хемотерапеутици.....	17
1.4.2. Опииоди.....	18
1.4.3. Препарати гвожђа.....	19
1.4.4. Еритромицин.....	20
1.5. Морбидитет и морталитет.....	22
1.5.1. Опииоди.....	22
1.5.2. Анестетици.....	22
1.5.3. Хемиотерапеутици.....	22
1.5.4. Остали лекови.....	23
1.6. Превенција.....	24
1.6.1. Опииоди.....	24
1.6.2. Анестетици.....	25
1.6.3. Хемиотерапеутици.....	27
1.7. Сидеропенијска анемија.....	29
1.7.1. Метаболизам гвожђа.....	29
1.7.2. Анемија узрокована дефицитом гвожђа.....	34
1.7.3. Узроци сидеропенијске анемије.....	34

1.7.4. Лабораторијска дијагноза сидеропенијске анемије.....	36
1.7.5. Препарати гвожђа у третману сидеропенијске анемије.....	38
1.7.6. Посебне мере предострожности и упозорења.....	41
1.7.7. Интеракције.....	41
1.7.8. Дозирање.....	42
1.7.9. Орални препарати гвожђа и ограничења.....	43
1.7.10. Парентерални препарати гвожђа и ограничења.....	44
1.7.11. Добробит суплементације гвожђа са другим микронутритијентима.....	46
1.8. Упитници као инструмент у клиничкој пракси.....	47
1.8.1. Психометријске особине упитника.....	50
1.8.1.1. Поузданост упитника.....	50
1.8.1.2. Пуноважност упитника.....	52
1.8.2. Факторска анализа упитника.....	53
1.9. Упитници за процену мучнине.....	57
1.9.1. Самостална пријава мучнине.....	57
1.9.2. Визуелно аналогна скала.....	58
1.9.3. <i>Rhodes Index of Nausea and Vomiting</i>	58
1.9.4. <i>Melzack et al Nausea Questionnaire</i>	58
1.9.5. <i>Muth et al Nausea Profile</i>	59
1.9.6. <i>Morrow's Assesment of Nausea and Emesis (MANE)</i>	59
1.9.7. <i>PROMIS</i> скала.....	60
1.10. Фактори ризика за настанак мучнине после примене лекова.....	62
1.10. 1. Мучнина после оралне примене препарата гвожђа.....	62
2. ЦИЉЕВИ РАДА.....	65
3. ХИПОТЕЗЕ РАДА.....	65

4.МЕТОДОЛОГИЈА.....	66
<i>4.1.Превођење и транскултуролошка валидација PROMIS скале, дела који се односи гастринтестиналним симптомима из угла пацијента.....</i>	<i>66</i>
<i>4.2.Развој сопственог упитника за процену мучнине после примене лекова (DINS-Drug Induced Nausea Scale), утврђивање поузданости, валидација и факторска анализа.....</i>	<i>67</i>
4.2.1.Испитивање поузданости упитника.....	68
4.2.2.Испитивање пуноважности упитника.....	68
4.2.3.Факторска анализа упитника.....	69
4.2.4.Временска стабилност упитника.....	70
4.3.Фактори који доприносе настанку мучнине.....	70
4.3.1.Дизајн студије.....	70
4.3.2.Мерење мучнине изазване оралним препаратима гвожђа.....	70
4.3.3.Статистичка обрада података.....	71
4.4.Популација.....	72
5.РЕЗУЛТАТИ.....	73
<i>5.1.Развој сопственог упитника за процену мучнине после примене лекова (DINS-Drug Induced Nausea Scale), утврђивање поузданости, валидација, факторска анализа.....</i>	<i>73</i>
5.1.1.Тестирање поузданости упитника.....	73
5.1.2.Факторска анализа упитника.....	78
5.1.3.Пуноважност упитника.....	78
5.1.4.Временска стабилност упитника.....	86
5.2.Фактори који доприносе настанку мучнине после примене оралних препарата гвожђа.....	87
6.ДИСКУСИЈА.....	91
7.ЗАКЉУЧЦИ.....	97
8.ЛИТЕРАТУРА.....	99

1. УВОД

1.1. Порекло речи и дефиниције

Људи од давнина покушавају да дефинишу мучнину.

Реч наузеја или мучнина потиче од грчких речи *nausi* или *nautia* од *naus*, што значи брод. У латинском *nausea* или *nausia* објашњава осећање настало неправилним покретима тела, које се јавља током вожње бродом. У грчком језику термини који су се користили за мучнину изазвану другим узроцима били су форме глагола *asaο* што значи прејести се, згадити се. Речи изведене од глагола *eteo*, повраћати, користиле су се само за објашњење симптома повраћање, независно од мучнине. Термин *akraipalos* се користио за мучнину изазвану уношењем велике количине вина¹.

Гален је у II веку дао једну од првих дефиниција мучнине: „Кажемо да жива бића постају гадљива; то значи да стомак почиње да се празни кроз повраћање“. Погледи на мучнину су се са новим открићима у медицини мењали. Бориснон и Ванг су 1953. године предложили опис мучнине на следећи начин: „Мучнина представља свесност одређених субкортикалних аутономних процеса“. Фелдман, Самсон и Дорисио 1988. године описују мучнину као: „Субјективно осећање људи присутно у многим болестима и много чешће од гађења и повраћања“. Кирнанетал сматра да је мучнина „Висцерална сензација доживљена подједнако код здравих индивидуа, као и код пацијената“, док Квигли, Хаслер и Паркман 2001. године дају дефиницију мучнине: „Мучнина је сасвим субјективна и обично се описује као сензација која одмах претходи повраћању. Пацијенти кажу да се осећају као да ће повраћати или користе појмове „болесни стомак“, „нервозни стомак“ и сл.“ Најзад, 2009. године Национални институт за проучавање канцера даје дефиницију мучнине:

„Мучнина је непријатан осећај у пределу грла и/или желуца који може и не мора довести до повраћања“¹.

1.2. Узроци мучнине и повраћања

Мучнина и повраћање могу бити изазване узроцима који воде порекло из гастроинтестиналног тракта или ван њега.

1.2.1. Узроци мучнине и повраћања из гастроинтестиналног тракта могу бити:

Опструкциони и воде порекло из: једњака (малигнитет), желуца (стеноза пилоруса, гастрична опструкција), танког црева (адхезија, хернија) и дебелог црева (малигнитет, дивертикулитис); **Функционални** и воде порекло из: једњака (ахалазија, дисмотилитет једњака), желуца (гастропареза), танког црева (илеус), дебелог црева (Огилвијев синдром); **Инфламаторни** и воде порекло из: једњака (езофагитис-рефлукс, ингестија), желуца (гастритис), танког црева (ентеритис), јетре (хепатитис), панкреаса (панкреатитис).

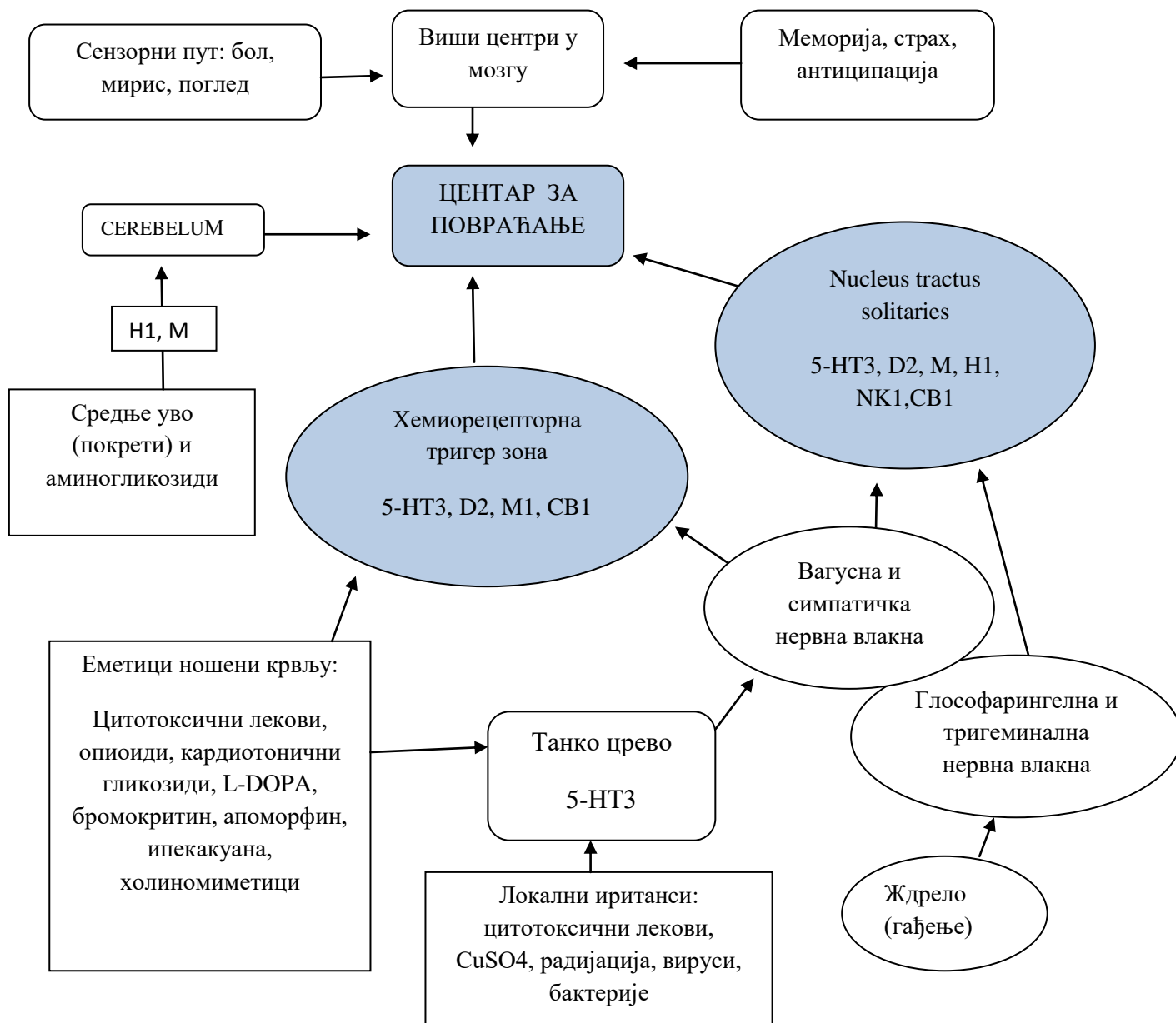
1.2.2. Узроци мучнине и повраћања ван гастроинтестиналног тракта могу бити:

Пореклом из **централног нервног система**: повишен интракранијални притисак (менингитис, енцефалитис, псевдотумор церебри, масивне лезије), вестибуларни апарат (лабиринтис, Мениерова болест), мигрене; **Токсично-метаболички**: метаболички (ацидоза, уремија), лекови (опиоди, хемотерапија, антибиотици-еритромицин, антиепилептици), токсини (алкохол, зависност од наркотика, прекид узимања дрога); **Системски**: сепса, болови (гонадална торзија, нефролитијаза), трудноћа (hyperemesis gravidarum, мучнина и повраћање у трудноћи)².

1.3.Механизам настанка мучнине и повраћања

Механизам настанка мучнине и повраћања је комплексан.

„Центар за повраћање“ се налази у продуженој моздини и састоји се од ретикуларне формације и *nucleus tractus solitaries*³. Ретикуларна формација је полисинаптички систем јер се везе између неурона саме мреже или са другим аферентним неуронима остварују преко великог броја синапси. У ретикуларној формацији су присутни спонтано активни неурони који образују центре одређених аутономних функција. Имунохемијске студије су показале да се у „центру за повраћање“ налазе допамински D2, хистамински H1, мускарински, никотински, серотонински 5HT-3, неурокинин-1 и опиоидни рецептори. Њиховом стимулацијом долази до мучнине и повраћања⁴.



Слика 1. Центар за повраћање и путеви активације

1.3.1.Рецептори у „центру за повраћање“

Допамински D2 рецептори су везани са G_i протеинску породицу, која доводи до инхибиције аденилат циклазе. Циклични аденозин монофосфат је нуклеотид синтетисан из АТРа унутар ћелије. Аденозин монофосфат (AMP) се континуирано ствара под утицајем ензима везаног за мембрану-аденилат циклазе. AMP се инактивира хидролизом под дејством фосфодиестеразе. Циклични аденозин монофосфат регулише многе аспекте ћелијске функције, укључујући ензиме укључене у енергетски метаболизам, деобу и диференцијацију ћелија, транспорт јона, јонске канале и контрактилне протеине у глатким мишићима. Циклични аденозин монофосфат ове ефекте постиже активацијом протеин киназе. Протеин киназе катализују фосфорилацију остатака серина и треонина и на тај начин регулишу функцију бројних ћелијских протеина. Фосфорилација може да активира или инхибира циљне ензиме или јонске канале³.

Никотински рецептори су пентамери. Они функционишу као јонки канали који се отварају лигандом. Постоји пет субјединица које формирају комплекс рецептор-канал, а означене су као: α (девет типова), β (четири типа), γ , δ и ϵ . Свака од пет субјединица садржи четири трансмембранска спирално увијена дела. Централну пору одређује по један од хеликса сваке субјединице. Постоје два везна места за ацетилхолин. Оба везна места морају бити заузета лигандом да би се канал отворио. Везна места се налазе између екстрацелуларног дела сваке α субјединице и њене околине³.

Постоји пет типова мускаринских рецептора и то су M1, M2, M3, M4 и M5. M1 и M5 рецептори се налазе у централном нервном систему. Активацијом рецептора долази до стимулације инозитол-фосфатног пута. Када се лиганд веже за рецептор активира се фосфолипаза Ц. Она доводи до цепања фосфатидилинозитола и бисфосфата и формирања

диацил глицерола. Диацил глицерол активира протеин киназу Ц и инозитол три фосфат. Инозитол три фосфат је медијатор растворљив у води који се ослобађа у цитоплазми. Он делује на специфични рецептор за инозитол три фосфат (лиганд зависни калцијумски канал на мембрани ендоплазматског ретикулума) и доводи до ослобађања интрацелуларног калцијума, који је одговоран за даље ефекте³.

5HT-3 серотонински рецептори су тип рецептора јонских канала, пропустљивих за натријумове, калијумове и калцијумове јоне. Активацијом ових рецептора долази до брзе деполаризације мембране и ослобађања серотонина, ацетилхолина, допамина, ГАВА-е и пептида⁵.

Хистамин делује на три типа рецептора. Хистамински Н1 рецептори су везани за G-протеине. Састоје се од једног полипептидног ланца који има до 2200 аминокиселина. Рецептори везани за G протеине садрже седам трансмембранских спирала, са екстрацелуларним N-терминалним делом и C-терминалним интрацелуларним делом. G протеини посредују између рецептора и ефекторских ензима или јонских канала. Слово G у називу потиче од тога што ступају у интеракцију са гванинским нуклеотидима у саставу GTP и GDP. G протеини се састоје из три субјединице, α , β , γ . Гванински нуклетиди везани су за α -субјединицу, која је ензимски активна и катализује конверзију GTPa у GDP, док β и γ субјединице остају заједно и формирају $\beta\gamma$ -комплекс. Све три субјединице су причвршћене за мембрану преко ланца масних киселина. Масне киселине се везују за G-протеин реакцијом познатом као пренилација. У стању мировања G-протеин егзистира као невезан $\alpha\beta\gamma$ -тример, а GDP је везан за α -субјединицу. Када се молекул агонисте веже за рецептор везан за G-протеине долази до конформационих промена, укључујући и цитоплазматски део рецептора. Долази до удруживања овог $\alpha\beta\gamma$ -тримера са рецептором

што изазива дисоцијацију GDP и он бива замењен GTP. G-протеински тример дисосује, ослобађајући α -GTP и $\beta\gamma$ субјединицу. Ово је активна форма G протеина. Она дифундује у мембрану и удружује се са различитим ензимима и јонским каналима, проузрокујући активацију или инактивацију. Процес се завршава хидролизом GTP у GDP под дејством GTPазне активности α -субјединице. α -GDP дисосује од ефектора и поново се спаја са $\beta\gamma$ -комплексом, затварајући круг. Молекулске варијације у оквиру G-протеинске фамилије проузрокују различите ћелијске одговоре. Познато је до данас двадесет подтипова α -субјединице, шест β -субјединице и дванаест γ -субјединице. Сматра се да специфичност зависи од α -субјединице. Ова специфичност је разлог за постојање три главне групе G-протеина: Gs, Gi и Gku³.

Лиганди за НК-1 рецептр су тахикини, супстанца Р и неурокинин А. Њиховим везивањем за НК-1 рецептор активира се инозитол-фосфатни пут⁶.

1.3.2. Активација „центра за повраћање“ и одговор

Центар за повраћање може бити активиран иритансима директно или индиректно примати сигнале из четири главне регије: гастроинтестиналног тракта, вестибуларног региона, хемиорецепторне тригер зоне (*area postrema*) и церебралног кортекса и таламуса¹. Сигнали из гастроинтестиналног тракта путују аферентним влакнима IX и X кранијалног нерва и у центру за повраћање активирају серотонинске 5-HT₃ рецепторе.

У вестибуларном систему налазе се хистамински H₁ и мускарински M₁ рецептори. Импулси преко вестибулокохлеарног нерва путују до центра за повраћање.

Хемиорецепторна тригер зона лежи између медуле и пода четврте мождане коморе. Ендотелијум капилара није чврсто спојен (или окружен глијалним ћелијама) у овој зони,

па је она лако пропустљива за иритансе (без обзира на њихову растворљивост и молекуларну величину). Активацијом опиоидних μ и κ рецептора, потом допаминских D2 и неурокинин NK-1 рецептора, хемиорецепторна тригер зона шаље сигнал у центар за повраћање.

Анксиозност и бол су сигнали из кортекса и таламуса који активирају центар за повраћање⁷.

Сви ови путеви се састају у НТС (*NTS-Nucleus Tractus Solitaries*) у možданом стаблу¹. Лезије у НТС (*NTS-Nucleus Tractus Solitaries*) потискују и укидају мучнину и повраћање изазване различитим механизмима. Постоји претпоставка да су различити механизми, који доводе до мучнине и повраћања у корелацији (нпр. особе које су осетљиве на болест војње често имају и постоперативну мучнину и повраћање)⁸. У подручју постреме постоји густа неуронска веза, као што је директна пројекција вагусних нервних влакана у пострему и реципрочна неуронска веза између постреме и НТС (*NTS-Nucleus Tractus Solitaries*)⁹. Постоје докази да је крвно-мождана баријера пропустљива у самој НТС (*NTS-Nucleus Tractus Solitaries*). Дендрити НТС (*NTS-Nucleus Tractus Solitaries*) који досежу у ареу постреме, као и информације из арее постреме чине да се функција НТС (*NTS-Nucleus Tractus Solitaries*) може модулирати системским факторима (нпр. хормони из црева). Апоморфин дат субкутано може изазвати мучнину током једног минута и повраћање за три минута, што говори да су обрада информација и одговор веома брзи. НТС (*NTS-Nucleus Tractus Solitaries*) је главни нуклеус где се еметички путеви спајају. Изводи се закључак да излазни путеви из НТС (*NTS-Nucleus Tractus Solitaries*) морају бити одговорни за директно или индиректно изазивање мучнине и повраћања. Питање које се овде само намеће је где се путеви за мучнину и повраћање одвајају? С обзиром да је за појаву

мучнине потребно и удружено ослобађање вазопресина у крв и рострална пројекција сигнала у више регионе у мозгу, вероватно је да се одвајање путева за мучнину и повраћање дешава у самом НТС (*NTS-Nucleus Tractus Solitaries*)¹.

Мучнина је свесно препознавање подсвесне ексцитације у области медуле, блиско удружене са деловима центра за повраћање. Мучнина може бити узрокована: иритативним импулсима из гастроинтестиналног тракта, импулсима који потичу из доњих можданих структура, повезаним са болешћу вожње и импулсима из церебралног кортекса. Повраћање се некада јавља без осећања мучнине, што указује да су само одређени делови центра за повраћање повезани са сензацијом мучнине^{10,11}. Повраћање је рефлекс којим се горње партије гастроинтестиналног тракта ослобађају свог садржаја у моменту када исти постају претерано иритирани, превише истегнути и надражени. Претерано истегнуто и надражено дванаестопалачно црево је јак стимулус који доводи до повраћања¹⁰.

Сензорни сигнали који изазивају повраћање су пореклом из ждрела, једњака, желуца и горњих делова танког црева. Сензорни сигнали се преносе вагусним и симпатичким нервним влакнима до једара у можданом стаблу, која заједно чине „центар за повраћање“.

Из центра за повраћање моторни импулси, који доводе до повраћања преносе се V, VII, IX, X и XII кранијалним нервним влакнима до горњих делова гастроинтестиналног тракта, вагусним и симпатичким нервним влакнима до нижих делова гастроинтестиналног тракта и спиналним неравним влакнима до дијафрагме и абдоминалне мускулатуре¹⁰.

Акт повраћања започиње мучнином¹². Мучнина (осећај узнемирености у желуцу) је потреба пражњења желуца, субјективно опажена као непријатна и узнемирујућа. Мучнина је праћена симптомима аутономног нервног система као што су хладно презнојавање,

саливација, тахикардија¹³. Тонус и перисталтика желуца се смањују, а тонус танког црева расте, па долази до напињања. Гркљан је затворен, док се покушава удах. У једњаку се ствара негативан притисак и садржај из желуца почиње да прелази у једњак. На крају, снажна тоничка контракција дијафрагме и абдоминалне мускулатуре потискује желудачни садржај кроз једњак, напоље, кроз уста¹².

1.4. Мучнина после примене лекова

Лекови изазивају мучнину и повраћање у различитој мери. У табели 1 приказане су инциденце за мучнину и повраћање за различите групе лекова, са степеном доказа А (Постоје докази о узрочности из једне или више рандомизираних, контролираних клиничких студија).

Табела 1. Инциденца мучнине и повраћа за различите групе лекова са степеном доказа типа А. У табели су коришћене скраћенице: М-мучнина; П-повраћање

ЛЕК	ИНЦИДЕНЦА
ОПИОИДИ	
Алфентанил ¹³	М=19% П=9%
Бупренорфин ¹⁴	П=20%
Буторфанол ^{15,}	П=14% М/П=13%
Кодеин ^{16,17}	М=41% П=24% М/П=44%
Диаморфин ¹⁴	П=12%
Дихидрокодеин ¹⁸	М=15-27% П=10-12%
Фентанил ^{13,19}	М=19-32% П=10-20%
Хидрокодон ¹⁶	М=29% П=10%

Морфин ²⁰	М=20-52% П=15-36%
Налбуфин ²¹	М=4% П=4%
Оксикодон ²⁰	М=30% П=12%
Оксиморфон ²²	М=39% П=24%
Пиритамид ²³	М=30% П=19%
Пропоксифен ¹⁷	М/П=38%
Ремифентанил ¹⁹	М=20% П=8%
Суфентанил ¹³	М=19% П=7%
Трамадол ^{16,17}	М=39% П=16% М/П=39%
ИНХАЛАЦИОНИ АНЕСТЕТИЦИ	
Десфлуран ²⁴	М/П=11%
Енфлуран ²⁵	П=41%
Халотан ²⁵	П=46%
Изофлуран ²⁵	П=36%
Азот оксид ²⁶	М=44% П=15%
Севофлуран ²⁷	М=32% П=17%
АНЕСТЕТИЦИ	
Етоmidат ²⁸	П=13%
Кетамин ^{29,30}	М=22% П=18%
Пропофол ²⁷	М=6% П=0-3%
Тиопентал ³¹	М=35% П=25%
НЕУРОМУСКУЛАРНИ БЛОКАТОРИ	
Панкуронијум ³²	М=17% П=9%

Рокуронијум ³²	М=9% П=9%
ЦИТОСТАТИЦИ	
Кармустин ³³	М=76% П=32% М/П=28%
Цисплатин ³⁴	П=87-100%
Циклофосфамид ³⁵	М=92% П=92% М/П=89-100%
Циклофосфамид орално ³⁶	М=40% П=18-20%
Цитарабин ³⁷	М=75% М/П=64-100%
Дакарбазин ³⁸	П=49% М/П=14%
Доксорубицин ³⁹	М/П=32-95% П=71%
Даунорубицин ⁴⁰	М=55% П=45%
Ифосфамид ⁴¹	М/П=50-100%
Ломустин ⁴²	П=31% М/П=38%
Митоксантрон ⁴³	М/П=48%
Прокарбазин ⁴²	М=34% П=27-32%
АНТИИНФЕКТИВНИ ЛЕКОВИ	
Абакавир ⁴⁴	М/П=53%
Еритромицин ⁴⁵	М/П=53%
Метронидазол ⁴⁶	М=27-56% П=22-23%
Сулфаметоксазол-триметоприм ⁴⁷	М=7-58% П=5-25%
Тигациклин ⁴⁸	М=25-31% П=12-26%
Импенем-циластатин ⁴⁹	М=25% П=19%
Ритонавир ⁵⁰	М=30% П=15%
СУПЛЕМЕНТИ ГВОЖЂА	

Гвожђе глуконат⁵¹

М/П=13-36%

Гвожђе сулфат⁵²

М=14-18% П=10-21%

1.4.1. Хемиотерапеутици

Мучнина и повраћање код примене цитостатика могу се јавити пре примене лека (антиципаторног су карактера), настају у року од 24 сата од пријема терапије (акутног су карактера) и настају после 24 сата од пријема терапије (одложеног су карактера)¹². Проспективна, мултицентрична, мултинационална студија спроведена је у 14 медицинских центара на пацијентима са канцером. Пацијенти су примали хемиотерапеутике са високим и са умереним еметогеним потенцијалом и водили дневник епизода мучнина и повраћања. Мучнина је имала јачи негативан утицај на пацијентов дневни живот од повраћања, показала је ова студија⁵³.

Изложеност хемиотерапеутицима доводи до оштећења у гастроинтестиналном тракту. Оштећења у гастроинтестиналном тракту су окидач за ослобађање неуротрансмитера који активирају хемиорецепторе на крају абдоминалног вагусног аферента. Моторна нервна влакна потом шаљу сензорни сигнал до задњег мозга, активирају неуроне расуте у медули облонгати и настају мучнина и повраћање⁵⁴.

Парентерално примењени цитостатици се деле у четири групе према способности да изазову мучнину и повраћање: цитостатици са високим еметогеним потенцијалом⁵⁵ (нпр. антрациклини, циклофосфамид⁵⁶) су они код којих 90% пацијената има мучнину и повраћање; цитостатици са умереним еметогеним потенцијалом, 30-90% пацијената има мучнину и повраћање; цитостатици са малим еметогеним потенцијалом 10-30% пацијената

има мучнину и повраћање и цитостатици са веома малим еметогеним потенцијалом, мање од 10% пацијената има мучнину и повраћање⁵⁵.

1.4.2.Опиоиди

Бол узрокован канцером може бити третиран фармаколошким и нефармаколошким методама. Опиоидни аналгетици су према водичу СЗО главна потпора оваквом болу. Класификују се према способности да контролошу бол од благог, благог до умереног и од умереног до јаког интензитета⁵⁷.

Већина опиоида мучнину изазива директном стимулацијом вестибуларног апарата (који се налази у коштаном лабиринту темпоралног режња). Вестибуларни систем потом шаље директан сигнал у центар за повраћање холинергичким путевима.

Опиоиди изазивају дистензију стомака, успоравају гастроинтестинално пражњење и констипацију. Ови ефекти могу стимулирати механо рецепторе. Код пацијената са терминалиним болестима, који примају опиоиде, стимулација висцералних механорецептора и хеморецептора је најчешћи узрок мучнине и повраћања.

Хемиорецепторна тригер зона може бити директно стимулирана многим токсинима, метаболитима и лековима укључујући и опиоиде.

Кортекс шаље импулсе у центар за повраћање путем неколико типова неурорецептора. Пацијенти могу запамтити непријатно осећање мучнине током примене опиоида, па када знају да ће поново примити опиоиде могу осетити снажну мучнину⁵⁸.

Опиоиди се успешно се користе у третману канцерогеног бола али узрокују бројне озбиљне нежељене ефекте као што су: седација, поспаност, хипералгезија, халуцинације,

миоклонус, респираторна депресија, констипација, емеза итд. Код 40 пацијената са различитом локацијом примарних тумора који су примљени на одељење палијативне неге, пријављени нежељени ефекти били су: 84% сува уста, 58% констипација, 56% анорексија, 50% надимање, 48% мучнина и 34% повраћање⁵⁹.

Мучнина је веома узнемиријући симптом код примене опиоида и јавља се самостално или у комбинацији са повраћањем. Трећина пацијената који примају морфин осећају мучнину, а инциденца је слична и за остале опиоиде. Око 60% пацијената са узнапредовалим канцером пријавило је мучнину⁶⁰. Опиоиди примењени у терапији бола код пацијената са малигним болестима, као нуспојаву изазивају мучнину код чак 48% пацијената. У третману бола немалигних пацијената, опиоиди изазивају мучнину код 27% пацијената. Опиоиди су једна од основних група лекова и у третману постоперативног бола. Могу бити примењени орално, трансдермално, парентерално, ректално. Нежељени ефекти су оно што и овде лимитира њихову употребу. Опиоидни аналгетици изазивају мучнину у 27% пацијената када се користе орално код постоперативног бола⁵⁹.

1.4.3. Препарати гвожђа

Стопа мучнине после орално примењених соли гвожђа износи 11%⁶¹. Само 20-30% орално примењених соли гвожђа, чак и у особа са сидеропенијском анемијом, се апсорбује. Остатак гвожђа пролази кроз лумен и узрокује оштећење цревне мукозе слободним радикалима и промену микрофлоре⁶². Када је трансферин (протеин који преноси гвожђе) засићен због наглог ослобађања великих количина гвожђа (из интравенских препарата или високих оралних доза гвожђа), гвожђе које није везано за трансферин бива преузето од стране ендокриних и срчаних ћелија на неконтролисан начин. Гвожђе у овим ћелијама учествује (катализује) у

реакцијама формирања реактивног кисеоника. Реактивни кисеоник доводи до липидне пероксидације, поремећаја мембране, ензимске инактивације, сулфхидрилне оксидације, ломљења ланца ДНК и на крају оштећење органа. Последица наведених процеса су системска нежељена дејства: хипотензија, мучнина, бол у стомаку и доњем делу леђа, периферни едем и метални укус у устима. Реактивни облици кисеоника изазивају локалну реакцију у цревима, па долази до повраћања, диспепсије, дијареје и горушице^{63,64}.

Систематски преглед, чија је тема била подношење различитих оралних суплемената гвожђа, укључио је 111 студија и 10,695 пацијената. Преглед је показао да гвожђе сулфат са мукопротеазама има најнижу инциденцу нежељених ефеката (4,1% за све нежељене ефекте, 3,7% за гастроинтестиналне нежељене ефекте) и коришћен је као референти суплемент у регресионом моделу. Стопа инциденце гастроинтестиналних нежељених дејстава у односу на референти суплемент био је 7% (OR=1,96) за гвожђе протеин сукцинат, 18,5% гвожђе глицин сулфат (OR=5,9), 29,9% гвожђе глуколат (OR=11,06), гвожђе сулфат без мукопротеаза 30,2% (OR=11,21) и гвожђе фумарат 43,3% (OR=19,87)⁶⁵.

1.4.4.Еритромицин

Еритромицин је макролидни антибиотик, који у својој структури има лактонски прстен за који је везан један или више деокси-шећера. Делује бактериостатски или бактерицидно, зависно од дозе. Сматра се да своје ефекте показује инхибирањем синтезе протеина у бактеријској ћелији везивањем за 50С подјединицу рибозома. Лек је избора за обољења проузрокована микоплазмама, хламидијама, а даје се и пацијентима алергичним на пеницилин у терапији пнеумококних и стрептококних инфекција, орално или парентрално⁶⁶. Иако спада у групу сигурних антибиотика јер је у клиничкој пракси показао ниску инциденцу озбиљних нежељених реакција. Гастроинтестинални нежељени ефекти су одговорни за високу стопу нетолеранције међу леченим пацијентима и уједно су

најчешће пријављивана нежељена дејства ове групе лекова⁶⁷. Еритромицин је агониста мотилинских рецептора. Еритромицин у ниским концентрацијама појачава гастрични мотилитет, док у високим концентрацијама појачано стимулише холинергичке функције и директно контрахује мишиће изазивајући мучнину контракцијом желудачног фундуса⁶⁸. Еритромицин је најпотентнији макролид у изазивању мучнине, повраћања и грчева у стомаку током оралне и интравенске примене. Гастроинтестинална интолеранција макролида код кларитромицина била је 12,6% док је иста у пацијената који су користили еритромицин била 22,9%⁶⁷.

У студији *A comparison of the gastrointestinal side effects of two forms of erythromycin* поређена су инциденца и озбиљност гастроинтестиналних нежељених дејства две формулације еритромицина-еритомицин честице у таблетама (*PIT-Particules In Tablet*) и еритромицин етилсукцинат. Еритромицин честице у таблетама је форма таблета са модификованим ослобађањем – постоји филм који штити еритромицин од инактивације жеудачном киселином, а лек се ослобађа у танком цреву. У студију су били укључени амбулатни пацијенти старији од 18 година. Пацијенти су добијали 333mg ПИТ(*PIT-Particules In Tablet*) три пута дневно и еритромицин етилсукцинат 400mg четири пута дневно. Пацијенти су питани за четири гастроинтестинална симптома: бол у стомаку, мучнина, повраћање и дијареја. Инциденца умерене до озбиљне мучнине била је 5% за ПИТ (*PIT-Particules In Tablet*) и 25% за форму еритромицин етилсукцинат таблета⁶⁹.

1.5. Морбидитет и морталитет

1.5.1.Опиоиди

Мучнина и повраћање које се јављају као последица коришћења било ког лека воде ка смањењу адхеренце. Последице смањене адхеренце код примене опиоида су неконтролисан бол и смањење пацијентовог квалитета живота. Мучнина и повраће могу смањити апетит што доводи до нутритивног дефицита и погоршања основне болести. Мучнина изазвана леком, у најтежим случајевима, доводи до дехидратације и електролитног дизбаланса⁷⁰.

1.5.2.Анестетици

Постоперативна мучнина и повраћање узрокују значајан морбидитет. Чак и мање епизоде мучнине и повраћања доводе до слабијег апетита, смањеног узимања течности и кретања, што успорава опоравак пацијента. Мучнина може спречити пацијента да узима редовну терапију. Уколико је повраћање дуготрајно долази до дехидратације и електролитног дизбаланса; хипонатремије и хипокалемије. Дуготрајно гађење може изазвати Малори Вајс (Mallory Weis) сузе у једњаку као и абдоминалне ране. Ризик од аспирације гастроинтестиналног садржаја се повећава. Услед постоперативне мучнине и повраћања пацијент остаје дуже на одељењу интензивне неге и продужена му је хоспитализација. Уколико је пацијент био подвргнут амбулантној хируршкој интервенцији, а осети мучнину и повраћање може бити примљен у болницу⁷⁰.

1.5.3.Хемиотерапеутици

Инциденца морбидитета и морталитета због мучнине и повраћања изазваних хемиотерапијом је непозната. Пацијенти који су примили високе дозе цисплатина подељени су у две групе. Једна група примила је метоклопрамид, а друга плацебо у превенцији мучнине. Плацебо група имала

је у просеку 10.5 епизода повраћања током 24 часа, а мучнина и повраћање трајали су 3.6 сати (укупно и у континуитету). Мучнина и повраћање овог степена доводе до метаболичког дизбаланса, значајно смањују квалитет живота и способност функционисања, доводе до анорексије, лошег психолошког статуса, езофагеалних суза⁷⁰. Ретроспективна студија, која је пратила утицај мучнине и повраћања које су се јавиле после примене цисплатина у третману канцера плућа, оваријума и тестикуларног канцера, открила је да је хоспитализација продужена услед ових нежељених ефеката. Пацијенти са канцером плућа остали су у просеку 2.1 дан у болници. Пацијенти који су поред основне болести искусили и мучнину и повраћање остајали су у болници 4.2 дана. Код пацијената са карциномом плућа, њих 2.5% је прекинуло терапију због неконтролисане мучнине и повраћања. Мучнина и повраћање су продужили време хоспитализације иако су сви пацијенти профилактички примили 5-ХТ 3 антагонисте⁷¹. Пацијенти са тестикуларним карциномом који су искусили мучнину и повраћање остајали су у болници 5.5 дана. Пацијенти који нису искусили мучнину и повраћање остајали су 4.2 дана.

1.5.4. Остали лекови

Тигациклин је антибиотик који изазива мучнину и повраћање. У великој рандомизираној студији пацијенти су третирани тигациклином и ванкомицином. Око 1% пацијената третираних тигациклином престали су коришћење лека услед мучнине и повраћања. У групи пацијената који су примили ванкомицин ни један пацијент није прекинуо терапију⁷². У другој студији, 2,5% пацијената који су користили тигациклин прекинуло је терапију услед мучнине и повраћања⁷³. У групи пацијената који су користили флуоксетин у третману депресије, њих 24% осетило је мучнину. Само 8% или мање је прекинуло терапију услед овог нежељеног дејства

лека^{74,75}.

Пацијенти са вирусом хумане имунодефицијенције узимају високе дозе антиретровиралне терапије и имају проблем адхеренце услед мучнине и повраћања изазваних применом лека.

У студији која је пратила пацијенте на антиретровиралној терапији најмање један месец, а који су сами пријављивали нежељене ефекте, укључено је 358 пацијената. Било је 22% пацијената који нису користили терапију услед мучнине и повраћања⁷⁶.

У рандомизираној контролисаној клиничкој студији пацијенти су добијали парентерално еритромицин и чак 10% је прекинуло терапију због гастроинтестиналних нежељених ефеката⁷⁷.

Испитивана је веза између мучнине и повраћања и адхеренце код пацијената на терапији оралним препаратима гвожђа у вишим и нижим социоекономским групама. Адхеренца је смањена са 82% на 48% код пацијената нижих социоекономских група⁷⁸. У вишој социоекономској групи адхеренца је остала иста, без обзира на мучнину и повраћање.

1.6.Превенција

1.6.1.Опиоиди

Мучнина и повраћање који прате терапију опиоидима су релативно чести и треба их предвидети. Пацијента би требало обавестити о нежељеним ефектима опиоида пре почетка терапије. Одговарајући антиеметици би требали бити доступни у случају да се мучнина и повраћање јаве.

Терапију опиоидима почети мањим дозама и полако повећати исту како би се смањио еметогени ефекат. Пацијенти који захтевају континуирану терапију опиоидима би требало да примају лаксатив како би се избегла опстипација. Опиоиде, који се примењују орално, треба узимати са храном како би се смањио локални гастрични еметогени ефекат.

Код хоспитализованих пацијената који су пребачени са оралног на парентерални начин

примене локални ефекат опиоида на гастроинтестинални тракт се смањује, али ипак централни ефекат остаје.

Гастроинтестинални нежељени ефекти су смањени код пацијената који су осетили значајну мучнину и повраћање, преласком на други опиоидни аналгетик. Клинички није доказано да је профилактичка примена антиеметика корисна код пацијената на терапији опиоидима⁷⁹⁻⁸¹.

1.6.2. Анестетици

Инцидента постоперативне мучнине и повраћања се смањила развојем нових инхалационих анестетика. Употреба интравенске анестезије и неуромускуларних блокатора ултра кратког дејства се повећала^{82,83}.

Специфичне факторе ризика за постоперативну мучнину и повраћање везане за пацијента и факторе ризика удружене са типом интервенције и трајањем анестезије треба идентификовати пре хируршке интервенције⁸⁴.

Свеобухватно преоперативно испитивање је најважнији корак у смањењу интраоперативних и постоперативних компликација⁸⁵.

Неколико корака могу помоћи у смањењу ризика од постоперативне мучнине и повраћања.

Прво, користити анестетике за које се зна да имају мањи еметоген потенцијал. Пропофол значајно мање изазива мучнину и повраћање када се користи током индукције и током одржавања анестезије у поређењу са традиционалним инхалационим или интравенским анестетицима⁸⁶⁻⁹¹. Азот оксид изазива мучнину и повраћање код значајног броја пацијената⁸⁷. Код пацијената са високим ризиком од постоперативне мучнине и повраћања ризик од коришћења азот оксида превазилази потенцијалну корист. Код пацијената са високим ризиком од појаве мучнине и повраћања периоперативне опиоиде треба смањити.

Неконтролисани постоперативни бол, такође може довести до мучнине и повраћања. У

овом случају дозу опиоида треба прилагодити. Пацијенту треба рећи да не једе и не пије ништа непосредно пре операције. Ризик за постоперативну мучнину и повраћање се смањује уколико пацијент не узима храну 8 сати после операције. Пацијента не треба померати у сату пре интервенције, јер нагли и непотребни покрети могу провоцирати мучнину⁹². Пацијентима са високим ризиком од постоперативне мучнине и повраћања и оне којима мучнина и повраћање значајно одлажу и компликују опоравак треба дати профилактички антиеметике^{93,94}.

Ризик од појаве мучнине процењује се на 10% код пацијената који у историји немају постоперативну мучнину и повраћање или који немају факторе ризика за настанак исте⁹⁵.

Антиеметици који су се показали ефикасни у превенцији постоперативне мучнине и повраћања су: прометазин, дроперидол, гранисетрон, доласетрон, ондасетрон, палосетрон, дексаметазон и апрепитант^{96,97}.

Уобичајна доза прометазина за превенцију постоперативне мучнине и повраћања је 25mg орално, ректално, интрамускуларно или интравенски. Прометазин може узроковати поспаност, посебно ако се даје са опиоидним аналгетцима. Прометазин изазива и екстрапирамидни синдром⁹⁸.

Дроперидол, у превенцији мучнине, треба давати у дози 0.625 до 1.25mg интрамускуларно или полако интравенски. Употреба дроперидола везана је са продужењем QT интервала и вентрикуларних тахикардија укључујући *torsades de pointes*. Дроперидол је контраиндикован код пацијената за продуженим QT интервалом и са опрезом га треба користити код пацијената са срчаним аритмијама. Дроперидол може узроковати екстрапирамидни синдром⁹⁹.

Ондасетрон, 5-ХТ3 антагониста користан је у превенцији постоперативне мучнине и повраћања у дози 4mg интравенски или 8mg орално. Појединачна доза од 4mg интравенски

може бити ефикасна у превенцији и третману постоперативне мучнине и повраћања до 24 сата после интервенције¹⁰⁰⁻¹⁰².

Ондасетрон и остали 5-ХТ3 антагонисти су ефикаснији у превенцији повраћања него у превенцији мучнине¹⁰³. Ондастрон има релативно мало нежељених ефеката у поређењу са другим антиеметицима¹⁰⁴.

Дексаметазон је коришћен у превенцији емезе узроковане хемотерапијом, а данас се користи и код постоперативне мучнине и повраћања. Механизам којим кортикостероиди превенирају мучнину и повраћање није потпуно јасан. Сматра се да инхибирају ослобађање простагландина и цитокина укључених у настанак мучнине и повраћања¹⁰⁵.

Дексаметазон делује на глукокортикоидне рецепторе у деловима мозга као што су *nucleus tractus solitarius* и *area postrema*, што додатно доприноси антиеметичком ефекту. Дозе дексометазона се крећу од 2.5mg до 10mg интравенски¹⁰⁶.

Дексаметазон се даје пре индукције анестезије да би се постигли максимални ефекти. Међутим, дексаметазон, као и остали кортикостероиди, има доста нежељених ефеката, Давањем само једне дозе могућност настанка истих се смањује¹⁰⁶.

1.6.3.Хемиотерапија

На почетку терапије хемиотерапеутицима потребно је утврдити ризик од акутне и одложене мучнине и повраћања. Уколико је пацијент више дана на хемиотерапији вероватно ће бити потребна антиеметичка профилакса. Најчешће третман започиње 5-ХТ3 антагонистима, који се дају пре еметогног лека. Да би се побољшао антиеметички одговор, неопходно је уз 5-ХТ3 антагонисте дати и кортикостероиде. Лоразепам и други бензодиазепини се могу дати како би се смањила анксиозност током примене хемиотерапије. Блокатори Х2 рецептора или блокатори протонске пумпе се дају ради превенције диспепсије.

Терапија превенције мучнине и повраћања у току првог дана, за пацијенте који примају високо еметогне лекове, би требала да укључи 5-ХТ3 антагонисту, дексаметазон 12mg орално или интравенски, апрепитант 125mg орално или фосапрепитант 115mg интравенски; Другог и трећег дана апрепитант 80mg орално и дексаметазон 8-12mg орално.

Терапија превенције мучнине и повраћања у току првог дана, за пацијенте који примају умерено еметогене лекове, би требала да укључи 5-ХТ3 антагонисту и дексаметазон 12mg орално или интравенски плус апрепитант 125mg орално или фосапрепитант 115mg интравенски;

Пацијенти са високим ризиком од одложене мучнине и повраћања током 2-3 дана треба да користе апрепитант 80mg орално са или без дексаметазона у дози 8-12mg орално током дана. Код пацијента са ниским ризику од одложене мучнине и повраћања давати 5-ХТ3 антагонисте и дексаметазон првог дана. Другог и трећег дана 5-ХТ3 антагонисте, са или без дексаметазона, зависно од стања пацијента¹⁰⁷⁻¹¹⁰.

1.7. Сидеропенијска

анемија

1.7.1. Метаболизам

гвожђа

Гвожђе је микроелемент, потребан за бројне ћелијске метаболичке функције⁶¹. Неопходно је за транспорт кисеоника и угљен диоксида⁶². Људско тело садржи 3-4g гвожђа. У еритроцитима се налази око 2,5g гвожђа; око 1g је ускладиштен у макрофагима јетре и слезине, а остатак дистрибуиран у протеинима који садрже гвожђе као што су: хемоглобин, миоглобин, цитохроми и други феропротеини. Око 3mg гвожђа везано је за трансферин, протеин плазме. Свакога дана губи се око 1-2mg гвожђа одлубљивањем ћелија интестиналне мукозе и мањим губитком крви (током менструалног циклуса код жена у репродуктивном периоду)¹¹¹.

Уобичајна исхрана на нашем подручју садржи око 7mg гвожђа на 1000 kcal, а од тога само се 1-2mg апсорбује сваког дана. У исхрани људи налазе се две форме гвожђа: хем гвожђе и слободно гвожђе. Хем гвожђе се налази у месу и добро се апсорбује. Слободно гвожђе се налази у житарицама, пасуљу и поврћу и оно се слабије апсорбује. Слободно гвожђе је присутно у двовалентном и тровалентном облику. Кисела средина у желуцу и храна побољшавају искористљивост гвожђа¹³³. Фитинска киселина, фосфати, карбонати и танини смањују апсорпцију слободног гвожђа¹³⁴. Хипо- и ахлорхидрија доводе до пораста рН вредности у желуцу, самим тим смањују апсорпцију слободног гвожђа. Узроци хипо- и ахлорхидрије могу бити гастрична атрофија, инфекција бактеријом *H. pylori*, гастеректомија и ваготомија¹¹².

После апсорпције гвожђа у цревима, оно преко ентероцита прелази у крв. Да би било транспортовано до коштане сржи мора се везати за трансферин. Гвожђе са трансферина

преузимају еритробласти. Гвожђе се инкорпорира у хем и стварају се еритроцити. Када се живорни век еритроцита заврши, у слезини, трансферин поново преузима гвожђе и транспортује га до коштане сржи. Круг је овде затворен и циклус се понавља¹¹¹.

Ћелије укључене у циклус гвожђа у организму су ентероцити, еритробласти, хепатоцити и макрофаги јетре. Ентероцити су задужени за апсорпцију гвожђа. Еритробласти користе гвожђе за изградњу хемоглобина. Макрофаги слезине деградирају еритроците и ослобађају гвожђе, које трансферин преузима и транспортује до коштане сржи. Ћелије јетре стварају хормон хепцидин који регулише апсорпцију гвожђа из стомака и ослобађа гвожђа из слезине¹¹².

Хем гвожђе и слободно гвожђе из желуца улазе у танко црево. У дванаестопалачном цреву слободно гвожђе у фери облику мора бити редуковано у феро. Цитохром Б редуктаза се налази на луминалној мембрани ентероцита и задужен је за редукцију гвожђа из фери у феро облик. Слободно гвожђе потом улази у цитоплазму ентероцита. Транспортер двовалентних јона и хем носач протеина-1 се налазе на луминалној мембрани ентероцита. Транспортер двовалентних метала 1 једини је интестинални транспортер гвожђа. Поред гвожђа он транспортује и кобалт, кадмијум, олово, магнезијум, никал и ванадијум. Хем гвожђе транспортује хем носач протеина-1. По уласку у цитоплазму ентероцита хем оксигеназа ослобађа феро гвожђе из протопорфирина IX (и конвертује га у биливердин). Двовалентно гвожђе у ентероцитима може бити транспортовано у интерстицијум помоћу феропортина. Алтернативно, фериоксидативна активност X ланца феритина врши оксидацију фери гвожђа у феро и инкорпорира га у ферити. Лизозоми преузимају молекуле феритина и тако настаје хемосидерин¹¹².

Апсорпцију гвожђа у ентероцитима регулишу три фактора: хипоксија ткива, смањени интацелуларни депои гвожђа и ниска сатурација трансферина гвожђем (где посредује хепцидин)¹¹².

На базолатералној мембрани ентероцита налази се феропортин. Феропортин је протеин који преноси гвожђе из цитоплазме ентероцита у интерстицијум. Феропортин се још налази и на макрофагима, хепатоцитима и синцитиотрофобластима плаценте. Двовалентно гвожђе, које ће бити транспортовано у интерстицијум и везано за трансферин, мора бити оксидовано у тровалентни облик. Хепафестин је ензим који врши ову оксидацију, а налази се на базалној мембрани ентероцита¹¹².

Трансферин је бета глобулин и састоји се од два режња (они су 48% хомологи) која су спојена кратким пептидом. Сваки од режњева има два домена. Трансферин има висок афинитет за фери гвожђе и везује га веома брзо, тако да нема слободног гвожђа у плазми. Сваки молекул трансферина за себе може везати два јона гвожђа. Везивање гвожђа за трансферин се дешава преко апотренсферин рецепторских места¹²⁷. Трансферин транспортује гвожђе до коштане сржи, где га преузимају еритробласти. На површини еритробласта налази се рецептор за трансферин 1, који везује две молекуле трансферина. Рецептор за трансферин 1 је хомодимер (макромолекуларни комплекс који се састоји од два макромолекула повезана нековалентним везама) и сваки ланац садржи 760 аминокиселина. Када се трансферин веже за свој рецептор, лиганд-рецептор комплекс се интернализује, а на површини еритробласта се експримира транспортер за двовалентне јоне-1. STEAP-3 (6-transmembrane epithelial antigen of the prostate-3) је фериредуктаза која редукује фери гвожђе у феро, које потом преко транспортера за двовалентне јоне-1 улази у цитоплазму еритробласта. У еритробластима, гвожђе улази у митохондрије, где

ферохелатаза гвожђу додаје протопорфирински прстен IX. Тако се формира хем. Када хем напусти митохондрије и дода му се глобински ланац и настаје хемоглобин.

Нормалан животни век еритроцита је 120 дана, потом бивају разграђени¹³⁵. Еритроцити губе флексибилност, вероватно услед кумулативног оштећења мембране, заробљени су унутар слезине где их фагоцитују макрофаги. Током фагоцитозе транспортер за двовалентне јоне се интернализује на мембрани макрофага. Када су остарели еритроцити разграђени, хем се ослобађа из глобина, а глобински ланци се разграђују до аминокиселина. Хем оксигеназа ослобађа гвожђе из хема, феро гвожђе из фаголизозома улази у цитоплазму преко транспортера за двовалентне јоне 1. Феро гвожђе може бити сачувано као фери у виду феритина или хемосидерина или слободно феро гвожђе бива транспортовано преко феропортина у интерстицијум, баш као у ентероцитима. Једина разлика у транспорту гвожђа из макрофага у односу на ентероците је та да у слезини оксидацију феро гвожђа у фери врши протеин плазме церулоплазмин (он представља ферооксидазу). Церулоплазмин је алфа-2-глобулин који има 6 до 7 атома бакра. Гвожђе из макрофага слезине се поново везује за трансферин и преноси до коштане сржи ради еритропоезе. Дакле, гвожђе ослобођено из остарелих еритроцита је примарни извор гвожђа за еритропоезу и износи 40-60mg гвожђа дневно¹³⁵.

Губитак и унос гвожђа је у балансу, просечан дневни губитак гвожђа једнак је дневној апсорпцији. Организам има способност да повећа интестиналну апсорпцију гвожђа у зависности од сопствених потреба. Када више гвожђа бива изгубљено него апсорбовано, депои гвожђа су осиромашени и пацијент развија дефицит. Ако се овај процес настави развија је анемија узрокована дефицитом гвожђа. Дефицит гвожђа је удружен са регулацијом апсорпције из стомака и повећањем производње протеина као што су

дуоденални цитохром Б, транспортер двовалентних метала 1 и феропортин.¹³⁶ Апсорпција гвожђа контролисана је хепцидином, хормоном који се синтетише у јетри и секретује у крв. Хепцидин је важан за функцију феропортина. Везивањем хепцидина за феропортин, активира се јанус киназа 2, која доводи до деградације феропортина. Активност јанус киназе 2 је удружена са смањењем извоза гвожђа и самим тим смањењем еритропоезе¹³⁷.

Секретију хепцидина регулишу четири важна процеса: инфламација, садржај гвожђа у хепатоцитима и сатурација трансферина и хипоксија.

Када дође до повреде и микроби продру кроз оштећену кожу или слузокожу интестиналног тракта, макрофаги експримирају toll like рецепторе, који их препознају. TLR активирају имунски одговор ћелије, продукује се и синтетише велики број цитокина као што су фактор некрозе тумора, хемокини, интерлеукини. Интерлеукин 6 се везује за свој рецептор на мембрани хепатоцита и појачава ослобађање хепцидина. Резултат ослобађања хепцидина је смањење експресије феропортина и смањен транспорт гвожђа из хепатоцита и макрофага слезине. Хепцидин редукује ниво гвожђа у плазми, што је веома важно код бактерија које имају високе потребе за гвожђем (*нпр. Clostridium species*)¹¹¹.

Рецептор за трансферин 1 и протеин хумане хемохоматрозе детектују ситуацију када је више трансферина сатурисано јонима гвожђа и доводе до повећања синтезе хепцидина; редукује се апсорпција гвожђа у цревима и рециклажа из макрофага јетре¹¹¹.

Еритропоетска активност коштане сржи утиче на јетру и регулише ослобађање хепцидина. Процес почиње у перитубуларним ћелијама бубрега где су хипоксија и/или анемија детектоване индуцибилним фактором хипоксије и ослобађањем еритропоетина. Повећан ниво еритропоетина стимулише коштану срж на еритропоезу. Коштана срж шаље сигнал

за смањено ослобађање хепцидина. Повећава се апсорпција гвожђа из хране и ослобађање гвожђа из макрофага слезине. Самим тим више трансферина је засићено јонима гвожђа, потребних за еритропоезу. Сигнали који супримирају ослобађање хепцидина из јетре су фактор диференцијације раста 15 и уврнута гастрела хомолог протеин . Коштана срж секретује оба протеина са повећањем еритропоезе¹¹¹.

1.7.2. Анемија узрокована дефицитом гвожђа

Анемија (од старогрчке речи *ἀναμία*, *anaimia* значи „недостатак крви“) дефинисана је као смањење у укупној количини хемоглобина или смањен број крвних зрнаца. Анемија узрокована дефицитом гвожђа је облик анемије који се јавља због недостатка гвожђа за формирање нормалних црвених крвних зрнаца. Овај тип анемије најчешће се јавља као последица смањеног уноса гвожђа, хроничног губитка крви или комбинацијом ова два фактора^{113,114}.

Око 30% светске популације болује од сидеропенијске анемије. Иако се чешће јавља код деце, од сидеропенијске анемије болују и одрасли. У САД 5-12% жена болује од сидеропенијске анемије и 1-5% мушкараца. Преваленца варира зависно од година, пола, расе и етничке припадности.

1.7.3. Узроци сидеропенијске анемије

Код жена, менструално крварење и повећане потребе организма за гвожђем у трудноћи су главни разлози за појаву ове врсте анемије. Основни разлози за појаву сидеропенијске анемије код мушкараца и жена у менопаузи је крварење из гастроинтестиналног тракта. Крварење у гастроинтестиналном тракту је идентификовано код око 50% пацијената са

У земљама у развоју, низак ниво гвожђа у исхрани је главни узрок сидеропенијске анемије¹¹⁸. У развијеним земљама смањење апсорпције гвожђа и губитак крви су чешћи узроци анемије. Смањење апсорпције гвожђа може бити резултат атрофичног гастритиса или малапсорпционог синдрома посебно целијачне болести¹¹⁹. Постхируршка гастеректомија (парцијална или тотална) и интестинална ресекција могу довести до сидеропенијске анемије или до смањене апсорпције гвожђа. Хроничан губитак крви из генитоуринарног, гинеколошког или гастроинтестиналног тракта је главни узрок сидеропенијске анемије. Најчешћи губитак гвожђа код пременопаузалних жена је ексцесивна менструација. Гастринтестинално крварење је чест узрок сидеропенијске анемије, било да је крварење акутно или хронично. У пацијената се може појавити кестењасто обојена столица или крв у столици са оштрим крварењем. Пацијенти најчешће не препознају губитак крви. Губитак крви чак до 100 ml дневно из гастроинтестиналног тракта повезан је са нормалном столицом¹²⁰. Физиолошки одговор танког црева на крварење ће бити двоструко или троструко повећана апсорпција и усходна регулација протеина дванаестопалачног црева: цитохрома Б, транспортера за двовалентне метале, феропортина и нисходна регулација хепцидина. Губитак гвожђа већи од 5 mg дневно током дужег временског периода исцрпљује компензаторне механизме, депои гвожђа се празне и настаје анемије услед дефицита гвожђа¹²⁰.

Анемија услед дефицита гвожђа је честа у пацијената који користе аспирин и нестероидне антиинфламаторне лекове хронично.

Хронично гастроинтестинално крварење је удружено са различитим ранама које могу бити лоциране дуж гастроинтестиналног тракта. Код пацијената са ангиодисплазијом и другим структурним лезијама, исте се могу видети ендоскопским процедурама (ендоскопија видео капулама) гастроинтестиналног тракта. Узрок оклутног крварења из гастроинтестиналног је нејасан код 10-40%^{121,122}. Трећина пацијената са инфламаторном болешћу црева су анемични¹²³.

Пацијенти са благом сидеропенијском анемијом веома често немају никакве симптоме болести. Када анемија постане озбиљнија, пацијент може осетити неспецифичне симптоме као што су умор, бледило и диспнеју при напору. На прегледу се могу открити тахикардија, генерализовано и коњуктивално бледило, коилонихија, глоситис, стоматитис. Промене у понашању као што су „рiса“ (јака жеља и конзумација непрехрамбених производа) и синдром немирних ногу^{124,125}. Пацијенти који болују од сидеропенијске анемије, која је последица гастроинтестиналних поремећаја, могу се жалити на следеће симптоме: промене у калибру столице, епигастрични бол, промена у цревима, губитак тежине, рана ситост и лош апетит. Езофагеална промена удружена са сидеропенијском анемијом је Плумер-Винсонов синдром (тешка анемија, атрофичне промене на слuzници уста, језика, ждрела и једњака, отежано гутање, коилонихија)^{126,127}

1.7.4. Лабораторијска дијагноза сидеропенијске анемије

Параметри Светске здравствене организације који дефинишу анемију су: вредност хемоглобина испод 7.7 mmol/l (13 g/dl) код мушкараца и 7.4 mmol/l (12 g/dl) код жена. Евалуација узрока анемије укључује и број ћелија крви, периферни размаз, број ретикулоцита и серумско гвожђе. Озбиљност анемије заснива се на нивоу хемоглобина/хематокрит у пацијента. За сидеропенијску анемију карактеристични су:

микрцити, хипохромни еритроцити и низак ниво залиха гвожђа. Средњи корпускуларни волумен је мера просечног волумена црвених крвних зрнаца. Средња корпускуларна концентрација хемоглобина је мера концентрације хемоглобина у датом волумену црвених крвних зрнаца. Нормалана вредност средњег корпускуларног волумена је 80–100 fL. Средња вредност корпускуларне концентрације хемоглобина је 320–360 g/l. Када су вредности испод нормалних пацијентове ћелије су микроцитне и хипохромне. Међутим, 40% пацијената са анемијом узрокованом дефицитом гвожђа ће имати нормоцитне еритроците¹²⁸.

Дистрибуција црвених крвних зрнаца је мера варијације ширине црвених крвних зрнаца и користи се у комбинацији са средњим корпускуларним волуменом за разликовање анемије различитих узрока. Нормална вредност је од 11-14%. Повишена дистрибуција ширине црвених крвних зрнаца означава варијацију у величини ових ћелија, која је позната као анизоцитозис. Дистрибуција ширине црвених крвних зрнаца може бити повишена у раним стадијумима анемије узроковане дефицитом гвожђа и у ситуацијама када пацијенти имају дефицит гвожђа и дефицит фолата са или без дефицита витамина Б12. Не дешава се ретко да је број тромбоцита већи од 450,000/ μ l у постојећој анемији због дефицита гвожђа. У периферном размазу пацијената са хроничном сидеропенијском анемијом могу се видети хипохромни, микроцитни еритроцити; тромбоцити такође могу бити очигледни. Микроцити могу бити видљиви у периферном размазу пре него абнормалности у комплетном броју крвних ћелија. Код пацијента са коегзистирајућим дефицитом фолата или витамина Б12, периферни размаз ће бити мешавина макроцитних и микроцитних хипохромних еритроцита, заједно са нормалним вредностима средњег корпускуларног волумена. Код сидеропенијске анемије види се низак хемоглобин (<7.7 mmol/l код мушкараца и

7.4 mmol/l код жена), ниско серумско гвожђе (<7.1 µg/l), низак серумски феритин (депои гвожђа) (<30 ng/l), ниска сатурација трансферина (<15%), и висок тотални везујућу капацитет гвожђа (>13.1 µmol/l)¹²⁸.

Ниво феритина може довести у заблуду у случајевима акутне и хроничне инфламације, када је феритин нормалан или чак повишен. У овим случајевима присуство сидеропенијске анемије се не може искључити¹²⁷. У случају присуства инфекције или инфламације други маркери гвожђа ће бити корисни, као нпр. ретикулоцитни садржај хемоглобина, јер су ретикулоцити стари само 1-2 дана и указују на гвожђе доступно у коштаном сржи за еритропоезу. Алтернативно, може се мерити солубилни рецептор за трансферин. У случајевима дефицита гвожђа са повећаном еритроидном активношћу, повећава се експресија мембранских рецептора за трансферин у коштаном сржи и неки од ових рецептора могу се детектовати у серуму. Ограничења ове методе су што није поуздана као феритин, није широко распрострањена и клиничари морају искључити друге узроке еритроидне активности¹³⁰.

Биопсија косне сржи је златни стандард за дијагнозу сидеропенијске анемије и користи се када остале методе нису показале резултат.

1.7.5. Препарати гвожђа у третману сидеропенијске анемије

У препаратима у употреби налазе се два типа гвожђа: двовалентно и тровалентно гвожђе. Већина суплемената гвожђа садржи двовалентно гвожђе, јер се боље апсорбује од тровалентног. Најчешће прописивани препарати двовалентног гвожђа су: гвожђе сулфат, гвожђе фумарат и гвожђе глуколат. Најчешћа су тровалентног гвожђа, која се налази у употреби је гвожђе цитрат. Соли гвожђа налазе се у облику таблета, капсула, течних препарата, капи и препарата са продуженим ослобађањем активне супстанце. Сматра се да

препарат гвожђе полисахаридни комплекс изазива мање нежељених ефеката у односу на остале препарате. Препарати гвожђа са модификованим ослобађем могу смањити мучнину, међутим ове форме се слабије апсорбују. Течни препарати гвожђа могу обојити зубе. У Табели 2 приказани су орални и парентерални препарати гвожђа у апотекама у Србији.

Табела 2. Орални и парентерални препарати гвожђа у Србији

Фабричко име	Активни састојак
Орални облици	
Referum	Гвожђ (III)-хидроксид полималтозни комплекс
Ferum Sandoz	Гвожђе III
Legofer	Гвожђе(III)-протеинсукцинилат
Heferol	Гвожђе(II)-фумарат
Tot hema	Гвожђе(II)-глуконат
Ferolin C	Гвожђе L- пидолтат
Globifer forte	Говељи хемоглобин у праху Гвожђе(II)-фумарат Гвожђе(II)-сулфат
Betavitevit Fe	Гвожђе (II)-глуконат
Feroglobin	Гвожђе(II)-фумарат
Еко Fe	Гвожђе(II)-глуконат
Ferofolin	Гвожђе бисглицинат
Floradix	Гвожђе (II)-глуконат
Lipozomalno Fe forte	Липозомално гвожђе (чисто)
Sideral Folico	Гвожђе пирофосфат
Парентерални облици	
Ferrovin/TrioFerum	Гвожђе (III)-хидроксид сахароза комплекс
Monofer	Гвожђе (III)-изомалтозид 1000

Многе соли гвожђа су употреби, али оне садрже различит ниво елементарног гвожђа: 1 грам гвожђе глуконата садржи 120mg елементарног гвожђа; 1 грам гвожђе сулфата садржи

200mg елементарног гвожђа; 1 грам гвожђе фуларата садржи 330mg елементарног гвожђа¹³⁶.

Људи узимају препарате гвожђа у превенцији и третману ниског нивоа гвожђа, који доводи до сидеропенијске анемије. Код људи са сидеропенијском анемијом, црвена крвна зрнаца не могу обезбедити довољно кисеоника периферним ткивима јер немају довољно гвожђа. Узимање гвожђа са другим лековима, као што је еритропоедин алфа може помоћи у стварању црвених крвних зрнаца код особа са бубрежним проблемима или пацијентим са канцером, третираних хемотерапијом.

Жене посебно користе гвожђе током менструалног крварења. Препарати гвожђа су незаобилазни током трудноће.

Кашаљ који се јавља као последица примене АЦЕ инхибитора, може бити превениран коришћењем гвожђа, наводе клиничка истраживања¹³⁶.

Суплементи гвожђа су корисни и код проблема са учењем, побољшавају размишљање, учење и меморију. Гвожђе може користити и код дефицита пажње-поремећај хиперактивности¹³⁶.

Препарати гвожђа су сигурни за употребу када се узимају орално у одговарајућим количинама. Ипак, изазивају нежељене ефекте као што су бол у желуцу, констипација или дијареја, мучнина и повраћање. Узимање препарата гвожђа са храном требало би да умањи ове нежељене ефекте. Високе дозе гвожђа нису сигурне за примену, нарочито код деце. Гвожђе је најчешћи узрок тровања код деце. Доза од 60mg/kg може бити фатална. Тровање гвожђем се одвија у три фазе. У првој фази, око 60 минута после ингестије, настају дијареја, хематемеза и мелена. У другој фази долази до благог побољшања, да би се иза

тога развило оштећење централног нервног система са епилептичким нападима и комом. У трећој фази може настати и инсуфицијенција јетре. Некада се у пацијената јавља и четврта фаза тровања. Неколико недеља после уношења високих количина гвожђа настаје илеус, услед ожиљне стенозе танког црева. Постоје разматрања да високе дозе гвожђа могу довести до срчаних болести.¹³⁶

1.7.6. Посебне мере предосторжности и упозорења

Гвожђе се сматра безбедним за труднице и дојиље које имају довољно гвожђа, када узимају у дози испод горњег нивоа уноса (око 45mg дневно елементарног гвожђа). Горњи ниво уноса је највиши ниво уноса гвожђа где се не очекује појава штетних ефеката. Гвожђе није сигурно узимати у виоким дозама орално. Уколико пацијент нема дефицит гвожђа не треба да узима више од 45mg елементарног гвожђа дневно. Више дозе изазивају желудачне и цревне нежељене ефекте као што су мучнина и повраћање. Сматра се да висок ниво гвожђа у пацијената са дијабетесом типа 2 повећава ризик од срчаних болести. У пацијената са чиром на желуцу или дванаестопалачном цреву гвожђе може изазвати иритацију и погоршати стање пацијента. Гвожђе треба са опрезом да користе и пацијенти са улцерозним колитисом и Кронов болешћу, јер може погоршати основну болест. У пацијената са таласемијом узимање гвожђа може довести до хиперхроматозе¹³⁶.

1.7.7.Интеракције

Гвожђе може смањити апсорпцију антибиотика и тако смањује њихову ефикасност. Ово се нарочито односи на хинолонске антибиотике и тетрациклине. Да би се избегла ова интеракција гвожђе треба узимати два сата пре или два сата после узимања антибиотика. Гвожђе утиче (смањује) апсорпцију и бисфосфоната, леводопе, левотироксина, метилдопе,

микофенолат мофетила и пенициламина¹³⁶.

1.7.8. Дозирање

Дефицит гвожђа у одраслих: 50-100mg елементарног гвожђа три пута дневно.

Дозе између 30-120mg недељно довољне су за жене.

Код деце са анемијом узрокованом дефицитом гвожђа доза је 4-6mg/kg дневно подељено у три дозе. Терапија 2-3 месеца препаратима гвожђа може побољшати анемију узроковану дефицитом гвожђа и код деце и код одраслих. Третман се обично наставља наредних 6 месеци, да би се у организму створиле резерве гвожђа.

У превенцији анемије код деце препоручује се 1mg/kg дневно за дојену децу, старости 4-6 месеци; деца од 6-12 месеци препоручена доза је 11mg дневно; деца старости 1-3 године, 7mg/kg; деца 4-8 године, 10mg/kg; деца 9-13 године, 8mg/kg; дечаци 14-18 година, 11mg/kg; девојчице 14-18 година, 15mg/kg.

За одрасле препоручена дневна доза гвожђа је 8mg/kg за мушкарце старије од 19 година и жене од 51 године и старије. За жене од 19-50 година препоручена дневна доза гвожђа је 18mg/kg.

Препоручена дневна доза гвожђа за труднице је 27mg/kg; за дојиље 10mg/kg.

За побољшање учења и памћења код адолесцената са дефицитом гвожђа препоручена доза је 650mg гвожђе сулфата два пута дневно.

За кашаљ узрокован АЦЕ инхибиторима препоручује се доза од 256mg гвожђе сулфата дневно.

Највиши толерабилни ниво гвожђа је највиша доза гвожђа која се може узети, а да се при томе не јаве нежељени ефекти и она износи: са децу до 13 година, 40mg дневно; људе од 14 година и старије (укључујући труднице и дојиље) 45mg дневно. Ове дозе се односе на пацијенте са дефицитом гвожђа¹³⁶.

1.7.9.Орални препарати гвожђа и ограничења

Хемодинамски стабилни пацијенти са анемијом узрокованом дефицитом гвожђа због хроничног губитка гвожђа из гастроинтестиналног тракта су кандидати за оралну терапију суплементима гвожђа.

Постоје две категорије суплемената и то: они који садрже двовалентну форму гвожђа и други, са тровалентном формом гвожђа. Најшире коришћен суплемент гвожђа садржи двовалентну форму гвожђа и он се боље апсорбује. Три најчешће коришћене соли гвожђа су: гвожђе фумарат, гвожђе сулат и гвожђе глуконат, а разликују се у количини елементарног гвожђа (форма гвожђа која је доступна за апсорпцију у телу) и садрже 33%, 20% и 12% елементарног гвожђа¹³⁷⁻¹³⁹.

Препоручена дневна доза гвожђа у третману анемије, коју је дао Центар за превенцију и контролу болести, је 150 mg дневно и 180 mg дневно елементарног гвожђа подељено у две или три дневне дозе. Број ретикулоцита почиње да се повећава у току прве недеље терапије гвожђем, док је хемоглобину потребно 1-2 недеље¹⁴⁰. Орални суплементи гвожђа су прва линија терапије јер су сигурни, јефтине и ефикасни у враћању нивоа гвожђа у баланс код хроничног гастроинтестиналног крварења. Терапија суплементима гвожђа је ограничена гастроинтестиналним нежељеним ефектима као што су абдоминални дискомфорт, мучнина, повраћање, констипација и црно обојена столица. Обложене таблете и таблете са одложеним ослобађањем лека су развијене јер повећавају комплијансу и имају

мање нежељених ефеката; међутим из њих се гвожђе не апсорбује добро као из необложених препарата¹⁴⁰.

Лекари се често сусрећу са изазовом контролисања сидеропенијске анемије код пацијената који губе више гвожђа путем крварења из гастроинтестиналног тракта него што се апсорбује. То је група пацијената која прима трансфузије и пати од оштећења органа, па није у могућности да ускладишти гвожђе из суплемената. Једна од најизазовнијих група пацијената су они који пате од хроничног гастроинтестиналног крварења услед ангиодисплазије. Ови пацијенти имају вишеструке лезије које се јављају у кластерима или разбацане широм гастроинтестиналног тракта и учестало поново крваре што доводи до хроничне сидеропенијске анемије¹⁴⁰.

1.7.10. Парентерални препарати гвожђа и ограничења

Интравенски препарати гвожђа су терапија избора у пацијената са хроничним гастроинтестиналним крварењем, који губе више од 10ml дневно. Коришћењем интравенских препарата достиже се жељени серумски ниво гвожђа¹⁴¹. Hillman and Henderson су показали да је максимална достава гвожђа у коштану срж, из ретикулоендотелијалних депоа, 40mg гвожђа дневно ради еритропоезе¹⁴². Суплементација оралним препаратима обезбеђује 60-80 mg гвожђа дневно, док парентерални препарати обезбеђују 80-160mg гвожђа дневно. Нађено је да се максимална продукција црвених крвних зрнаца достиже у пацијената са средњом вредношћу серумског гвожђа мањом од 70 µg/100 ml и била је 2.5 и 3.5 пута већа од нормалне. Код парентералних препарата, пацијенти су достигли вредности серумског гвожђа између 70 µg/100 ml и 150 µg/100 ml, а производња црвених крвних зрнаца била је 4-5 пута веће од нормалне. Важно је приметити

да је овај одговор пролазан и траје свега 7-10 дана. Неопходно је да лекар процени дефицит гвожђа и онда одлучи колико ће гвожђа дати интравенски.

Доступни интравенски препарати гвожђа су гвожђе декстран, гвожђе сукроза, натријум гвожђе глуконат, гвожђеокситол. Гвожђе декстран је најстарији од ових препарата и омогућава надокнаду укупне доза гвожђа путем интравенске инфузије по најнижој цени. Проблем код примене овог препарата су фатални нежељени ефекти и то: анафилактичка реакција са инциденцом од 0.6-0.7%. Гвожђе декстран ће ускоро бити замењен новим, сигурнијим препаратима. Натријум гвожђе глуконат и гвожђе сукроза имају бољу биорасположивост и нижу инциденцу анафилактичке реакције (0.04% и 0.002%). Ови препарати су значајно скупљи у односу на гвожђе декстран и захтевају поновљене инфузије.

Поновљене парентералне дозе имају предност у односу на само једну дозу гвожђа јер обезбеђују продукцију црвених крвних зрнаца на максималном нивоу са ограниченом секвестрацијом у ретикулоендотелијалном систему. Неки од извештаја о нежељеним ефектима услед примене препарата гвожђа су хипотензија, артралгија, миалгија, абдоминални бол, мучнина и повраћање. Нежељени ефекти који угрожавају живот се чешће јављају код примене гвожђе декстрана, а значајно мање код гвожђе сукрозе или натријум гвожђе глуконата (50%, 36%, 35%)¹⁴³. Гвожђе окситол доставља 510 mg гвожђа путем инфузије и углавном се прописује када је пацијенту потребно дати вишу дозу гвожђа са што мање инфузија¹³⁵. Интравенска формулација гвожђа је најчешће коришћена код пацијената на хемодијализи и код пацијената са завршним стадијумом болести бубрега. Регуларна интравенска инфузија може побољшати сидеропенијску анемију пре него орални препарати гвожђа, посебно код болести услед којих долази до хроничног

губитка крви из гастроинтестиналног тракта. Међутим, истраживања која би подржала ширу примену парентералних препарата гвожђа, насупротив оралним препаратима, недостају¹³⁵.

1.7.11. Добробит суплементације гвожђем са другим микронутритијентима

Неретко се суплементи гвожђа користе да би се ниво хемоглобина вратио у баланс. Разлози за низак хемоглобин могу бити: неадекватне количине гвожђа, проблем комплијансе, кратко трајање терапије или повећане потребе организма за гвожђем (нпр. трудноћа). У овим ситуацијама потребни су подаци о перзистентом дефициту гвожђа, као што је низак серумски феритин. У другим ситуацијама, као што је смањење депоа гвожђа, у налазима видимо перзистентно низак ниво хемоглобина. У овим случајевима постоји могућност да постоји дефицит и других микронутритијената. Један од ових микронутритијената може бити и фолна киселина.

Дефицит фолне киселине је чест узрок нутритивне анемије, међутим преваленца је и даље непозната. Овај дефицит је чест у Азији и Африци. Најчешће се фолна киселина додаје суплементима гвожђа код трудница јер смањује ризик од дефекта неуралне цеви и то у дози од 250 - 400 μg у таблетама. Фолна киселине у касној трудноћи смањује ризик од превременог порођаја¹⁴⁴.

Дефицит витамина А нарушава синтезу хемоглобина. То најбоље показује клиничка студија са пацијентима који нису имали довољно витамина А. Ниво хемоглобина је значајно пао и дошло је до развоја знакова анемије. Терапија витамином А током терапије гвожђем повећала је ниво хемоглобина и смањила серумски феритин и трансферин

(смањење серумског феритина приписано је бољој искористљивости гвожђа) у трудница у Индонезији¹⁴⁵.

Преваленца дефицита витамина Б 12 је непозната, али иста може изазвати анемију која неће бити видљива све док ниво витамина у плазми не падне испод ~ 150 pmol/L. Постоје студије које показују да суплементација витамином Б 12 побољшава ефекте суплемената гвожђа на синтезу хемоглобина¹⁴⁶.

Постоје снажни докази да дефицит рибофлавина (витамин Б2) ограничава ефикасност оралних препарата гвожђа. Дефицит гвожђа и рибофлавина често се јављају заједно када је исхрана сиромашна намирницама животињског порекла. Дефицит рибофлавина повећава интестинални губитак гвожђа и смањује апсорпцију и мобилизацију интрацелуларног гвожђа. Такође смањује се синтеза глобина и активност NADH-FMN оксидоредуктазе (ензим који ослобађа гвожђе из феритина), па је гвожђе заробљено у феритину и онемогућена је еритропоеза^{146,147}. Рибофлафин повећава одговор хемоглобина на суплементе гвожђа код одраслих, деце, трудница и дојиља¹⁴⁷.

1.8. Упитници као инструмент у клиничкој пракси

Помоћу поузданих и пуноважних упитника можемо добити значајне информације о испитаницима од самих испитаника или особа које их посматрају. Упитнике користимо када треба да измеримо неку појаву за коју не постоји егзактан начин мерења и која зависи од субјективног доживљаја испитаника или његовог посматрача¹⁵⁰.

Постоје два основна типа питања и то су: отворена и затворена питања. Отворена питања се користе када желимо да чујемо шта испитаник жели да каже сопственим речима. Отворена питања омогућују испитанику да пружи више информација и дају му

слободу да одговори на постављена питања са мање ограничења од стране истраживача. Главни недостатак отворених питања је што захтевају квалитативне методе или специјалне системе као што су кодирање речника за симптоме болести и здравствено стање. Кодирање и анализа одговора одузима више времена у односу на уношење података из затворених питања или може захтевати субјективан суд. Фразе и речи које користе испитаници могу се искористити као база за вишеструктурирана питања у каснијим фазама.

Затворена питања су чешћа форма и базирана су на стандардизованим мерењима. Због тога што испитаник треба да изабере један од понуђених одговора, они су лакши за попуњавање и лакше се класификују и анализирају одговори. Поред тога, листа понуђених одговора често помаже да се разјасни значење питања. На крају, затворена питања су одлична за коришћење скала са серијом питања које на крају дају један скор. Недостатак ових питања је то што не дају испитанику могућност да на постављено питање одговори како би он желео, а то би могао бити тачнији одговор. Понудити одговор „остало“ или „ни један од горе наведених“ би могло помоћи у превазилажењу недостатка затворених питања¹⁵¹.

Тешко је квантитативно измерити апстрактне концепте, као што је нпр. квалитет живота. Такве апстрактне карактеристике често меримо коришћењем серије питања која су организована у скалу. Коришћење серије питања за мерење жељеног феномена може имати више предности у односу на појединачна питања или неколико питања постављених на различите начине нпр. скала коришћена за мерење квалитета живота даје ранг одговора од 1 до 100, док појединачно питање даје оцену квалитета живота у оквиру четири или пет одговора од „лоше“ до „одлично“. Недостатак серије питања организованих у скалу је то што добијамо резултате у бројкама, које је тешко интуитивно разумети¹⁵¹.

Ликертова скала је често коришћена да измери ставове, понашање и домене здравствено условљеног квалитета живота HRQL (Health Related Quality of Life). Ова скала омогућује испитанику да рангира степен свог слагања са понуђеним питањем. Сваком одговору додељен је одређен број бодова. На овај начин истраживач може израчунати скор испитаникових одговора једноставним сабирањем скорa сваког питања или израчунати просек бодова за сва питања за које постоји одговор¹⁵¹.

Да би се осигурали и стандардизовали одговори неопходно је да на почетку сваког упитника стоји инструкција о начину попуњавања истог. Требало би почети са емоционално неутралним питањима за испитаника као што су име и контакт информације. Осетљивија питања оставити за средину упитника, док питања о личним карактеристикама (нпр. висина месечних прихода, сексуална функција) оставити за крај. Понекад је потребно, на почетку сваког питања, поновити временски оквир на који се питање односи. Визуелни дизајн упитника треба бити што једноставнији. Уколико је формат превише сложен испитаник може прескочити питање, дати погрешну информацију или чак у потпуности одбити да попуни упитник. Уредан формат са доста простора је атрактивнији и лакши за употребу у односу на згуснут и претрпан. Скала са одговорима треба да буде распоређена довољно широко, тако да је лако заокружити или штиклирати одговор. Већи фонт и висок контраст (црна слова на белој подлози) су нарочито погодна за старије или испитанике који имају проблем са видом¹⁵¹.

Свака речу у питнику може утицати на пуноважност и поновљивост одговора. Из тог разлога, питања треба формулисати једноставно, јасно, неутрално, тако да се избегне свака двосмисленост. Постављати питања тако да садрже само један концепт, без везника „и“ и „или“ (нпр. Колико шоља кафе или чаја пијете током дана?). Избегавати скривене

претпоставке: један од понуђених одговора на питање „Колико често се осећао потиштено током прошле недеље“ за испитаника који болује од депресије био је „Осећао сам се толико потиштено да се нисам могао размрдати без помоћи породице“. Пацијенту који, рецимо, нема породицу или није тражио помоћ од своје породице може бити тешко да одговри на овакво питање¹⁵¹.

1.8.1. Психометријске особине упитника

Психометријским особинама упитника називају се оне особине на основу којих процењујемо њихову употребљивост и оправданост закључака изведених из резултата њихове примене. Основне психометријске карактеристике упитника су: пуноважност, поузданост, објективност, осетљивост и примереност¹⁵².

Поузданост и пуноважност су два основна критеријума у процени инструмента за мерење.

1.8.1.1. Поузданост упитника

Поузданост је способност упитника да мери појаву од интереса¹⁵³. Она заправо одређује проценат варијабилности у одговорима испитаника која потиче од појаве коју желимо да меримо тим упитником. Унутрашња повезаност говори о хомогености питања у упитнику и показује у којој ће мери испитаници слично одговорити на понуђена питања. Варијабилност у одговорима може потицати или у погледу појаве коју упитник мери и то је права варијабилност или варијабилност због грешке¹⁵⁰.

Поузданост упитника можемо мерити рачунањем процента укупне варијабилности, која потиче од појаве која се мери упитником и изражава се коефицијентом који зовемо Кронбахова алфа. Кронбахов коефицијент се може израчунати преко Спирман-Браунове „предвиђајућа“ формуле, која је заснована на корелацији између питања у упитнику:

$$ALFA = k*r/[1+(k-1)*r],$$

где је k број питања у упитнику, а r просечна корелација SCORE сваког од питања са скором осталих питања^{154,155}.

Други аспект поузданости упитника заснован је корелацији између делова упитника. Упитник се подели на два дела са сличним или истим бројем питања, а затим се израчунава корелација збира поена из оба упитника. Осим корелације, рачунамо и поузданост целог упитника на основу поузданости сваког од делова упитника. Упитник се може поделити случајно или балансирано. Када испитаници одговоре на оба упитника, прво се рачуна Кронбахов коефицијент за оба дела упитника посебно. Потом на основу ALFA оба дела упитника, а помоћу Спирман-Браунове формуле рачуна просечна корелација питања за сваки од делова упитника, по формулама:

$$r_1 = ALFA1/[k1-(k1-1)*ALFA1] \text{ и}$$

$$r_2 = ALFA2/[k2-(k2-1)*ALFA2].$$

Уносећи у Спирман-Браунову формулу r_1 или r_2 и укупан број питања у целом упитнику, можемо добити процену поузданости (ALFA) целог упитника на основу поузданости сваког од делова упитника.

Стабилност резултат упитника током времена подразумева да исти упитник попуњавају исти испитаници пошто је протекло одређено време од првог испитивања. Овај вид испитивања поузданости се назива „поузданост типа тест-поновни тест“. Упитник је поуздан ако је корелација збирова поена добијених после првог и после другог анкетирања испитаника висока. Фактори који могу утицати на нестабилност упитника у времену могу

бити: стварна промена појаве која се мери, систематске осцилације вредности појаве која се мери, промене испитаника које немају везе за појавом од интереса и непоузданост упитника¹⁵⁴.

1.8.1.2. Пуноважност упитника

Пуноважност представља степен до кога упитник мери појаву коју желимо да измеримо¹⁵⁵.

Пуноважност значи да је појава која се мери узрок коваријације питања из упитника.

Постоје три типа пуноважности: пуноважност садржаја, пуноважност повезана са

критеријумима и пуноважност конструкције. Пуноважност у погледу садржаја (*content validity*) говори о начину на који је упитник конструисан и ако су његова питања случајно

одабрана из скупа свих могућих питања, али одговарајућих питања. Она се утврђује на основу мишљења независних експерата, који треба да процене да ли питања из упитника

могу да окарактерису појаву која ће се мерити. Пуноважност повезана са критеријумима (*criterion-related validity*) говори о томе колико се резултати упитника поклапају са већ

испробаним и провереним инструментима („златним стандардом“) за мерење дотичне појаве. Мери се коефицијент корелације скорa упитника и скорa „златног стандарда“ на

истој групи испитаника. Овде треба обратити пажњу на чињеницу, да чак ако би постојала савршена корелација између скорa упитника и скорa „златног стандарда“, скор на

упитнику не може да процени стварну вредност „златног стандарда“-за то би било потребна трансформација јединица упитника у јединице „златног стандарда“.

Пуноважност конструкције упитника (*construct validity*) постоји ако резултати упитника одговарају упитнику који испитују сродну појаву, али и ако одступају од резултата

упитника који мери друге појаве. Пуноважност конструкције упитника постоји када резултати испитиваног упитника дају сличне резултате упитнику који мери сродну појаву.

То је конвергентна валидност. Када се резултати испитиваног упитника не поклапају са резултатима упитника који мери разнородну појаву говоримо о дивергентној валидности¹⁵⁴.

Амерички национални здравствени институт је 2004. године покренуо ПРОМИС (PROMIS-Patient Reported Measurement Information System) са циљем да развије поуздане инструменте за мерење физичког, социјалног и менталног благостања; здравственог стања из угла пацијента. Постоји најмање четири разлога за примену упитника (инструмената) који се фокусирају на стање болести из угла пацијента: лабораторијски налази не морају да осликавају како се пацијент заиста осећа; пацијенти биомаркере који осликавају њихово стање не вреднују као стручно особље; овакав приступ омогућава разумевање стварног терета болести (HRQL-Health Related Quality of Life); може се проценити квалитет живота код хроничних болести¹⁵⁶.

Поред тога, високи трошкова лечења, који су достигли врхунац 70-тих и 80-тих година прошлог века, довели су до повећаног преиспитивања одговорности фондова и регулаторних агенција за начињене трошкове, али и за пружени квалитет здравствене заштите пацијенту. Због тога последњих година расте интерес за проучавање исхода које сами пацијенти пријављују (engl.Patient Reported Outcomes)¹⁵⁷.

1.8.2.Факторска анализа упитника

Поступак којим емпиријски откривамо колико појава (фактора) мери упитник називамо факторском анализом. Она заправо открива категорије сличних тврдњи из упитника. Циљеви факторске анализе су да открије колико појава упитник мери; формирање неколико нових варијабли које садрже одређен број питања, кондензовати

информације, тако да се варијабилност може лакше објаснити са мањим бројем варијабли; откривање значење фактора¹⁵⁰.

Факторска анализа се почиње претпоставком да постоји само један фактор. Ако се покаже да један фактор не објашњава довољно коваријацију међу питањима, примарна претпоставка се одбацује и уводе се два фактора. Прво се формира корелациони матрикс са *емпиријским међусобним корелацијама* за сва појединачна питања из упитника. Потом се за свако питање израчуна корелација његовог скорa са скором целог упитника. Добијене бројке су најбоље процене корелација скорa сваког питања и појаве која се мери. На основу тих процена рачунају се *пројектоване корелације* између свака два питања из упитника. На крају се упоређују *пројектоване и емпиријске корелације* и одузима се *пројектована од емпиријске корелације*, тако се добија **резидуални матрикс**. За први фактор екстрахован оваквом процедуром моћи ћемо да видимо која су питања имала високе *пројектоване корелације*, а која мале. Питања са високим корелацијама чине први фактор, док се из осталих наставља екстраховање фактора¹⁵⁰.

За екстракцију следећег фактора поново се рачунају *пројектоване корелације* свих питања која се односе на други фактор. Ако је други фактор исцрпео сву преосталу коваријацију после екстракције првог фактора, *пројектоване корелације* ће бити веома сличне *резидуалним* после екстракције првог фактора. Ако постоји значајна разлика, оне се одузимају, прави се нови резидуални матрикс и ради екстракција следећег фактора. Екстракција се наставља све док *резидуалне корелације* више нису значајно различите од нуле. Постоје два теста који утврђују да ли је даља екстракција фактора могућа: eigenvalue тест и scree тест. Eigenvalue је бројка која означава колика је количина информације (*loading*) коју носи један фактор. Она не сме бити мања од један, јер толику количину

информација носи само једно питање. Ако количина информација падне на вредност испод један, даља екстракција фактора се прекида. *Scree plot* графички приказује колику количину информација (eigenvalue) укупно носи сваки од екстрахованих фактора. Екстракција фактора престаје када настане „лакат“ на линији која чини *Scree plot*, тј. када сви наредни фактори имају исту, малу количину информација. Сматра се да један фактор не би требало да има мање од три питања из упитника, као ни да коефицијент корелације између питања у оквиру једног фактора не сме бити мањи од 0.3, јер веза је међу питањима у том случају слаба¹⁵⁰.

Ротација фактора

Када екстрахујемо одређен број фактора, онда треба да ротирамо факторе, односно њихове референтне осе, тако да се поједина питања групишу по заједничкој карактеристици да дају информације о једном, а врло мало о другом фактору. Ако приликом ротације, на пример два фактора, не дозвољавамо да постоји било каква корелација међу факторима, то се зове *ортогонална ротација*. Ако дозвољавамо постојање повезаности, онда се таква ротација назива *коса*. Ротација нам је важна, јер тек са њом фактори добијају значење¹⁵⁰.

Интерпретација фактора

Питања која дају највише информација тј. дају највећу корелацију су она која су најсличнија феномену који се мери. После ротације фактора, питања из упитника ћемо расподелити по факторима на основу количине информације коју носе (*loadings*); да би једно питање припало неком фактору, количина информација коју оно носи за тај фактор мора бити већа од 0.31. Обично се питања тако расподеле, да једно питање припадне само

једном фактору. Ако се догоди да је количина информација за једно питање преко вредности 0.32 за више од једног фактора, онда једно питање може припасти већем броју фактора (*split loading*). Ова ситуација није пожељна, јер је тада тешко дати име и логично објашњење факторима. Име неком фактору се обично даје на основу питања која су најрепрезентативнија из групе која му је припала. Не треба заборавити да факторска анализа само проналази структуру која повезује одређена питања из анкете, а не може да је објасни нити да открије сам феномен¹⁵⁰.

Постоји више техничких метода екстракције фактора у оквиру факторске анализе, од којих ће овде бити споменуте две најважније: анализа главних компонената и анализа фактора основне осе (*Principal Axis Factor*). Анализа главних компонената (*Principal component analysis*) разоткрива више сложених фактора који заједно обухватају већи део информација које носе питања из упитника; дакле, ради се о реорганизацији информација садржаних у питањима. Анализа фактора основне осе (*Principal Axis Factor*) полази од претпоставке да сва питања припадају једном фактору, па када се екстрахује тај први фактор, ако остане довољно варијансе у резидуалном матриксу, наставља се са екстракцијом следећег фактора. Практична разлика између ове две технике је само у томе што у корелационом матриксу код анализе главних компонената (*principal component analysis*) дијагоналне вредности корелација (корелација питања са самим собом) су једнаке јединици, док су код анализе фактора основне осе (*principal axis factor*) дијагоналне вредности мање од јединице и процењене на основу квадрата корелације одговарајућег питања са свим осталим питањима¹⁵⁰.

Факторску анализу можемо сматрати *експлоративном*, када откривамо нове факторе за које нисмо знали да постоје или *потврђујућом*, када треба да потврдимо факторе за које нам теорија говори да постоје¹⁵⁰.

Да би факторска анализа могла да се изведе, неопходно је да буду испуњени услови Бартлетовог и Кајзер-Мајер-Олкиновог теста. Бартлетов тест проверава да ли се корелациони матрикс упитника кога проучавамо значајно разликује од матрикса код кога су вредности корелација по дијагонали једнаке јединици, а остале корелације ван дијагонале једнаке јединици. Такав матрикс значи да нема никакве корелације међу различитим питањима и назива се „идентични матрикс“. Да би могли да спроведемо факторску анализу, Бартлетов тест мора показати да је вероватноћа да се наш корелациони матрикс не разликује од идентичног матрикса мања од 0.05^{150} .

Резултат Кајзер-Мејер-Олкиновог теста је индекс чије се вредности крећу између 0 и 1. Овај индекс означава пропорцију укупне варијансе међу питањима која може бити последица заједничке варијабилности тј. указивати на постојање прикривених појава о којима говоре групе питања. Вредност Кајзер-Мајер-Олкиновог теста мора бити већа од 0.5 да би се могла спровести факторска анализа¹⁵⁰.

1.9. Упитници за процену мучнине

1.9.1. Самостална пријава мучнине

Самостална пријава мучнине је најосновнији метод за оцену присуства или одсуства мучнине. Заснива се на томе да пацијента питамо да ли осећа мучнину или не. Овај метод мерења мучнине се не препоручује, јер мучнина није „све или ништа“ симптом, већ комплексан синдром¹.

1.9.2. Визуелно аналогна скала

Визуелно аналогна скала је 100mm дуга линија, обично хоризонтална, а може бити и вертикална. На крајевима се налазе усправне линије, на левој страни обележена са „нема мучнине“ и „најгора мучнина коју сам икада осетио“ на десном крају. Пацијент сам обележава на овој скали тежину своје мучнине. Визуелно аналогна скала се обично користи у комбинацији са другим скалама за мерење мучнине, а главно ограничење је што корисник претпоставља да је мучнина једнодимензионална сензација¹.

1.9.3. Rhodes Index of Nausea and Vomiting (INV)

Овај упитник има пет питања и пет понуђених одговора у виду Ликертове скале. Аутори су покушали да опишу пацијентову перцепцију: трајање мучнине, учесталост мучнине, стрес због мучнине, учесталост повраћања и количину повраћања. Мерили су валидност ове скале постављањем истих питања члановима породице пацијената и постојала је корелација између одговора. Међутим, једини начин да чланови породице сазнају како се пацијент заиста осећа је да га питају¹⁵⁸.

1.9.4. Melzack et al. Nausea Questionnaire

У овој студији коришћен је *McGill* упитник за процену бола, јер је примећено да пацијенти на хемотерапији сличним речима описују искуства доживљеног бола и мучнине. У *McGilloвом* упитнику реч бол замењен је речју мучнина. Индекс за мерење мучнине је рачунао ранг вредности изабраних речи, при чему су постојали одвојени скорови за четири различите категорије: сензорне, афективне, валутивне и разно. Коришћена је и визуелно аналогна скала и скала укупни интензитет мучнине са понуђеним градацијским одговорима (0-нема мучнине до 5-екстремно осећање мучнине). Пронађена је корелација

између скорa укупни интензитет мучнине и процене стања пацијента од стране лекара и сестара, као и корелација са сензорним скором¹⁵⁹.

1.9.5.Muth et al. Nausea Profile

Аутори овог упитника сматрају да мучнина није симптом, већ вишекомпонентни синдром, па су упитник дизајнирали тако да мери неколико компонентни мучнине: соматски дистрес, гастроинтестинални дистрес и емоционални дистрес. Компоненте су идентификоване коришћењем факорске анализе. За сваку од наведених компоненти мучнине дате су описне реченице и њихов интензитет мерен је на скали од 0-уопште не, до 9-озбиљно. Рачунат је укупан скор, који је поређен са визуелно аналогном скалом коју су попунили испитаници претходно изложени ротацији оптокинетичког бубња да би им се изазвала мучнина. Показана је висока корелација између ова два скорa. Скор се може користити за процену мучнине код појединца, као и за поређење искуства мучнине између појединаца¹⁶⁰.

Мучнина и повраћање су веома озбиљни и узнемирујући симптоми код пацијената на хемотерапији, па је због тога највећи број инструмената за мерење мучнине и повраћања развијен баш код примене ових лекова¹⁶⁰.

1.9.6.Morrow's Assessment of Nausea and Emesis (MANE)

Ова скала мери антиципаторну мучнину и повраћање и мучнину и повраћање после примењене хемотерапије. Учесталост сваког стања процењује се посебном скалом, свака има четири ставке. Трајање симптома пацијент сам пријављује као број сати које су мучнина и повраћање трајали. Тежина сваког одговора се процењује засебно скалом од шест тачака од „веома благо“ до „неподношљиво“. Време када је пацијент осећао

најинтензивније мучнину мерена је скалом са 6 одговора, од „током третмана“ до „24 и више часова после третмана“. Овај упитник може се користити код мучнине изазване хемотерапијом¹⁶¹.

У студији *Measuring Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis* мерен је утицај мучнине и повраћања пацијената на хемотерапији на њихов квалитет живота, као и испитивање психометријских особина постојећих упитника и додатних питања. Коришћено је више упитника, пре свега упитник Европске организације за испитивање и третман канцера. Упитник за квалитет живота пацијената који имају канцер је главни упитник на кога су додата питања везана за гађење. Ради испитивања валидности упитника коришћена је МАНЕ (MANE-Morrow's Assessment of Nausea and Emesis) и додата су питања за испитивање гађења. Пре примењене хемотерапије пацијенти су попуњавали упитник. Пацијенти који су примали хемотерапију један дан, контактирани су телефоном за седам дана од примњене хемотерапије. Другу групу чинили су пацијенти који су примали хемотерапију и другог и трећег дана и контактирани су за девет дана од првог дана примњене хемотерапије. Овај комбиновани упитник има одговарајућу пуноважност и поузданост, па се може користити за мерење квалитета живота пацијената на хемотерапији. Закључено је такође, мучнина, гађење и повраћање значајно утичу на квалитет живота пацијената на хемотерапији¹⁶².

1.9.7. ПРОМИС (PROMIS) скала

ПРОМИС (*PROMIS-Patient Reported Outcomes Measurement Information System Gastrointestinal Symptom Network*) је развио скалу за процену гастроинтестиналних симптома. Развијене су скале за осам најдоминантнијих гастроинтестиналних симптома,

које су пацијенти пријавили и то су: бол у стомаку, гасови и надимање, мучнина и повраћање, диареја, констипација, инконтиненција, горушица и рефлукс, отежано гутање. Једна од развијених скала процењује тежину мучнине изазвану лековима или болешћу. Детаљном претрагом литературе, добијена су питања која описују гастроинтестиналне симптоме. Потом су формиране фокус групе (у свакој групи налазили су се пацијенти са истом болешћу гастроинтестиналног тракта). На овај начин добијен је повратни одговор од пацијената, на формирана питања. Првобитна питања била су стандардизована и дати су градацијски одговори на њих у виду петостепене скале, од „нимало“ до „веома много“. Скала мучнина и повраћање обухвата симптоме: осећање болести у стомаку, смањење апетита, „сува тежина“ и на крају повраћање садржаја желуца. Скала је описивала учесталост, озбиљност и предвидљивост ових симптома током последњих седам дана¹⁶³.

У студији *A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation* развијен је упитник који је требало да утврди ране нежељене ефекте повезане са оралним суплементом гвожђа (гвожђе сулфат) и које симптоме пацијенти најлошије подносе. Број пријављених симптома био је значајно већи у гвожђе сулфат групи пацијената у односу на групу која је узимала плацебо (*placebo*), а симптоми које су пацијенти најлошије подносили били су: горушица, бол у стомаку и црна столица¹⁶⁴.

1.10. Фактори ризика за настанак мучнине после примене лекова

Показано је да су најзначајнији фактори ризика за постоперативну мучнину и повраћање: женски пол, историја постоперативне мучнине и повраћања или болести кретања, непушачи, млађи пацијенти, коришћење анестезије са испарљивим анестетиком и постоперативни опиоиди (они су најзначајнији независни фактори ризика за појаву мучнине после операције)^{165,166}.

Мучнина и повраћање су добро познати нежељени ефекти хемиотерапије. Проспективна студија *Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: Index for personalized antiemetic prophylaxis* је показала да у акутној фази терапија није била успешна код пацијената женског пола, млађих од 55 година, код пацијената који нису уносили алкохол и нису пушили. Само женски пол био је удружен са неуспехом терапије у одложеној фази¹⁶⁷.

Жене и млађи пацијенти оба пола чешће пријављују мучину и повраћање, преваленца у пацијената палијативне неге је 71%, у последњих шест недеља живота 40%, а 40-70% у последњим месецима¹⁶⁸.

1.10.1. Мучнина после оралне примене препарата гвожђа

Дефицит гвожђа је један од најчешћих нутритивних дефицита¹⁶⁹. У Великој Британији сваке године 4,7 милиона људи оболи од анемије узокване недостатком гвожђа¹⁷⁰. Инциденција анемије у Војводини је 7,7%, при чему је она учесталија у женској популацији у односу на мушку¹⁷¹. Прва линија терапије сидеропенијске анемије су препарати гвожђа (гвожђе фумарат, гвожђе хидроксид полималтозни комплекс)¹⁷².

Гастроинтестиналне нуспојаве су најчешће пријављени нежељени ефекти оралног третмана гвожђем и укључују: црну столицу, мучнину, надимање, бол у стомаку, порлив, затвор¹⁶⁹.

Код терапије гвожђем постоје супростављена мишљења. Неки аутори сматрају да се мучнина може избећи применом мањих доза и узимањем терапије после оброка, док други показују да нежељена дејства орално примењеног гвожђа нису у вези са дозом лека^{170,173}. Труднице које су интермитентно узимале оралне препарате гвожђа пријавиле су мање нежељених дејстава у односу на оне које су га свакодневно користиле¹⁶⁸. Да ли интермитентна примена оралних суплемената гвожђа (једном недељно) умањује мучнину у поређењу са свакодневном применом гвожђа није до краја разјашњено^{174,175}.

Постоје подаци да тип соли перорално узетог гвожђа утиче на стопу и озбиљност мучнине. Показано је да се соли гвожђа (+2), посебно гвожђе глуконат у течном стању, боље подносе¹⁷⁶. Студија која је поредила ефикасност и подношљивост два препарата гвожђа: гвожђе хидроксид полималтозни комплекс и гвожђе сулфат у педијатријској популацији пацијената, показала је да препарати имају исту ефикасност, али да се први (гвожђе полималтозни комплекс) боље подноси¹⁶⁹. Системски рад који се бавио ефикасношћу и сигурношћу оралних препарата гвожђа, није показао разлику у стопи мучнине и повраћања међу различитим солима гвожђа¹⁷⁷. Пацијенти са инфламаторним болестима црева значајно лошије подносе препарате гвожђа у односу на општу популацију (чак 52% пацијената са инфламаторним болестима црева су прекинули третман гвожђе сулфатом због лошег подношења ових препарата)¹⁷⁰.

У студији *A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation*, направљен је упитник који се бави гастроинтестиналним нежељеним ефектима, који су последица узимања гвожђа. Упитник је већ на малом броју испитаника показао које су најчешће нуспојаве настале услед узимања гвожђа, али није ишао корак даље, тј. да ли су пацијенти одустали од терапије гвожђем и зашто¹⁶⁴.

ПРОМИС (PROMIS) скала се може користити за читав спектар гастроинтестиналних манифестација. Део који се односи на мучнину и повраћање помаже пацијенту да опише своје тегобе, али нам не даје одговор, као и претходна студија, да ли се одустало од терапије леком и шта је основни мотив одустајања. У нашој земљи још увек нема пуноважног (валидираног) превода овог упитника, а ни других упитника на српском језику за мерење тежине мучнине и повраћања после примене лекова.

2.ЦИЉЕВИ РАДА

1. Превођење и транскултуролошка валидација дела упитника о гастроинтестиналим симптомима из угла пацијента, део који се односи на мучнину и повраћање;
2. Развој и испитивање сопственог упитника за процену мучнине после примене лекова, утврђивање поузданости, валидација и факторска анализа;
3. Утврђивање фактора који доприносе прекиду терапије због екстремне мучнине пацијената на терапији гвожђем.

3.ХИПОТЕЗЕ РАДА

1. Преведени упитник ће имати задовољавајућу поузданост и валидност на узорку пацијената са гастроинтестиналним тегобама после примене лекова, а његова факторска структура ће одговарати доменима оригиналног упитника;
2. Нови упитник ће имати поузданост мерену Кронбаховом алфом већу од 0,8 и његов скор ће добро корелирати са скором преведеног упитника и клиничком проценом стања болесника;
3. Време узимања хране у односу на оралну дозу лека ће значајно утицати на појаву мучнине после примене оралних препарата гвожђа.

4. МЕТОДОЛОГИЈА

4.1. Превођење и транскултуролошка валидација дела упитника о гастроинтестиналним симптомима из угла пацијента

PROMIS скала¹⁶³, део који се односи на мучнину и повраћање, преведена је на српски језик и извршена је транскултуролошка валидација исте.

Превод и културолошка адаптација скале урађена је у складу са преопрукама датим у ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) водичу⁵⁷.

Дозвола за превод са енглеског на српски језик PROMIS-GSS-nausea скале, која се састоји од четири питања, добијена је од National Institutes of Health Patient Reported Outcomes Measurement Information System. Истраживачи Слободан Јанковић и Анђелка Прокић, којима је матерњи језик српски превели су оргинални упитник на српски језик. Превод су радили независно. Када је скала преведена на српски језик истраживачи су упоредили преводе и две верзије спојили у једну, трудећи се да спојена верзија пренесе право значење питања са енглеског на српски језик. Спојену верзију упитника назад на енглески превео је др Жан Фришчић, који је рођен и одрастао Аустралији. Др Фришчић није имао оргиналну верзију PROMIS-GSS-nausea скалу. Превод спојене верзије упитника на енглески језик истраживачи су упоредили са оргиналним упитником и коначно усвојили финалну српску верзију упитника.

Тестирање финалне верзије упитника на српском језику на јасноћу и разумљивост рађена је на пет студената постдипломских студија на Факултету медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу. После ове пилот студије, направљени су минималне измене, а

коначна верзија PROMIS-GSS-nausea на српском језику умножена је у одговарајућем броју примерака и припремљена за тестирање поузданости на узорку од 128 пацијената.

4.2. Развој сопственог упитника за процену мучнине после примене лекова (DINS-Drug Induced Nausea Scale), утврђивање поузданости, валидација и факторска анализа

Нови упитник за испитивање мучнине је развијен по водичу који је установио Robert F¹⁵⁴. Прво, утврђен је феномен од интереса - мучнина изазвана лековима, која је најчешћи узрок прекида, иначе делотворне терапије¹⁵⁹. Током два састанка истраживача начињен је почетни скуп питања. Свако питање је осмишљено у форми позитивних исказа и у вези је са појавом коју треба измерити - мучнину изазвану лековима. Понуђено је пет могућих одговора у форми Ликертове скале и то: „никад“, „ретко“, „понекад“, „често“ и „увек“. Одговори су ранжирани од 1 („никад“) до 5 („увек“) . Укупан скор упитника рачунат је сабирањем одговора појединачних питања. Пацијенти са скором од 1 до 10 имали су благу мучнину, од 11 до 20 умерену мучнину и од 21 до 25 озбиљну мучнину.

Исправку и корекцију почетог скупа питања урадили су лекари специјалисти, психијатар, гастроентеролог и клинички фармаколог, запослени у Клиничком центру у Крагујевцу. Додато је једно валидационо питање које открива је требало да открије неку другу мотивацију тј мотивацију да се дају друштвено пожељни одговори. У ту сврху коришћено је питање: „Ја увек покушавам да помогнем другим људима“.

Иницијални скуп питања тестиран је на узорку од пет студената постдипломских студија Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу на јасноћу и

разумљивост. После ове пилот студије упитник је копиран и припремљен на испитивање поузданости на узорку од 128 пацијената.

4.2.1. Испитивање поузданости упитника

За испитивање поузданости упитника коришћене су три методе:

1. Интерна конзистенција је испитивана рачунањем коефицијента Кронбахова алфа за цео упитник.
2. Потом је упитник подељен на два дела, па је коефицијент Кронбахова алфа рачунат за сваки од делова упитника. Коришћењем Кронбахове алфе за оба дела упитника, броја питања за сваки део упитника и средње корелације међу питањима у оба дела оригиналног упитника Spearman-Brown коефицијент за цео упитник израчунат је помоћу Spearman-Browнове „предвиђајуће“ формуле¹⁷⁸.
3. За свако питање израчуната је његова средња вредност и варијанса са циљем утврђивања његове прикладности да мери степен озбиљности мучнине.

4.2.2. Испитивање пуноважности упитника

Пуноважност садржаја упитника евалуирала је независна комисија, коју су чинили три лекара специјалисте Клиничког центра Крагујевац: психијатар, гастроентеролог и клинички фармаколог.

Пуноважност повезана са критеријумом је тестирана помоћу три методе:

1. Поређењем новог упитника када су овај попунили истраживачи и пацијенти самостално;

2. Конвергентна валидност је тестирана поређењем скорa новог упитника са скором PROMIS-GSS nausea;
3. Дивергентна валидност теститрана је поређењем скорa новог упитника са скором Нетолеранције неизвесности (Intolerance Uncertainty). Дозволу за коришћење српске верзије упитника за Нетолеранцију неизвесности (овај упитник мери нетолеранцију неизвесности у свакодневном животу и претходно је валидиран на популацији пацијената из Србије) добијена је од професора Љиљане Михаић, психолога на Универзитету у Новом Саду.

Корелација између скорова упитника рачуната је и презентована у Multi-method, multi-trait матрици. Статистичка обрада података рађена је на софтверу IBM SPSS Statistics 18.

4.2.3.Факторска анализа упитника

Анализа главних компоненти упитника рађена је да би се открили главни фактори које упитник мери¹⁷⁹.

Анализа главних компоненти групише питања из скале на мањи број главних компоненти које описују већину варијансе одговора на питања из скале. Свака од главних компоненти покрива део варијансе података и они нису у корелацији између себе. Фактори који покривају највећи део варијансе су задржани, док су други мали износи варијансе одбачени. Количина варијансе коју покрива свака компонента мери се њеном eigenvalue. Eigenvalue је бројка која означава колика је количина информација коју носи један фактор. Погодност упитника и узорка за факторску анализу тестирана је помоћу Бартлетовог теста сферичности и Кајзер-Мејер-Олкиновог теста адекватности узорковања. Фактори су екстраховани прво без ротације, уз услов да Eigenvalue мора бити већи од 1 и

коришћењем Scree plot (екстраховани фактори били су изнад „лакта“ дијаграма). Потом су референтне осе ротиране ортогонално Варимакс методом и урађена је још једна екстракција фактора, користећи исте критеријуме као за неротирајуће решење. За екстраховане факторе пријављено је: количина информација коју носи један фактор, eigenvalues и проценат објашњиве варијансе. Екстраховани фактори су названи у складу са тим. Статистичка обрада података рађена је на софтверу IBM SPSS Statistics 18.

4.2.4. Временска стабилност упитника

Временска стабилност новог упитника и PROMIS-GSS-nausea упитника тестирани су другим попуњавањем упитника, које су истраживачи обавили две недеље после прве посете апотеци. Пацијенти су други пут тестирани телефоном.

4.3. Фактори који доприносе настанку мучнине

4.3.1. Дизајн студије

Студија је дизајнирана као опсервациона, а методологија рада је подразумевала студију пресека и трајала је од 1.јануара 2016 до 31.децембра 2016. Узорак пацијената је био узастопан тј. у студију су укључени сви пацијенти који су посетили апотеку током трајања студије, а користили су оралне препарате гвожђа. Анкетирање је извршено анонимно и на добровољној основи.

4.3.2. Мерење мучнине изазване оралним препаратима гвожђа

Присуство и степен мучнине изазване препаратима гвожђа мерен је DINSom.

Упитник се састоји од пет питања:

1. Током терапије препаратима гвожђа да ли сте осећали мучнину?
2. Током терапије препаратима гвожђан да ли се мучнина јављала у исто доба дана?
3. Током терапије препаратима колико често Вас је мучнина ометала у обављању свакодневних активности?
4. Током терапије препаратима гвожђа да ли Вам је због мучнине опао апетит?
5. Током терапије препаратима гвожђа да ли сте осећали нагон за повраћање?

Понуђено је пет могућих одговора у форми Ликертове скале и то: „никад“, „ретко“, „понекад“, „често“ и „увек“.

Поред DINSa попуњен је још један упитник, који је отвореног типа, а послужио је да би се добили подаци о независним и збуњујућим варијаблама.

Независне варијабле су: тип соли оралног препарата гвожђа, пушење, коришћење алкохола и кафе.

Збуњујуће варијабле су: пол, године, радни статус, средина у којој пацијент живи, трудноћа, познавање о гастроинтестиналним нежељеним ефектима које соли гвожђа изазивају, претходна искуства мучнине после узимања лекова, коморбидитет, коришћење других лекова, конкомитантне гастроинтестиналне болести, хронична бубрежна инсуфицијенција, цироза јетре и историја гастроскопије.

4.3.3. Статистичка обрада података

Подаци су обрађени дескриптивном статистиком. Израчуната је фреквенца и проценат различитих вредности код категоријских променљивих, као и средња вредност и

стандардна девијација код континуалних варијабли. Укупан резултат DINS скале израчунат је једноставним сабирањем резултата појединачних питања. Ефекти независних и збуњујућих варијабли на тотални скор DINS упитника процењен је вишеструком линеарном регресијом, кроз знак и величину коефицијента варијабли са значајним статистичким утицајем. Оптималан регресиони модел је установљен применом backward deletion методом.

Рачунање је обављено коришћењем софтвера SPSS (Statistical Program for Social Sciences), верзија 18.

4.4. Популација

Финална верзија новог упитника (DINS) и PROMIS-GSS-nausea на српском језику тестиране су на поузданост на узастопном узорку амбулантних пацијента који су долазили у апотеку у Осечину током трајања студије од 1.јануара 2016. до 31.децембра 2016. године, а испуњавали су укључујуће и искључујуће критеријуме. Критеријуми за укључивање у студију били су: коришћење оралних препарата гвожђа најмање 2 недеље, писменост и пунолетни пацијенти. Критеријуми за укључивање у студију испитивања фактора који утичу на настанак мучнине били су: пунолетни пацијенти који имају мање од 75 година, дијагноза анемије узроковане недостатком гвожђа, коришћење оралних суплемената гвожђа најмање две недеље пре посете апотеци и писменост. Критеријуми за искључивање из студије били су: гастректомија, когнитивни поремећаји (скор на Mini-Mental State Examination-Мини Преглед Менталног Здравља испод 24), поремећаји расположења и ментална ретардација. Током прве посете упитници су попуњавани на два начина: прво је истраживач испитивао пацијенте, а онда су пацијенти самостално попуњавали упитнике.

Током друге посете апотеци, две недеље касније, истраживач је поново интервијуисао пацијенте.

5. РЕЗУЛТАТИ

5.1. Развој сопственог упитника за процену мучнине после примене лекова (DINS-Drug Induced Nausea Scale), утврђивање поузданости, валидација и факторска анализа

Прва верзија DINS упитника састојала се од 5 питања, после пилот студије и мањих измена тестирана је на узорку од 128 пацијената: просечне старости 45.8 ± 13.5 , однос мушкарци/жене 16/112 (12.5%/87.5%); образовање основна школа/средња школа/факултетско образовање 26.6% / 51.6% / 21.6%; место становања - урбана/рурална средина 83/45 (64.8%/35.2%). Свим пацијентима, осим 2 (1.6%), били су прописани орални препарати гвожђа за третман анемије. Пацијенти су користили соли гвожђа у односу на оброке на следећи начин: 38 пацијената (29.7%) је узимало пре оброка, 7 (5.5%) током оброка, 68 (53.1%) после оброка и 15 (11.7%) није водило рачуна о времену узимања лека. Седмдесет пацијената (54.7%) је претходно било упознато са нежељеним ефектима препарата гвожђа, док осталих 58 пацијената (45.3%) није било упознато са истим. Претходно искуство мучнине после оралне примене лекова имало је 16 пацијената (12.5%), док 112 (87.5%) није искусило мучнину после примене лекова. У узорку испитаника 53 пацијента (41.4%) је боловало од најмање једне хроничне незаразне болести, а 75 (58.6%) није.

5.1.1. Тестирање поузданости

Упитници PROMIS, DINS и IU тестирани су три пута на истој популацији. У табелама 3-11

дате су средње вредности и стандардне девијације вредности одговора после сваког тестирања.

Табела 3. Средње вредности и стандардна девијација одговора на питања PROMIS упитника, после првог тестирања.

PROMIS упитник	Средња вредност одговора	Стандардна девијација
I пут I питање	0.83	1.311
I пут II питање	0.63	1.249
I пут III питање	0.57	1.025
I пут IV питање	0.07	0.420

Табела 4. Средње вредности и стандардна девијација одговора на питања DINS упитника, после првог тестирања

DINS упитник	Средња вредност одговора	Стандардна девијација
I пут I питање	1.97	1.386
I пут II питање	1.89	1.399
I пут III питање	1.71	1.243
I пут IV питање	1.36	0.858
I пут V питање	1.63	1.100

Табела 5. Средње вредности и стандардна девијација одговора на питања IU упитника, после првог тестирања

Упитник за нетолеранцију неизвесности	Средња вредност одговора	Стандардна девијација
I пут I питање	2.20	1.204
I пут II питање	1.98	1.046
I пут III питање	2.51	1.108
I пут IV питање	2.45	1.176
I пут V питање	2.11	1.067
I пут VI питање	2.43	1.272
I пут VII питање	2.07	1.051
I пут VIII питање	2.34	1.082
I пут IX питање	2.05	1.064
I пут X питање	2.06	1.182

Табела 6. Средње вредности и стандардна девијација одговора на питања PROMIS упитника, после другог тестирања

PROMIS упитника	Средња вредност одговора	Стандардна девијација
II пут I питање	0.77	1.250
II пут II питање	0.59	1.201
II пут III питање	0.55	1.034
II пут IV питање	0.09	0.486

Табела 7. Средње вредности и стандардна девијација одговора на питања DINS упитника, после другог тестирања

DINS упитника	Средња вредност одговора	Стандардна девијација
II пут I питање	1.98	1.403
II пут II питање	1.90	1.391
II пут III питање	1.66	1.225
II пут IV питање	1.33	0.824
II пут V питање	1.60	1.082

Табела 8. Средње вредности и стандардна девијација одговора на питања IU упитника, после другог тестирања

Упитник за нетолеранцију неизвесности	Средња вредност одговора	Стандардна девијација
II пут I питање	2.09	1.153
II пут II питање	2.00	1.080
II пут III питање	2.44	1.078
II пут IV питање	2.39	1.172
II пут V питање	2.14	1.063
II пут VI питање	2.43	1.225
II пут VII питање	2.02	1.031
II пут VIII питање	2.23	1.044
II пут IX питање	2.05	1.071
II пут X питање	2.08	1.201

Табела 9. Средње вредности и стандардна девијација одговора на питања PROMIS упитника, после трећег тестирања

PROMIS упитника	Средња вредност одговора	Стандардна девијација
III пут I питање	0.74	1.225
III пут II питање	0.58	1.195
III пут III питање	0.54	1.019
III пут IV питање	0.09	0.486

Табела 10. Средње вредности и стандардна девијација одговора на питања DINS упитника, после трећег тестирања

DINS упитника	Средња вредност одговора	Стандардна девијација
III пут I питање	1.95	1.388
III пут II питање	1.91	1.428
III пут III питање	1.68	1.229
III пут IV питање	1.32	0.813
III пут V питање	1.64	1.141

Табела 11. Средње вредности и стандардна девијација одговора на питања IU упитника, после трећег тестирања

Упитник за нетолеранцију неизвесности	Средња вредност одговора	Стандардна девијација
III пут I питање	2.07	1.145
III пут II питање	2.00	1.042
III пут III питање	2.44	1.033
III пут IV питање	2.40	1.179
III пут V питање	2.12	1.069
III пут VI питање	2.39	1.256
III пут VII питање	2.08	1.054
III пут VIII питање	2.28	1.072
III пут IX питање	2.07	1.051
III пут X питање	2.05	1.199

Након тестирања 5 оригиналних питања DINS упитника и испитивања резултата корелационог матрикса, средњих вредности, вредности варијансе, skewness и kurtosis дистрибуције одговора за свако питање из упитника, ни једно питање није одбачено, остављајући крајњу верзију DINS упитника са 5 питања.

Критеријуми за уклањање питања били су екстремне средње вредности, варијансе близу нула и корелациони коефицијенти са већином осталих ставки испод 0.2. Кронбахова алфа крајње верзије упитника са 5 питања била је 0.892, када је скала оцењена од стране истраживача. Средње вредности одговора, стандардне девијације, скјунис и куртосис за свако питање DINS упитника дати су у Табели 12.

Табела 12. Средње вредности, стандардна девијација, skewness и curtosis одговора на питања DINS упитника (одговори су били оцењени од 1 до 5 на Ликертовој скали)

Питање	Средња вредност одговора	Стандардна девијација	Skewness	Curtosis
Да ли сте осећали мучнину током терапије препаратима гвожђа?	1.97	1.386	1.157	-.084
Током терапије препаратима гвожђа, да ли се мучнина јављала у исто доба дана?	1.89	1.399	1.338	.319
Током терапије препаратима гвожђа, колико често Вас је мучнина ометала у обављању свакодневних активности?	1.71	1.243	1.641	1.404
Да ли Вам је опао апетит током терапије препаратима гвожђа?	1.36	.858	2.651	6.599
Да ли сте осећали нагон за повраћање током терапије препаратима гвожђа?	1.63	1.100	1.746	2.083

После поделе DINS упитника „*split-half*“ методом, Спирман-Браунов коефицијент за цео упитник је рачунат Спирман-Брауновом предвиђајућом формулом, и његова вредност је била 0.834. Када је скала оцењена од стране пацијената Кронбахова алфа била је 0.897.

Кронбахова алфа PROMIS-GSS дела упитника, који се односи на мучнину са 4 питања била је 0.739, када је скала оцењена од стране истраживача. Након поделе PROMIS-GSS упитника, дела који се односи на мучнину „*split-half*“ методом, Спирман-Браунов коефицијент за цео упитник је израчунат коришћењем Спирман-Браунове предвиђајуће формуле, и његова вредност била је 0.662. Када је скала оцењена од стране пацијената, Кронбахова алфа била је 0.737.

5.1.2.Факторска анализа

Факторска анализа DINS упитника урађена је методом главних компоненти. Мера адекватности узимања узорка Кајзер-Мајер-Олкин била је 0.815, а Бартлетов тест сферичности био је значајан ($p=0.000$). Екстрахован је само један фактор, који објашњава 70.1% варијансе и *eigenvalue* 3.503.

Факторска анализа PROMIS-GSS дела упитника који се односи на мучнину урађена методом главних компоненти. Мера адекватности узорка Кајзер-Мајер-Олкин била је 0.614, а Бартлетов тест сферичности био је значајан ($p=0.000$). Екстрахован је само један фактор, који објашњава 56.22% варијансе и *eigenvalue* 2.249.

5.1.3.Пуноважност упитника

Корелациони коефицијенти између питања из упитника PROMIS, DINS и IU, после сваког тестирања, дати су у табелама 13-21.

Табела 13. Корелациони матрикс за PROMIS упитник, после првог тестирања

PROMIS упитник	I пут I питање	I пут II питање	I пут III питање	I пут IV питање
I пут I питање	1	0.769	0.519	0.108
I пут II питање	0.769	1	0.439	0.216
I пут III питање	0.519	0.439	1	0.254
I пут IV питање	0.108	0.216	0.254	1

Табела 14. Корелациони матрикс за DINS упитник, после првог тестирања

DINS	I пут I питање	I пут II питање	I пут III питање	I пут IV питање	I пут V питање
I пут I питање	1	0.880	0.735	0.453	0.684
I пут II питање	0.880	1	0.715	0.499	0.634
I пут III питање	0.735	0.715	1	0.534	0.555
I пут IV питање	0.453	0.499	0.534	1	0.500
I пут V питање	0.684	0.634	0.555	0.500	1

Табела 15. Корелациони матрикс за IU упитник, после првог тестирања

Упитн ика за нетоле ранциј у неизве сности	I пут I питањ е	I пут II питањ е	I пут III питањ е	I пут IV питањ е	I пут V питањ е	I пут VI питањ е	I пут VII питањ е	I пут VIII питањ е	I пут IX питањ е	I пут X питањ е
I пут I питањ е	1	0.629	0.486	0.567	0.357	0.454	0.350	0.451	0.405	0.356
I пут II питањ е	0.629	1	0.540	0.566	0.532	0.452	0.553	0.578	0.503	0.434
I пут III питањ е	0.486	0.540	1	0.550	0.439	0.459	0.354	0.513	0.307	0.276
I пут IV питањ е	0.567	0.532	0.439	1	0.494	0.450	0.344	0.513	0.342	0.337
I пут V питањ е	0.357	0.532	0.439	0.494	1	0.319	0.506	0.480	0.467	0.438
I пут VI питањ е	0.454	0.452	0.459	0.450	0.319	1	0.407	0.409	0.212	0.296
I пут VII питањ е	0.350	0.553	0.354	0.344	0.506	0.407	1	0.561	0.490	0.421
I пут VIII питањ е	0.451	0.578	0.513	0.513	0.480	0.409	0.561	1	0.520	0.593
I пут IX питањ е	0.405	0.503	0.307	0.342	0.467	0.212	0.490	0.520	1	0.574
I пут X питањ е	0.356	0.434	0.276	0.337	0.438	0.296	0.421	0.593	0.574	1

PROMIS упитник	II пут I питање	II пут II питање	II пут III питање	II пут IV питање
II пут I питање	1	0.735	0.505	0.162
II пут II питање	0.735	1	0.406	0.264
II пут III питање	0.505	0.406	1	0.297
II пут IV питање	0.162	0.264	0.297	1

Табела 16. Корелациони матрикс за PROMIS упитник, после другог тестирања

Табела 17. Корелациони матрикс за DINS упитник, после другог тестирања

DINS	II пут I питање	II пут II питање	II пут III питање	II пут IV питање	II пут V питање
II пут I питање	1	0.911	0.707	0.509	0.665
II пут II питање	0.911	1	0.747	0.517	0.632
II пут III питање	0.707	0.747	1	0.531	0.593
II пут IV питање	0.509	0.517	0.531	1	0.536
II пут V питање	0.665	0.632	0.593	0.536	1

Табела 18. Корелациони матрикс за IU упитни, после другог тестирања

Упитн ика за нетоле ранциј у неизве сности	II пут I питањ е	II пут II питањ е	II пут III питањ е	II пут IV питањ е	II пут V питањ е	II пут VI питањ е	II пут VII питањ е	II пут VIII питањ е	II пут IX питањ е	II пут X питањ е
II пут I питањ е	1	0.639	0.455	0.590	0.394	0.457	0.349	0.447	0.443	0.359
II пут II питањ е	0.639	1	0.596	0.535	0.570	0.435	0.481	0.538	0.497	0.437
II пут III питањ е	0.455	0.596	1	0.574	0.482	0.484	0.310	0.485	0.337	0.314
II пут IV питањ е	0.590	0.535	0.574	1	0.518	0.456	0.305	0.474	0.399	0.353
II пут V питањ е	0.394	0.570	0.482	0.518	1	0.351	0.457	0.482	0.478	0.448
II пут VI питањ е	0.457	0.435	0.484	0.456	0.351	1	0.380	0.346	0.312	0.351
II пут VII питањ е	0.349	0.481	0.310	0.305	0.457	0.380	1	0.558	0.498	0.399
II пут VIII питањ е	0.447	0.538	0.485	0.474	0.482	0.346	0.558	1	0.582	0.595
II пут IX питањ е	0.443	0.497	0.337	0.399	0.478	0.312	0.498	0.582	1	0.597
II пут X питањ е	0.359	0.437	0.314	0.448	0.351	0.399	0.595	0.593	0.597	1

PROMIS упитник	III пут I питање	III пут II питање	III пут III питање	III пут IV питање
III пут I питање	1	0.727	0.535	0.170
III пут II питање	0.727	1	0.408	0.266
III пут III питање	0.535	0.408	1	0.303
III пут IV питање	0.170	0.266	0.303	1

Табела 19. Корелациони матрикс за PROMIS упитник, после трећег тестирања

Табела 20. Корелациони матрикс за DINS упитник, после трећег тестирања

DINS	III пут I питање	III пут II питање	III пут III питање	III пут IV питање	III пут V питање
III пут I питање	1	0.899	0.751	0.483	0.708
III пут II питање	0.899	1	0.768	0.501	0.646
III пут III питање	0.751	0.768	1	0.561	0.602
III пут IV питање	0.483	0.501	0.561	1	0.533
III пут V питање	0.708	0.646	0.602	0.533	1

Упитн ика за нетоле ранциј у неизве сности	III пут I питање	III пут II питање	III пут III питање	III пут IV питање	III пут V питање	III пут VI питање	III пут VII питање	III пут VIII питање	III пут IX питање	III пут X питање
III пут I питање	1	0.634	0.520	0.621	0.463	0.457	0.380	0.433	0.460	0.376
III пут II питање	0.634	1	0.607	0.525	0.502	0.469	0.516	0.606	0.474	0.454
III пут III питање	0.520	0.607	1	0.599	0.545	0.516	0.366	0.535	0.370	0.305
III пут IV питање	0.621	0.525	0.599	1	0.512	0.420	0.348	0.496	0.352	0.341
III пут V питање	0.463	0.502	0.545	0.512	1	0.388	0.474	0.514	0.497	0.480
III пут VI питање	0.457	0.469	0.516	0.420	0.388	1	0.399	0.368	0.331	0.331
III пут VII питање	0.380	0.516	0.366	0.348	0.474	0.399	1	0.538	0.471	0.395
III пут VIII питање	0.433	0.606	0.535	0.496	0.514	0.368	0.538	1	0.534	0.395
III пут IX питање	0.460	0.474	0.370	0.352	0.447	0.331	0.471	0.534	1	0.576
III пут X питање	0.576	0.454	0.305	0.341	0.480	0.331	0.395	0.576	0.553	1

Табела 21. Корелациони матрикс за IU упитник, после трећег тестирања

Пуноважност конструкције упитника била је потврђена од стране стручног већа, које је помогло у поновном формулисању питања.

Критеријуми дивергентне валидности били су тестирани кроз непараметарску корелацију скорова DINS упитника (када је оцењен од стране истраживача и од стране пацијената) и скорова IU скале (када је оцењена од стране истраживача и од стране пацијената).

Критеријуми са конвергенту пуноважност били су тестирани кроз непараметарску корелацију између скорова DINS скале (када је иста оцењена од стране истраживача и од стране пацијената) и скорова PROMIS-GSS скале, део који се односи на мучнину (када је скала била оцењена од стране истраживача и од стране пацијената).

Корелациони коефицијент између DINS и IU скала и између PROMIS-GSS дела који се односи на мучнину и IU скала био је испод 0.2 и статистички није значајан. Непараметарска корелација је изабрана, јер дистрибуција није била нормална код свих скорова. Спирманов корелациони коефицијент је приказан у *Multi-trait, multi-method matrix*-у у Табели 22 .

Табела 22. Multi-trait, multi-method корелациони матрикс (непараметарски Спирманови коефицијенти)

	<i>DINS испр</i>	<i>DINS нац</i>	<i>PROMIS испр</i>	<i>PROMIS нац</i>	<i>IU испр</i>	<i>IU нац</i>
<i>DINS испр</i>	1	0.956**	0.765**	0.765**	0.131	0.126
<i>DINS нац</i>	0.956**	1	0.757**	0.759**	0.127	0.123
<i>PROMIS испр</i>	0.765**	0.757**	1	0.961**	0.052	0.037
<i>PROMIS нац</i>	0.765**	0.759**	0.961**	1	0.018	0.013
<i>IU испр</i>	0.131	0.127	0.052	0.018	1	0.972**
<i>IU нац</i>	0.126	0.123	0.037	0.013	0.972**	1

**DINS испр*-DINS скор оцењен од стране истраживача; *DINS нац*-DINS скор оцењен од пацијента; *PROMIS испр*-PROMIS GSS мучнина скор оцењен од стране истраживача; *PROMIS нац*-PROMIS GSS скор оцењен од пацијента; *IU испр*-IU скор оцењен од стране истраживача; *IU нац*-IU скор оцењен од пацијента

5.1.4. Временска стабилност

DINS скала је показала одличну временску стабилност: када је оцењена од истраживача, поновљено је тестирање две недеље касније на истим пацијентим и корелациони коефицијент између скорова (Спирманов коефицијент) био је 0.965 ($p < 0.001$). Кронбахова алфа после поновљеног оцењивања била је 0.901.

PROMIS-GSS скала, део који се односи на мучнину, такође је показала добру временску стабилност: када је оцењена од истраживача, тестирање је поновљено две недеље касније на истим пацијентима и корелациони коефицијент (Спирманов коефицијент) био је 0.947 ($p < 0.001$). Кронбахова алфа после поновљеног оцењивања била је 0.742.

5.2. Фактори који доприносе настанку мучнине

У истраживању је учествовало 128 пацијената са анемијом узрокованом дефицитом гвожђа, који су користили оралне препарате гвожђа. Карактеристике студијског узорка приказане су у Табели 23.

Табела 23. Карактеристике студијског узорка

Варијабла	Вредност	Учесталост или средња вредност	Процент или стандардна девијација
Пол	Мушки	16	12.5%
	Женски	112	87.5%
Старост (године)		47.9	17.1
Образовање	Основно или без школе	34	26.4%
	Средња школа	66	51.6%
	Високо образовање	28	22.0%

Радни статус	Запослен	52	40.6%
	Незапослен	49	38.3%
	Пензионисан	27	21.1%
Место становања	Урбана	83	64.8%
	Рурална	45	35.2%
Трудноћа	Да	16	12.5%
	Не	112	87.5%
Тип соли гвожђа	Гвожђе-фумарат	90	70.3%
	Гвожђе-хидроксид	16	12.5%
	Гвожђе-глуконат	19	14.8%
	Гвожђе пирофосфат	3	2.4%
Дневна доза соли гвожђа (mg)		480.9	258.3
Просечно трајање суплементације (месеци)	трајање гвожђем	15.1	32.6
Време дозирања у односу на оброк	Пре јела	38	29.7%
	Током јела	7	5.5%
	После јела	68	53.1%
	Не водим рачуна	15	11.7%
Временски распоред дозирања током дана	Јутро	24	18.8%
	Касно поподне или вече	9	7.0%

	Ујутро и увече	86	67.2%
	Не водим рачуна	9	7.0%
Познати нежељени ефекти	Да	70	54.7%
оралних препарата гвожђа	Не	58	45.3%
Искуство са мучнином	Да	16	12.5%
након оралног уноса лекова	Не	112	87.5%
Коморбидитет	Да	53	41.4%
	Не	75	58.6%
	Не	62	48.4%
Орално коришћење других	Кардиоваскуларни	22	17.2%
лекова	лекови		
	Психотропни лекови	6	4.7%
	Антидијабетици	5	3.9%
	Друга група лекова	33	25.8%
Пушење	Да	27	21.1%
	Не	101	78.9%
Унос алкохола	Да	5	3.9%
	Не	123	96.1%
Просечан број шољица кафе		12.3	7.5
недељно			
Историја	Да	3	2.3%
гастроинтестиналних		125	97.7%
болести	Не		

Гастроскопија	Да	11	8.6%
	Не	117	91.4%
Хронична бубрежна инсуфицијенција	Да	0	0.0%
	Не	128	100.0%
Цироза јетре	Да	0	0.0%
	Не	128	100.0%

Средња вредност скорa DINS упитника била је 8.56 ± 5.07 (ранг од 5 до 25). Оптималан модел вишеструке регресије ($R^2 = 0.114$, $F = 2.204$, $p = 0.039$) после backward deletion укључио је следеће варијабле: орални унос других лекова, познати нежељени ефекти оралних препарата гвожђа, искуство са мучнином након оралног уноса лекова, пол, просечан број шољица кафе недељно, историја гастроинтестиналних болести и тип соли гвожђа.

Само две варијабле показале су значајан утицај на вредност DINS скорa: просечан број шољица кафе недељно ($B = 0.143$, range 0.022 – 0.264, $p = 0.021$) и историја гастроинтестиналних болести ($B = -5.923$, range -11.814 – 0.033, $p = 0.049$).

6.ДИСКУСИЈА

Крајња верзија DINS скале са 5 питања показала је одличну поузданост, оцењену од истраживача и од пацијената. Била је временски стабилна, тестови дивергентне и конвергентне валидности имају добре резултате. Факторска анализа показала је само један фактор, што значи да цела скала мери само један феномен, интензитет мучнине. DINS скала је поузданија од претходно потврђене PROMIS-GSS скале, део који се односи на мучнину.

Иако је скала PROMIS-GSS део који се односи на мучнину коришћена за мерење интензитета мучнине код различитих гастроинтестиналних болести, показујући високу способност да прави разлику између суптилних промена интензитета мучнине¹⁸⁰, није се раније користила за мерење мучнине изазване леком. У овом истраживању показала је потребан ниво поузданости за ову намену, али DINS скала ју је надмашила са својом високом Кронбаховом алфом око 0.9.

Мучнина и повраћање су нарочито озбиљни у пацијената који примају хемотерапију, па није изненађујуће што је највећи број инструмената за мерење мучнине и повраћања узрокованих лековима било специфично развијено баш у овој области. Скорашњи системски преглед пронашао је седам инструмената за мерење мучнине, гађења и повраћања изазваних хемотерапијом¹⁸¹. Већина ових инструмената покрива три кључна домена (мучнина, повраћање и гађење) и припремају се у неколико облика који су прилагођени за три различите фазе феномена мучнина-повраћање-гађење: предвиђајући, акутни и одложени. Инструмент DINS је оријентисан на домен мучнине, који је често једини присутан када пацијенти користе лекове са мањим еметогеним потенцијалом у односу на цитостатике¹⁸². Због тога, DINS не би требало користити за мерење мучнине,

гађења и повраћања узрокованих хемотерапијом, већ за процену мучнине узроковане мање еметогеним лековима прописаним ванболничким пацијентима.

Иако је ограничен на мерење мучнине, DINS инструмент покрива суштинске аспекте овог феномена, који такође могу бити укључени у гађење и повраћање: појава (питање 2), учесталост (питање 3), трајање (питање 1) и озбиљност (питања 4 и 5)¹⁸². Упитник о гастроинтестиналним симптомима који су развили Pereira et al¹⁶⁴, такође покрива ове аспекте мучнине, али одговори на питања су имали само три модалитета „блага“, „умерена“ и „озбиљна“, што ограничава дискриминациону моћ скале. У својој студији Pereira и сарадници нису мерили интерну конзистенцију свог упитника. Иако она највероватније не би била висока, јер се упитник односи само на стање пацијента на дан испитивања, недостаје хроничност, као важан аспект мучнине узроковане лековима.

Главно ограничење овог истраживања био је нехомоген студијски узорак тј. неки од пацијената су имали претходна искуства са мучнином после примене лекова, неки нису; женски пол је доминантан због веће учесталости анемије узроковане недостатком гвожђа. Ова нехомогеност могла би бити одговорна за нешто ширу дисперзију одговора пацијената. Осим тога, пацијенти су узимали само један лек (соли гвожђа) који узрокује мучнину, па резултати могу бити специфични за тај лек и не могу се применити за мучнину узроковану другим лековима.

Ово истраживање открива само два фактора за статистички значајним утицајем на учесталост и степен мучнине после оралне примене препарата гвожђа: унос кафе и историја гастроинтестиналних болести. Док свака додатна шоља кафе по недељи повећава

DINS скор за 0.143 бода, историја гастроинтестиналних болести имала је протективни ефекат и смањила је DINS скор за 5.923 бода.

Чини се да кафа појачава мучнину као нежељан ефекат лека. То је показано у групи пацијената који су примили еметогену хемотерапију и интензивно гнушање на кафу развило се након првог циклуса терапије, а пацијенти су избегавали да узимају кафу како би избегли мучнину¹⁸³. Пацијенти који су третирани инхибиторима простагландина за пременструални синдром у малој опсервационој студији имали су користи од уздржавања од кафе, ређе су доживљавали мучнину као нуспојаву терапије¹⁸⁴. Труднице које пате од јутарње мучнине, такође имају јако гнушање на кафу¹⁸⁵. Механизам еметогеног ефекта кафе остаје нејасан, претпоставља се да кофеин повећава холинергичку трансмисију у центру за повраћање, као што је недавно показано да блокира ацетилхолинестеразу¹⁸⁶.

Историја гастроинтестиналних болести значи да пацијент има претходно искуство са мучнином и могућим повраћањем. Показано је да психолошки третман, ако што је аутогени тренинг, помаже пацијентима да ефикасније контролишу мучнину услед болести кретања¹⁸⁷, што би могло да буде објашњење зашто су пацијенти у овом истраживању имали мањи DINS скор ако су претходно били изложени гастроинтестиналним болестима. Вероватно им претходно искуство помаже да буду мање узнемирени када осете мучнину после примене оралног гвожђа, па сами тим је резултат DINSa нижи.

У овом истраживању није нађена веза између типа соли гвожђа, дневне дозе или дозног режима са тежином мучнине, што је исти закључак као и у два објављена системска прегледа студија на ову тему^{174,177}. Иако изгледа логично да оксидативни стрес на слузокожу желуца услед примене гвожђа, зависи од његове дозе и повезаности узимања

лека са оброком, вероватно то није једини механизам којим орални препарати гвожђа изазивају мучнину. Показано је да гвожђе изазива јасно различите сензације од традиционалних, основних укуса укључујући олфакторне и оралне сензације¹⁸⁸, тако да метални укус, а не гастрична иритација може бити главни фактор у патогенези мучнине изазване оралним препаратима гвожђа.

Учесталост и озбиљност мучнине услед оралне примене препарата гвожђа не зависи од оралног оптерећења гвожђем, али прилично зависе од уноса кафе и претходног искуства са симптомима гастроинтестиналних болести. Промена у начину исхране (избегавање узимања кафе током коришћења оралних препарата гвожђа) и едукација пацијената о типу и озбиљности симптома гастроинтестиналних болести може бити корисна превентивна мера за избегавање или бар ублажавање симптома мучнине и/или повраћања изазваних оралним препаратима гвожђа.

Заједнички фактори ризика за појаву мучнине и повраћања код примене различитих група лекова су женски пол и старији пацијенти⁷². Жене у поређењу са мушкарцима имају мању телесну тежину и величину органа, више масти, различит гастрични мотилитет и нижу стопу гломерулане филтрације. Постоје студије које указује да је активност ензима СУТ Р450 виша у жена него код мушкараца¹⁸⁹. Ове разлике могу утицати на апсорпцију, дистрибуцију, метаболизам и елиминацију лекова. Жене између 17-44 године два пута чешће посећују лекара у поређењу са мушкарцима истих година. Такође, жене чешће пријављују симптоме болести у односу на мушкарце¹⁹⁰. Не треба занемарити ни специфична стања код жена као што су трудноћа, менопауза и ментруациони циклус, који могу утицати на ефекте лекова. Физиолошке промене током трудноће могу значајно утицати на фармакокинетику и фармакодинамику лекова које жена узима. Неке од ових

промена су: повећање волумена крви, повећава се филтрација у гломерулима, серумски протени су нижи, мотилитет, киселост и тонус у ГИТу се смањују током трудноће. Повећање екстраваскуларног волумена током другог и трећег триместра доводи до смањење концентрације гвожђа у плазми¹⁹¹. Комплијанса је боља у трудница које су користиле суплементе гвожђа једном недељно, упркос томе што је у овој групи фреквенца нежељених ефеката била виша у односу на труднице које су гвожђе користиле свакодневно, показала је студија рађена у Бангладешу. Мучнина и повраћање смањили су комплијансу у обе групе, али само код жена нижег социоекономског статуса¹⁹². Неки аутори сматрају да се мучнина може избећи применом мањих доза и узимањем терапије после obroка, док други показују да нежељена дејства орално примењеног гвожђа нису у вези са дозом лека^{170,173}. Труднице које су интермитентно узимале оралне препарате гвожђа пријавиле су мање нежељених дејстава у односу на оне које су га свакодневно користиле¹⁷⁰. Сматра се да високе дозе гвожђа, код свакодневне примене, доводе до оксидативног стреса на слузницу гастроинтестиналног тракта, нежељених ефеката и смањене апсорпције гвожђа¹⁹⁶⁻¹⁹⁸. Ефикасније је узимати препарате гвожђа једном или три пута недељно него свакодневно показали су и *Bouzari* и сарадници¹⁹⁹.

Постоје подаци да тип соли перорално узетог гвожђа утиче на стопу и озбиљност мучнине, показано је да се соли гвожђа (+2), посебно гвожђе глуконат у течном стању боље подноси¹⁷⁶. Студија која је поредила ефикасност и подношљивост два препарата гвожђа: гвожђе хидроксид полималтозни комплекс и гвожђе сулфат у педијатријској популацији пацијената, показала је да препарати имају исту ефикасност, али да се први (гвожђе полималтозни комплекс) боље подноси¹⁶⁹. Системски рад који се бавио ефикасношћу и сигурношћу оралних препарата гвожђа, није показао разлику у стопи

мучнине и повраћања међу различитим солима гвожђа¹⁷⁷. *Todd McDiarmid, MD* и *Diane E. Johnson, MLS* у свом раду показују да различите соли гвожђа (сулфат, фумарат и глуконат) имају подједнаку подношљивост. Препарат гвожђа са модификованим ослобађањем лека је показао бољу подношљивост, међутим гвожђе сулфат је ипак стандардни препарат у терапији анемије због ефикасности, трошкова и релативно добре подношљивости. Степен доказа за ове тврдње је А (извор су рандомизиране контролисане клиничке студије)²⁰⁰. Пацијенти са инфламаторним болестима црева значајно лошије подносе препарате гвожђа у односу на општу популацију (чак 52% пацијената са инфламаторним болестима црева су прекинули третман гвожђе сулфатом због лошег подношења ових препарата). Терапија анемије код оваквих пацијената заснива се на примени гвожђе сукрозе и еритропоетина²⁰¹.

Инциденца нежељених ефеката лекова је чешћа код старијих пацијената у односу на друге старосне групе из неколико разлога¹⁹³. Старији пацијенти имају више здравствених проблема, па користе више лекова и суплемената купљених у апотеци. Што су људи старији смањује се способност јетре да метаболише лекове¹⁹⁴. Такође, смањује се количина воде у организму, па лекови који су хидросолубилни достижу више концентрације, док се липосолубилни лекови акумулирају у масном ткиву. Код старијих пацијената са сидеропенијском анемијом боље је користити ниже дозе препарата гвожђа. Терапија је ефикасна, а нежељени ефекти препарата гвожђа су значајно смањени¹⁹⁵.

7.3АКЉУЧЦИ

1. DINS скала мери један феномен, интензитет мучнине изазване оралним препаратима гвожђа. Има одличну поузданост и временску стабилност.
2. DINS инструмент покрива суштинске аспекте мучнине, који такође могу бити укључени у феномене гађења и повраћања: појава (питање 2), учесталост (питање 3), трајање (питање 1) и озбиљност (питања 4 и 5).
3. Ово истраживање открива само два фактора за статистички значајним утицајем на учесталост и степен мучнине после оралне примене препарата гвожђа: унос кафе и историја гастроинестиналних болести.
4. У овом истраживању није нађена веза између типа соли гвожђа, дневне дозе или дозног режима са тежином мучнине.
5. DINS упитник је поуздан инструмент за процену мучнине са вредностима Кронбахове алфе 0.892, када је оцењен од стране истраживача. Поделом упитника „*split-half*“ методом, Спирман-Браунов коефицијент за цео упитник је 0.834. Када је скала оцењена од стране пацијената Кронбахова алфа била је 0.897.
6. Факторском анализом екстрахован је само један фактор који упитник мери, мучнина после примене лекова, који објашњава 70,1% варијансе
7. Пуноважност упитника у погледу садржаја, потврдило је стручно веће које је и учествовало у формулисању питања. Упитник је пуноважан и у погледу конструкције, показује конвергентну валидност тј. резултати DINSa корелирају са резултатима PROMIS скале део који се односи на мучнину и повраћање. Резултати DINSa не корелирају са

результатима скале Нетолеранција неизвесности, која мери неподнесење неизвесности у свакодневном животу тј. упитник DINS показује и дивергентну валидност

8. DINS скала је показала одличну временску стабилност: када је оцењена од истраживача, поновљено је тестирање две недеље касније на истим пацијентим и корелациони коефицијент између скорова (Спирманов коефицијент) био је 0.965 ($p < 0.001$). Кронбахова алфа после поновљеног оцењивања била је 0.901.

8. ЛИТЕРАТУРА

1. Robert MS, Koch LK, Andrews PLR. Nausea: Mechanisms and Management. 1st ed. New York: Oxford University Press; 2011.
2. Walls R, Hockeberger R, Gausche M. Rosen's Emergency Medicine – Concepts and Clinical Practice. 9th ed. Philadelphia; Elsevier Health Sciences; 2017.
3. Rang HP, Dale MM, Ritter JM. Farmakologija. 5.изд. Beograd: Data status; 2005.
4. Chatterjee S, Rudra A, Sengupta S. Current concepts in the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiol Res Pract.* 2011; 2011: 748031.
5. Švob Štrac D, Pivac N, Mück-Šeler D. The serotonergic system and cognitive function. *Transl Neurosci.* 2016; 7(1): 35-49.
6. Trafton JA, Abbadie C, Basbaum AI. Differential Contribution of Substance P and Neurokinin A to Spinal Cord Neurokinin-1 Receptor Signaling in the Rat. *Journal Neurosci.* 2001; 21(10): 3656-64.
7. Becker D. Nausea, Vomiting, and Hiccups: A Review of Mechanisms and Treatment. *Anesth Prog.* 2010; 57(4): 150–157.
8. Sugiyama Y, Suzuki, T, DeStefino VJ. Integrative responses of neurons in nucleus tractus solitarius to visceral afferent stimulation and vestibular stimulation in vertical planes. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 301(5): R1380–R1390.
9. Shinpo K, Hirai Y, Maezawa H, Totsuka Y, Funahashi M. The role of area postrema neurons expressing H-channels in the induction mechanism of nausea and vomiting. *Physiol Behav.* 2012; 107(1): 98-103.

10. Guyton AC, Hall JE. Textbook of medical physiology. Philadelphia: Elsevier Inc. 2006.
11. Ilić M. Efekat antiemetske terapije u hemioterapijskom lečenju primarnog karcinoma dojke po protokolu fluorouracil, adriamicin, ciklofosfamid (disertacija). Univerzitet u Novom Sadu, Srbija; 2006.

12. Јанковић СМ. Фармакологија и токсикологија. Крагујевац: Медицински факултет у Крагујевцу. 2006.
13. Langevin S, Lessard MR, Trépanier CA, et al. Alfentanil causes less postoperative nausea and vomiting than equipotent doses of fentanyl or sufentanil in outpatients. *Anesthesiology*. 1999; 91: 1666-1673.
14. Hayes MJ, Fraser AR, Hampton JR. Randomised trial comparing buprenorphine and diamorphine for chestpain in suspected myocardial infarction. *BMJ*. 1979; 2: 300-302.
15. Splinter WM, O'Brien HV, Komocar L. Butorphanol: an opioid for day-care paediatric surgery. *Can J Anaesth*. 1995; 42: 483-486.
16. Rodriguez RF, Bravo LE, Castro F, et al. Incidence of weak opioids adverse events in the management of cancerpain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med*. 2007; 10: 56-60.
17. Crighton IM, Hobbs GJ, Wrench IJ. Analgesia after daycase laparoscopic sterilisation: a comparison of tramadol with paracetamol/dextropropoxyphene and paracetamol/codeine combinations. *Anaesthesia*. 1997; 52: 649-652.
18. McQuay HJ, Carroll D, Guest PG, et al. A multiple dose comparison of ibuprofen and dihydrocodeine after third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg*. 1993; 31: 95-100.

19. Gurbet A, Goren S, Sahin S, et al. Comparison of analgesic effects of morphine, fentanyl, and remifentanyl with intravenous patient-controlled analgesia after cardiac surgery. *J Cardiothorac VascAnesth.*2004;18:755-758.
20. Hale M, Tudor IC, Khanna S, et al. Efficacy and tolerability of once-daily OROS hydromorphone and twice-daily extended-release oxycodone in patients with chronic, moderate to severe osteoarthritis pain: results of a 6-week, randomized, open-label, non inferiority analysis. *Clin Ther.* 2007; 29: 874-888.
21. Minai FN, Khan FA. A comparison of morphine and nalbuphine for intraoperative and postoperative analgesia. *J Pak Med Assoc.* 2003; 53: 391-396.
22. Kivitz A, Ma C, Ahdieh H, et al. A 2-week, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, dose-ranging, phase III trial comparing the efficacy of oxymorphone extended release and placebo in adults with pain associated with osteoarthritis of the hip or knee. *Clin Ther.* 2006; 28:352-364.
23. Breitfeld C, Peters J, Vockel T, et al. Emetic effects of morphine and piritramide. *Br J Anaesth.*2003;91:218-223.
24. Saros GB, Doolke A, Anderson RE, et al. Desflurane vs .sevoflurane as the main inhaled anaesthetic for spontaneous breathing via a laryngeal mask for varicose vein day surgery: a prospective randomized study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2006; 50: 549-552.
25. Ban den Berg AA, Honjol NM, Mphanza T, et al. Vomiting, retching, headache and restlessness after halothane-, isoflurane- and enflurane-based anaesthesia: an analysis of pooled data following ear, nose, throat and eye surgery. *Acta Anaesthesiol Scand.* 1998; 42: 658-663.

26. Bloomfield E, Porembka D, Grimes-Rice M. Avoidance of nitrous oxide and increased isoflurane during alfentanil based anesthesia decreases the incidence of postoperative nausea. *AnesthProg.*1997;44:27-31.
27. Smith I, Terhoeve PA, Hennart D, et al. A multicentre comparison of the costs of anaesthesia with sevoflurane or propofol. *Br J Anaesth.* 1999; 83: 564-570
28. Jacoby J, Heller M, Nicholas J, et al. Etomidate versus midazolam for out-of-hospital intubation: a prospective, randomized trial. *Ann Emerg Med.* 2006;47:525-530.
29. Launo C, Bassi C, Spagnolo L, et al. Preemptive ketamine during general anesthesia for postoperative analgesia in patients undergoing laparoscopic cholecystectomy. *Minerva Anestesiol.* 2004;70:727-734.
30. Roback MG, Wathen JE, MacKenzie T, et al. A randomized, controlled trial of i.v. versus i.m. ketamine for sedation of pediatric patients receiving emergency department orthopedic procedures. *Ann Emerg Med.*2006;48:605-612.
31. Crawford ME, Carl P, Bach V, et al. A randomized comparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia. I. Mothers. *Anesth Analg.* 1989; 68: 229-233.
32. Murphy GS, Szokol JW, Franklin M, et al. Postanesthesia care unit recovery times and neuromuscular blocking drugs: a prospective study of orthopedic surgical patients randomized to receive pancuronium or rocuronium. *Anesth Analg.* 2004; 98: 193-200.
33. Hansen HH, Selawry OS, Pajak TF, et al. The superiority of CCNU in the treatment of advanced Hodgkin's disease: Cancer and Leukemia Group B Study. *Cancer.* 1981; 47: 14-18.

34. Hong WK, Schaefer S, Issell B, et al. A prospective randomized trial of methotrexate versus cisplatin in the treatment of recurrent squamous cell carcinoma of the head and neck. *Cancer*. 1983; 52: 206-210.
35. Mendelson D, Block JB, Serpick AA. Effect of large intermittent intravenous doses of cyclophosphamide in lymphoma. *Cancer*. 1970; 25: 715-720.
36. Brincker H, Mouridsen HT, Andersen KW. Adjuvant chemotherapy with cyclophosphamide or CMF in premenopausal women with stage II breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 1983; 3: 91-95.
37. Vogler WR, Preisler HD, Winton EF, et al. Randomized trial of high-dose cytarabine versus amsacrine in acute myelogenous leukemia in relapse: a Leukemia Intergroup Study. *Cancer Treat Rep*. 1986; 70: 455-459.
38. Costanza ME, Nathanson L, Costello WG, et al. Results of a randomized study comparing DTIC with TIC mustard in malignant melanoma. *Cancer*. 1976; 37: 1654-1659.
39. Wiernik PH, Serpick AA. A randomized clinical trial of daunorubicin and a combination of prednisone, vincristine, 6-mercaptopurine, and methotrexate in adult acute nonlymphocytic leukemia. *Cancer Res*. 1972; 32: 2023-2026.
40. Falkson G, Moertel CG, Lavin P, et al. Chemotherapy studies in primary liver cancer: a prospective randomized clinical trial. *Cancer*. 1978; 42: 2149-2156.

41. Bramwell VH, Mouridsen HT, Santoro A, et al. Cyclophosphamide versus ifosfamide: preliminary report of a randomized phase II trial in adult soft tissue sarcomas. *Cancer Chemother Pharmacol.* 1986; 18(2): S13-16.
42. Horton J, Mittelman A, Taylor SG 3rd, et al. Phase II trials with procarbazine (NSC-77213), streptozotocin (NSC-85998), 6-THIOGUANINE (NSC-752), and CCNU (NSC-79037) in patients with metastatic cancer of the large bowel. *Cancer Chemother Rep.* 1975; 59(2 Pt 1): 333-340.
43. Neidhart JA, Gochnour D, Roach R, et al. A comparison of mitoxantrone and doxorubicin in breast cancer. *J Clin Oncol.* 1986; 4: 672-677.
44. Staszewski S, Katlama C, Harrer T, et al. A dose-ranging study to evaluate the safety and efficacy of abacavir alone or in combination with zidovudine and lamivudine in antiretroviral treatment-naive subjects. *AIDS.* 1998; 12: F197-F202.
45. Bowler WA, Hostettler C, Samuelson D, et al. Gastrointestinal side effects of intravenous erythromycin: incidence and reduction with prolonged infusion time and glycopyrrolate pretreatment. *Am J Med.* 1992; 92: 249-253.
46. Lloyd CJ, Earl PD. Metronidazole: two or three times daily—a comparative controlled clinical trial of the efficacy of two different dosing schedules of metronidazole for chemoprophylaxis following third molar surgery. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 1994; 32: 165-167.
47. Talan DA, Stamm WE, Hooton TM, et al. Comparison of ciprofloxacin (7 days) and trimethoprim-sulfamethoxazole (14 days) for acute uncomplicated pyelonephritis in women: a randomized trial. *JAMA.* 2000; 283: 1583-1590.

48. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, et al. A multicenter trial of the efficacy and safety of tigecycline versus imipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infect Dis.* 2005; 5: 88.
49. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, et al. Safety and efficacy of tigecycline in treatment of skin and skin structure infections: results of a double-blind phase 3 comparison study with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 4658-4666.
50. Joos B, Blaser J, Opravil M, et al. Monitoring of co-trimoxazole concentrations in serum during treatment of pneumocystis carinii pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother.* 1995; 39: 2661-2666.
51. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med.* 2005; 118: 1142-1147.
52. Hyder SM, Persson LA, Chowdhury AM, et al. Do side effects reduce compliance to iron supplementation: a study of daily- and weekly-dose regimens in pregnancy? *J Health Popul Nutr.* 2002; 20: 175-179.
53. Bloechl-Daum B, Deuson RR, Mavros P et al. Delayed nausea and vomiting continue to reduce patients' quality of life after highly and moderately emetogenic chemotherapy despite antiemetic treatment. *J Clin Oncol.* 2006; 24(27): 4472-8.
53. Rojas C, Raje M, Tsukamoto T. Molecular mechanisms of 5-HT₃ and NK1 receptor antagonists in prevention of emesis. *Eur J Pharmacol.* 2014; 5(722): 26-37.

55. Yoodee J, Permsuwan U, Nimworapan M.(2017). Efficacy and safety of olanzapine for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2017; 112: 113-125.
56. Schnadig ID, Agajanian R, Dakhil C, et al. APF530 versus ondansetron, each in a guideline-recommended three-drug regimen, for the prevention of chemotherapy-induced nausea and vomiting due to anthracycline plus cyclophosphamide-based highly emetogenic chemotherapy regimens: a post hoc subgroup analysis of the Phase III randomized MAGIC trial. *Cancer Management and Research*. 2017; 9: 179-187.
57. Garcia del Pozo J, Carvajal A, Vilorio JM et al. Trends in the consumption of opioid analgesics in Spain. Higher increases as fentanyl replaces morphine. *Eur J Clin Pharmacol*. 2008; 64(4): 411-5.
58. Herndon CM, Jackson KC, Hallin PA. Management of opioid-induced gastrointestinal effects in patients receiving palliative care. *Pharmacotherapy*. 2002; 22(2): 240-50.
59. Leppert W. Emerging therapies for patients with symptoms of opioid-induced bowel dysfunction. *Drug Des Devel Ther*. 2015; 16(9): 2215-31.
60. Smith HS, Laufer A. Opioid induced nausea and vomiting. *Eur J Pharmacol*. 2014; 5(722): 67-78.
61. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD . Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 25(2): 129-35.
62. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med*. 2008; 121(11): 943-8.
63. Geisser P, Burckhardt S. The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations. *Pharmaceutics*. 2011; 3(1):12-33.

64. Hutchinson C, Al-Ashgar W, Liu DY et al. (2004). Oral ferrous sulphate leads to a marked increase in pro-oxidant nontransferrin-bound iron. *Eur J Clin Invest.* 2004; 34(11): 782-4.
65. Hidalgo MJ, Castelo-Branco C, Palacios S et al. Tolerability of different oral iron supplements: a systematic review. *Curr Med Res Opin.* 2013; 29(4): 291-303.
66. Roberts DJ. *Erythromycin.* New Jersey, USA: Elsevier Inc. 2014.
67. Beringer PM, Wong-Beringer A, Rho JP. Economic Aspects of Antibacterial Adverse Effects. *Pharmacoeconomics.* 1998; 13(1): 35–49.
68. Farideh JA., Bulme DC, Aziz BJ et al. Anti-emetic and emetic effects of erythromycin in *Suncus murinus*: role of vagal nerve activation, gastric motility stimulation and motilin receptors. *European Journal of Pharmacology.* 2013; 699 (1-3): 48-54.
69. Geraldine DA., Mark RD .John LM et al. A comparison of the gastrointestinal side effects of two forms of erythromycin. *Journal of Family Practice.* 1992; 35(5): 517-23.
70. Douglas MA, Jamec TE. *Drug-Induced Diseases : Prevention, Detection, and Management.* 2nd ed. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists.2010.
71. Neymark N, Crott R. Impact of emesis on clinical and economic outcomes of cancer therapy with highlyemetogenic chemotherapy regimens: a retrospectiveanalysis of three clinical trials. *Support Care Cancer.* 2005; 13: 812-818.
72. Breedt J, Teras J, Gardovskis J, et al. Safety and efficacy oftigecycline in treatment of skin and skin structureinfections: results of a double-blind phase 3 comparisonstudy with vancomycin-aztreonam. *Antimicrob Agents Chemother.* 2005; 49: 4658-4666.
73. Oliva ME, Rekha A, Yellin A, et al. A multicenter trial ofthe efficacy and safety of tigecycline versusimipenem/cilastatin in patients with complicated intra-abdominal infections. *BMC Infect Dis.* 2005; 5: 88.

74. De Wilde J, Spiers R, Mertens C, et al. A double-blind, comparative, multicentre study comparing paroxetine with fluoxetine in depressed patients. *Acta Psychiatr Scand.* 1993; 87: 141-145.
75. Beasley CM Jr, Koke SC, Nilsson ME, et al. Adverse events and treatment discontinuations in clinical trials of fluoxetine in major depressive disorder: an updated meta-analysis. *Clin Ther.* 2000; 22: 1319-1330.
76. Ammassari A, Murri R, Pezzotti P, et al. Self-reported symptoms and medication side effects influence adherence to highly active antiretroviral therapy in persons with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2001; 28: 445-449.
77. Bowler WA, Hostettler C, Samuelson D, et al. Gastrointestinal side effects of intravenous erythromycin: incidence and reduction with prolonged infusion time and glycopyrrolate pretreatment. *Am J Med.* 1992; 92: 249-253.
78. Hyder SM, Persson LA, Chowdhury AM, et al. Do side effects reduce compliance to iron supplementation: a study of daily- and weekly-dose regimens in pregnancy? *J Health Popul Nutr.* 2002; 20: 175-179.
79. Portenoy RK. Management of common opioid side effects during long-term therapy of cancer pain. *Ann Acad Med Singapore.* 1994; 23: 160-170.
80. Paoloni R, Talbot-Stern J. Low incidence of nausea and vomiting with intravenous opiate analgesia in the ED. *Am J Emerg Med.* 2002; 20: 604-608.
81. Talbot-Stern J, Paoloni R. Prophylactic metoclopramide is unnecessary with intravenous analgesia in the ED. *Am J Emerg Med.* 2000; 18: 653-657.

82. Watcha MF. Postoperative nausea and emesis. *Anesthesiol Clin North Am.* 2002; 20: 709-722.
83. Watcha MF, White PF. Postoperative nausea and vomiting. *Anesthesiology.* 1992; 77: 162-184.
84. Kovac AL. Prevention and treatment of postoperative nausea and vomiting. *Drugs.* 2000; 59: 213-243.
- 85.: Morgan GE, Mikhail MS, Murray MJ, et al. *Clinical Anesthesiology.* 3rd ed. New York, NY: Lange Medical Books. 2002.
86. Visser K, Hassink EA, Bonse GJ, et al. Randomized controlled trial of total intravenous anesthesia with propofol versus inhalation anesthesia with isoflurane-nitrous oxide. *Anesthesiology.* 2001; 95: 616-626.
87. Mathias JM. New anesthetics have fewer side effects. *OR Manager.* 1995; 11: 16-19.
88. White PF, Watcha MF. Pharmacoeconomics in anesthesia: what are the issues? *Eur J Anaesthesiol.* 2001; 18: 10-15.
89. Sneyd JR, Carr A, Byrom WD, et al. A meta-analysis of nausea and vomiting following maintenance of anaesthesia with propofol or inhalational agents. *Eur J Anaesthesiol.* 1998; 15: 433-445.
90. Fleischmann E, Ozan A, Wallner T, et al. Onset time, recovery duration, and drug cost with four different methods of inducing general anesthesia. *Anesth Analg.* 1999; 88: 930-935.
91. Sung YF. Risks and benefits of drugs used in the management of postoperative nausea and vomiting. *Drug Saf.* 1996; 14: 181-197.
92. Arif AS, Kaye AD, Frost E. Postoperative nausea and vomiting: a review. *Middle East J Anesthesiol.* 2001; 16: 127-154.

93. Akhtar TM, Kerr WJ, Kenny GN. Effect of nitrous oxide on post-operative nausea and vomiting during propofol anaesthesia for short surgical operations. *Eur J Anaesthesiol.* 1993; 10: 337-341.
94. Boucher BA, Witt WO, Foster TS. The postoperative adverse effects of inhalational anesthetics. *Heart Lung.* 1986; 15: 63-69.
95. Rollins G. Guidelines outline strategies to reduce post-operative nausea and vomiting. *Rep Med Guidel Outcomes Res.* 2002; 8: 9-12.
96. Blanc VF, Ruest P, Milot J, et al. Antiemetic prophylaxis with promethazine or droperidol in paediatric outpatient strabismus surgery. *Can J Anaesth.* 1991; 38: 54-60.
97. Gan TJ, Apfel CC, Kovac A, et al. A randomized, double-blind comparison of the NK1 antagonist, aprepitant, versus ondansetron for the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2007; 104: 1082-1089.
98. Sung YF. Risks and benefits of drugs used in the management of postoperative nausea and vomiting. *Drug Saf.* 1996; 14: 181-197.
99. Royston D, Cox F. Anaesthesia: the patient's point of view. *Lancet.* 2003; 362: 1648-1658.
100. Carroll NV, Miederhoff P, Cox FM, et al. Postoperative nausea and vomiting after discharge from outpatient surgery centers. *Anesth Analg.* 1995; 80: 903-909.
101. Claybon L. Single dose intravenous ondansetron for the 24-hour treatment of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 1994; 49: 24-29.
102. Pearman MH. Single dose intravenous ondansetron in the prevention of postoperative nausea and vomiting. *Anaesthesia.* 1994; 49: 11-15.

103. Gan TJ, Meyer TA, Apfel CC, et al. Society of ambulatory anesthesia guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesth Analg.* 2007; 105: 1615-1628.
104. Sung YF. Risks and benefits of drugs used in the management of postoperative nausea and vomiting. *Drug Saf.* 1996; 14: 181-197.
105. Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systemic review. *Anesth Analg.* 2000; 90: 186-194.
106. Henzi I, Walder B, Tramèr MR. Dexamethasone for the prevention of postoperative nausea and vomiting: a quantitative systemic review. *Anesth Analg.* 2000; 90: 186-194.
107. Kris MG, Hesketh PJ, Somerfield MR, et al. American Society of Clinical Oncology guideline for antiemetics in oncology: update 2006. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 2932-2947.
108. Herrstedt J. Antiemetics: an update and the MASCC guidelines applied in clinical practice. *Nat Clin Pract Oncol.* 2008; 5: 32-43.
109. Navari RM, Reinhardt RR, Gralla RJ, et al. Reduction of cisplatin-induced emesis by a selective neurokinin-1-receptor antagonist. L-754,030 Antiemetic Trials Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 190-195.
110. Italian Group for Antiemetic Research. Double-blind, dose-finding study of four intravenous doses of dexamethasone in the prevention of cisplatin-induced acute emesis. *J Clin Oncol.* 1998; 16: 2937-2942.
111. Waldvogel-Abramowski S, Waeber G, Gassner Ch et al. Physiology of Iron Metabolism. *Transfus Med Hemother.* 2014; 41(3): 213–221.
112. Winter EW, Bazydlo LAL, Harris NS. The Molecular Biology of Human Iron Metabolism. *Laboratory Medicine.* 2014; 45(2): 92-102.

113. Clark SF. Iron deficiency anemia: diagnosis and management. *Curr Opin Gastroenterol.* 2009; 25(2): 122-8.

114. Looker AC, Dallman PR, Carroll MD, Gunter EW, Johnson. Prevalence of iron deficiency in the United States. *CL JAMA.* 1997; 277(12): 973-6.

115. Ioannou GN, Rockey DC, Bryson CL, Weiss NS. Iron deficiency and gastrointestinal malignancy: a population-based cohort study. *Am J Med.* 2002; 113(4): 276-80.

116. Ho CH, Chau WK, Hsu HC, Gau JP, You JY, Chen CC . Predictive risk factors and prevalence of malignancy in patients with iron deficiency anemia in Taiwan. *Am J Hematol.* 2005; 78(2): 108-12.

117. James MW, Chen CM, Goddard WP, Scott BB, Goddard AF. Risk factors for gastrointestinal malignancy in patients with iron-deficiency anaemia. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2005; 17(11): 1197-203.

118. Berger J, Dillon JC, Sante. Experiences and challenges in developing countries. *U J Nutr.* 2002; 12(1): 22-30.

119. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol.* 2009; 15(37): 4638-43.

120. Rockey DC. Occult gastrointestinal bleeding. *Gastroenterol Clin North Am.* 2005; 34(4): 699-718.

121. Till SH, Grundman MJ. Prevalence of concomitant disease in patients with iron deficiency anaemia. *BMJ.* 1997; 314(7075): 206-8.

122. Rockey DC, Cello JPN . Evaluation of the gastrointestinal tract in patients with iron-deficiency anemia. *Engl J Med.* 1993; 329(23): 1691-5.

123. Gasche C, Lomer MC, Cavill I, Weiss G. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. *Gut*. 2004; 53(8): 1190-7.
124. Grote L, Leissner L, Hedner J, Ulfberg J. A randomized, double-blind, placebo controlled, multi-center study of intravenous iron sucrose and placebo in the treatment of restless legs syndrome. *Mov Disord*. 2009; 24(10): 1445-52.
125. Ekbom K, Ulfberg J. Restless legs syndrome. *J Intern Med*. 2009; 266(5): 419-31.
126. Orphanet J. Gottfried N. Plummer-Vinson syndrome *Rare Dis*. 2006; 1: 36.
127. Zhu A, Kaneshiro M, Kaunitz J. Evaluation and Treatment of Iron Deficiency Anemia: A Gastroenterological Perspective. *Dig Dis Sci*. 2010; 55(3): 548–559.
128. Bermejo F, García-López S. A guide to diagnosis of iron deficiency and iron deficiency anemia in digestive diseases. *World J Gastroenterol*. 2009; 15(37): 4638-43.
129. Conrad ME, Umbreit JN. A concise review: iron absorption--the mucin-mobilferrin-integrin pathway. A competitive pathway for metal absorption. *J Hematol*. 1993; 42(1): 67-73.
130. *Wish J*. Assessing iron status: beyond serum ferritin and transferrin saturation. *BClin J Am Soc Nephrol*. 2006; 1(1): S4-8.
129. Anderson GJ, Frazer DM, McLaren GD . Iron absorption and metabolism. *Curr Opin Gastroenterol*. 2009; 25(2): 129-35.
131. Alleyne M, Horne MK, Miller JL. Individualized treatment for iron-deficiency anemia in adults. *Am J Med*. 2008; 121(11): 943-8.
132. Zhang AS, Enns CA. Molecular mechanisms of normal iron homeostasis. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*. 2009; 207-14.

133. Schmaier AH, Petruzzelli LM. Hematology for Medical Students. Lippincott Williams & Wilkins: Philadelphia. 2003.
134. Hillman RS, Henderson PA. Control of marrow production by the level of iron supply. *J Clin Invest.* 1969; 48(3): 454-60.
135. Byrnes V, Barrett S, Ryan E, Kelleher T, O'Keane C, Coughlan B et al. Increased duodenal DMT-1 expression and unchanged HFE mRNA levels in HFE-associated hereditary hemochromatosis and iron deficiency. *Blood Cells Mol Dis.* 2002; 29(3): 251-60.
136. De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(10): 3800-5.
137. De Domenico I, Lo E, Ward DM, Kaplan J. Hepcidin-induced internalization of ferroportin requires binding and cooperative interaction with Jak2. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2009; 106(10): 3800-5.
138. Iron (homepage on the internet). Atlanta: WebMD. Available from: <https://www.webmd.com/vitamins-supplements/ingredientmono-912iron.aspx?activeingredientid=912&activeingredientname=iron>
139. Harrington M, Hotz C, Zeder C, Polvo GO, Villalpando S, Zimmermann MB, Walczyk T et al. A comparison of the bioavailability of ferrous fumarate and ferrous sulfate in non-anemic Mexican women and children consuming a sweetened maize and milk drink. *Eur J Clin Nutr.* 2011; 65(1): 20-5.

140. Navas-Carretero S, Sarriá B, Pérez-Granados AM, Schoppen S, Izquierdo-Pulido M, Vaquero MP. A comparative study of iron bioavailability from cocoa supplemented with ferric pyrophosphate or ferrous fumarate in rats. *Ann Nutr Metab.* 2007; 51(3): 204-7.
141. Lysionek AE, Zubillaga MB, Salgueiro MJ, Caro RA, Leonardi NM, Ettlin E, Boccio JR. Stabilized ferrous gluconate as iron source for food fortification: bioavailability and toxicity studies in rats. *Biol Trace Elem Res.* 2003; 94(1):73-8.
142. Provenzano R, Schiller B, Rao M, Coyne D, Brenner L, Pereira BJ. Ferumoxytol as an intravenous iron replacement therapy in hemodialysis patients. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009; 4(2): 386-93.
143. Werner E, Kaltwasser JP, Ihm P *Dtsch Med Wochenschr.* Oral iron treatment: intestinal absorption and the influence of a meal (author's transl)]. 1977; 102(29): 1061-4.
144. Hillman RS, Henderson PA. Control of marrow production by the level of iron supply. *J Clin Invest.* 1969; 48(3): 454-60.
145. Silverstein SB, Rodgers GM. Parenteral iron therapy options. *Am J Hematol.* 2004; 76(1): 74-8.
146. Allen LH. Iron Supplements: Scientific Issues Concerning Efficacy and Implications for Research and Programs. *J of Nutr.* 2002; 132(4): 813S–819S.
147. Muslimatun S, Schmidt MK., Schultink W, West CE, Hautvast JA, Gross R. Weekly supplementation with iron and vitamin A during pregnancy increases hemoglobin concentration but decreases serum ferritin concentration in Indonesian pregnant women *J. Nutr.* 2001; 131: 85–90.

148. Bates CJ. 1987 Human riboflavin requirements and metabolic consequences of deficiency in man and animals. *Wrl. Rev. Nutr. Diet.* 1987; 50: 215–265.
149. Fairweather-Tait SJ, Powers HJ, Minski MJ, Whitehead J, Downes R. Riboflavin deficiency and iron absorption in adult Gambian men. *Ann. Nutr. Metab.* 1992; 36: 34–40.
150. Јанковић СМ. Дизајн истраживања. Крагујевац: Медицинско друштво за рационалну терапију Републике Србије-Medrat. 2016.
151. Hulley BS, Cummings SW, Browner WS. *Designing clinical research.* Philadelphia: Lippincot, Williams and Wilkins. 2007.
152. Milošević M. (2010). *Izrada mjernog instrumenta stresa na random mjestu bolničkih zdravstvenih djelatnika i procjena njegove uporabne vrijednosti.* Sveučilište u Zagrebu, Hrvatska.
153. Tavakol M, Dennick R. Making sense of Cronbach's alpha. *Int J Med Educ.* 2: 53–55. 2011.
154. Robert F. DeVellis. *Scale Development: Theory and Applications (Applied Social Research Methods).* Third Edt. London: SAGE Publications, Inc. 2011.
155. Hutchings HA, Cheung WY, Russell IT. Psychometric development of the Gastrointestinal Symptom Rating Questionnaire(GSRQ) demonstrated good validity. 2015; *J ClinEpidemiol.* pii:S0895-4356(15)00166-3.
156. Spiegel BM. Patient-reported outcomes in gastroenterology: clinical and research applications. *J Neurogastroenterol Motil.* 2013; 19(2): 137-48.
157. Tadić IB. (2012). *Primena faktorske analize u ispitivanju psihometrijskih karakteristika upitnika za procenu znanja o osteoporozu i kvaliteta života pacijenata sa osteoporozom.* Univerzitet u Beogradu.

158. Fetzner SJ, Hand MC, Bouchard PA et al. Evaluation of the Rhode Index of Nausea and Vomiting for ambulatory surgery patients. *J Adv Nurs*. 2004; 47(1): 74-80.
159. Melzack R, Rosberger Z, Hollingsworth ML et al. New approaches to measuring nausea. *Canadian Medical Association Journal*. 1985; 133(8): 755-761.
160. Muth ER, Stern RM, Thayer JF et al. Assessment of the multiple dimensions of nausea: The Nausea Profile (NP). *Journal of Psychosomatic Research*. 1996; 40(5): 511-20.
161. Morrow G. The assessment of nausea and vomiting: past problems, current issues, and suggestions for future research. *Cancer*. 1984; 53(10): 2267–2278.
162. Martin ChG, Rubenstein EB, Elting LS et al. Measuring Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis. 2003; 98 (3): 645-55.
163. Spiegel BM, Hays RD, Bolus R et al. Development of the NIH Patient-Reported Outcomes Measurement Information System (PROMIS) gastrointestinal symptom scales. *Am J Gastroenterol*. 2014; 109(11), 1804-14.
164. Pereira DI, Couto Irving SS, Lomer MC et al. A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14:103.
165. Gan TJ, Diemunsch P, Habib AS, Kovac et al. Consensus guidelines for the management of postoperative nausea and vomiting. *Anesthesia & Analgesia*. 2014; 118(1): 85-113.
166. Apfel CC, Heidrich FM, Jukar-Rao S et al. (2012). Evidence-based analysis of risk factors for postoperative nausea and vomiting. *Br J Anaesth*. 2012; 109(5): 742-53.

167. Sekine I, Segawa Y, Kubota K et al. Risk factors of chemotherapy-induced nausea and vomiting: index for personalized antiemetic prophylaxis. *Cancer Sci.* 2013; 104(6): 711-7.
168. Estrada Ch. Nausea and Vomiting. In conference: Palliative Medicine and Hospice Care Intensive Board Review Course, July 7-9, 2011. University of North Texas Health Science Center Fort Worth, Texas.2011.
169. Yasa B, Agaoglu L, Unuvar E. Efficacy, Tolerability, and Acceptability of Iron Hydroxide Polymaltose Complex versus Ferrous Sulfate: A Randomized Trial in Pediatric Patients with Iron Deficiency Anemia. *Int J Pediatr.* 2011.
170. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2015; 10(2): e0117383.
171. Kolarovic J, Culafic V, Cabarkapa V. Uceсталost anemije medju odraslim aktivnim osobama u Vojvodini. *JMedBiochem.* 2014; 33(3): 278 –283.
172. Републички фонд за здравствено осигурање. Фармакотерапијски протоколи у примарној здравственој заштити. Београд: РФЗО. 2014.
173. Bayraktar UD, Bayraktar S. Treatment of iron deficiency anemia associated with gastrointestinal tract diseases. *World J Gastroenterol.* 2010; 16(22): 2720-5.
174. Fernández-Gaxiola AC, De-Regil LM. Intermittent iron supplementation for reducing anaemia and its associated impairments in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011; (12): CD009218.

175. Low MS, Speedy J, Styles CE et al. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *Cochrane Database Syst Rev*. 4:CD009747.
176. Casparis D, Del Carlo P, Branconi F et al. Effectiveness and tolerability of oral liquid ferrous gluconate in iron-deficiency anemia in pregnancy and in the immediate post-partum period: comparison with other liquid or solid formulations containing bivalent or trivalent iron]. *Minerva Ginecol*. 1996; 48(11): 511-8.
177. Gurusamy KS, Nagendran M, Broadhurst JF et al. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014; (12): CD010640.
178. Streiner DL, Norman GR. *Health Measurement Scales - a practical guide to their development and use*, 1st edition, Oxford University Press, Oxford, 2008.
179. Badia X, Arribas F, Ormaetxe JM, Peinado R, de Los Terreros MS. Development of a questionnaire to measure health-related quality of life (HRQoL) in patients with atrial fibrillation (AF-QoL). *Health and Quality of Life Outcomes* 2007; (5): 37.
180. Khanna D, Hays RD, Shreiner AB, et al. Responsiveness to Change and Minimally Important Differences of the Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Gastrointestinal Symptoms Scales. *Dig Dis Sci*. 2017. doi: 10.1007/s10620-017-4499-9.
181. Brearley SG, Clements CV, Molassiotis A. A review of patient self-report tools for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer* 2008; 16(11): 1213-29.
182. Phillips RS, Friend AJ, Gibson F, Houghton E, Gopaul S, Craig JV, Pizer B. Antiemetic medication for prevention and treatment of chemotherapy-induced nausea and vomiting in childhood. *Cochrane Database Syst Rev* 2016; 2: CD007786.

183. Boakes RA, Tarrier N, Barnes BW, Tattersall MH. Prevalence of anticipatory nausea and other side-effects in cancer patients receiving chemotherapy. *European Journal of Cancer*. 1993; 29(6): 866-70.
184. Budoff PW. The use of prostaglandin inhibitors for the premenstrual syndrome. *The Journal of reproductive medicine*. 1983; 28(7): 469-78.
185. Flaxman SM, Sherman PW. Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo. *The Quarterly review of biology*. 2000; 75(2): 113-48.
186. Pohanka M, Dobes P. Caffeine inhibits acetylcholinesterase, but not butyrylcholinesterase. *International journal of molecular sciences*. 2013; 14(5): 9873-82.
187. Cowings PS, Toscano WB. Autogenic-Feedback Training Exercise Is Superior to Promethazine for Control of Motion Sickness Symptoms. *The Journal of Clinical Pharmacology*. 2000; 40(10): 1154-65.
188. Stevens DA, Smith RF, Lawless HT. Multidimensional scaling of ferrous sulfate and basic tastes. *Physiology & Behavior*. 2006; 87(2): 272-9.
189. Waxman DJ, Holloway MG. Sex differences in the expression of hepatic drug metabolizing enzymes. *Mol Pharmacol*. 2009; 76(2): 215-28.
190. Alomar MJ. Factors affecting the development of adverse drug reactions (Review article). *Saudi Pharm J*. 2014; 22(2): 83-94.
191. Duncombe D, Wertheim EH, Skouteris H, Paxton SJ, Kelly L. How well do women adapt to changes in their body size and shape across the course of pregnancy? *J Health Psychol*. 2008; 13(4): 503-15.

192. Hyder SM, Persson LA, Chowdhury AM, Ekström EC. Do side-effects reduce compliance to iron supplementation? A study of daily- and weekly-dose regimens in pregnancy. *J Health Popul Nutr.* 2002; 20(2): 175-9.
193. Jose J, Rao PGM. Pattern of adverse drug reactions notified by spontaneous reporting in an Indian tertiary care teaching hospital. 2006; 54 (3): 226-233.
194. Budnitz DS, Shehab N, Kegler SR, Richards CL. Medication use leading to emergency department visits for adverse drug events in older adults. *Ann Intern Med.* 2007; 147(11): 755-65.
195. Rimon E, Kagansky N, Kagansky M, Mechnick L, Mashiah T, Namir M et al. Are we giving too much iron? Low-dose iron therapy is effective in octogenarians. *Am J Med.* 2005;118(10): 1142-7.
196. Mukhopadhyay A, Bhatla N, Kriplani A, Pandey RM, Saxena R. Daily versus intermittent iron supplementation in pregnant women: hematological and pregnancy outcome. *J Obstet Gynaecol Res.* 2004; 30(6): 409-17.
197. Viteri FE, Liu X, Tolomei K, Martín A. True absorption and retention of supplemental iron is more efficient when iron is administered every three days rather than daily to iron-normal and iron-deficient rats. *J Nutr.* 1995; 125(1): 82-91.
198. Frazer DM, Anderson GJ. The orchestration of body iron intake: how and where do enterocytes receive their cues? *Blood Cells Mol Dis.* 2003; 30(3): 288-97.
199. Bouzari Z, Basirat Z, Zadeh MZ, Cherati SY, Ardebil MD, Mohammadnetaj M et al. Daily versus intermittent iron supplementation in pregnant women. *BMC Res Notes.* 2011; 4: 444.

200. McDiarmid T, Johnson DE. Are any oral iron formulations better tolerated than ferrous sulfate?. *J Fam Pract.* 2002; 51(6): 575-577.

201. Gasche C, Lomer MCE, Cavill I, Weiss G . Gut. Iron, anaemia, and inflammatory bowel diseases. 2004 ; 53(8): 1190–1197.

.

