

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ

ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

1. Одлука Наставно-научног већа

Одлуком Наставно-научног већа Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу, број 01-1414/2-4 од 24.02.2016. године, именовани су чланови Комисије за оцену научне заснованости теме докторске дисертације кандидата дипл. фарм. Анђелке Прокић под називом:

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

На основу одлуке Наставно-научног већа, формирана је Комисија у саставу:

1. **Проф. др Јасмина Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом, председник
2. **Доц. др Марина Костић**, доцент Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан
3. **Проф. др Радмила Величковић Радовановић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан

На основу увида у приложену документацију, Комисија подноси Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу следећи

2. Извештај о оцени научне заснованости теме докторске дисертације

Кандидаткиња, дипл. фарм. Анђелка Прокић, испуњава све услове предвиђене Законом о високом образовању и Статутом Факултета медицинских наука у Крагујевцу за израду докторске дисертације.

2.1 Кратка биографија кандидата

Дипл. фарм. Анђелка Прокић је рођена 05.12.1988. године у Ваљеву. Средњу медицинску школу „Др Миша Пантић“, смер фармацеутски техничар завршила у Ваљеву 2007. године. Дипломирала је на смеру Интегрисане академске студије фармације на Медицинском факултету Универзитета у Крагујевцу 2012. године са просечном оценом 8.49. Обавила је стаж предвиђен за дипломираног фармацеута на Војномедицинској академији у Београду и положила стручни испит. Од 2014. године запослена је у апотеци Biopharm у Осечини. Докторске академске студије, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу уписала је 2012. године.

2.2 Наслов, предмет и хипотезе докторске тезе

Наслов: „Упитник за процену мучнине после примене лекова и анализа фактора који доприносе настанку мучнине”.

Предмет: Ова студија се бави конструкцијом новог упитника за мерење тежине мучнине и повраћања после примене лекова (уз мерење његове поузданости и утврђивање валидности), превођењем и транскултуролошком валидацијом PROMIS скала за процену симптома код гастроинтестиналних поремећаја (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System gastrointestinal Symptom Network) у делу посвећеном мучнини и повраћању као и испитивањем фактора који су повезани са појавом тешке мучнине и/или повраћања после примене оралних препарата гвожђа.

Хипотезе:

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.

2.3 Испуњеност услова за пријаву теме докторске дисертације

Кандидаткиња је испунила потребан услов за пријаву докторске тезе – објавила је рад у целини у часопису са рецензијом, у коме је први аутор:

1. **Prokić A.**, Davidović M, Gunjić N. Assessment of Service Quality at Community Pharmacies in the City of Belgrade. Serbian Journal of Experimental and Clinical Research 2014; 15(4): 217-221. **M52**

2.4. Преглед стања у подручју истраживања

Мучнина и повраћање које изазивају лекови су чест разлог за одустајање од иначе делотворне терапије, па је неопходно проценити њихову тежину код сваког конкретног болесника. За процену тежине мучнине и повраћања после примене лекова користе се поуздани и валидирани упитници, којих тренутно нема на српском језику.

Лекови у различитом степену могу изазвати мучнину и повраћање. На активност центра за повраћање утичу: супстанце из крви, надражаји нервних завршетака у гастроинтестиналном тракту и импулси из хемиорецепторне зоне. Неуротрансмисија се обавља преко хистамина, ацетилхолина, допамина и 5-хидрокситриптамина. Инциденција повраћања после примене цитостатика се креће од 10% (хемиотерапеутици са ниским еметогеним потенцијалом) до 90% (хемиотерапеутици са високим еметогеним потенцијалом). Мучнина и повраћање код примене цитостатика могу бити антиципаторног карактера (јављају се пре пријема лека), акутног карактера (настају у року од 24 часа од пријема терапије) или одложени (после 24 часа од пријема терапије). Опиоиди примењени у терапији бола код пацијената са малигним болестима, као нуспојаву изазивају мучнину код чак 48% пацијената, док у третману бола (не-малигних пацијената) 27%. Студије на животињама су показале да опиоиди мучнину и повраћање изазивају везивањем за хемиорецепторну зону.

Инциденција мучнине после примене гвожђа (гвожђе-сулфат) је 11%. 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. У овим ћелијама учествује (катализује) у реакцијама формирања реактивног кисеоника, долази 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. Поред тога, због локалних реакција у цревима (индукују их реактивни облици кисеоника) долази до повраћања, диспепсије, дијареје и горушице. Дефицит гвожђа је један од најчешћих нутритивних дефицита. У Великој Британији сваке године 4,7 милиона људи оболи од анемије узроковане недостатком гвожђа. Инциденција анемије у Војводини је 7,7%, при чему је она учесталија у женској популацији у односу на мушку. Прва линија терапије сидеропенијске анемије су препарати гвожђа (гвожђе фумарат, гвожђе хидроксид полималтозни комплекс). Гастроинтестиналне нуспојаве су најчешће пријављени нежељени ефекти оралног третмана гвожђем и укључују: црну столицу, мучнину, надимање, бол у стомаку, пролив, затвор.

Амерички национални здравствени институт је 2004. покренуо 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: 1. Лабораторијски налази не морају да одсликавају како се пацијент заиста осећа; 2. Пацијенти биомаркере који одсликавају њихово стање не вреднују као стручно особље (нпр. Пацијент са хипертензијом се строго придржава терапије тек када осети главобољу и вртоглавицу); 3. Овакав приступ омогућава разумевање стварног терета болести (HRQL-Health Related Quality of Life); 4. Може се проценити квалитет живота код хроничних болести. PROMIS је развио скалу за процену симптома код гастроинтестиналних поремећаја (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System Gastrointestinal Symptom Network). Скала се састоји од осам најдоминантнијих гастроинтестиналних симптома, које су пацијенти пријавили и то су: бол у стомаку, гасови и надимање, наузеа и повраћање, дијареја, констипација, инконтиненција, горушица и рефлукс, отежано гутање.

2.5. Значај и циљ истраживања

1. Превођење и транскултуролошка валидација дела упитника о гастроинтестиналним 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. Утврдити факторе који доприносе прекиду терапије због екстремне мучнине пацијената на терапији гвожђем.

Значај

Развојем и валидацијом новог упитника очекује се боље описивање патње пацијента услед леком изазване мучнине као и да буде једноставан за примену и рутинско коришћење. Откривањем разлога за одустајање од терапије гвожђем ће помоћи клиничарима да повећају комплијансу пацијаната.

2.6. Веза са досадашњим истраживањима

Код терапије гвожђем данас постоје супростављена мишљења везана за појаву мучнине код пацијената. 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. Труднице које су интермитентно узимале оралне препарате гвожђа пријавиле су мање нежељених дејстава у односу на оне које су га свакодневно користиле. Пацијенти са инфламаторним болестима црева значајно лошије подnose препарате гвожђа у односу на општу популацију (чак 52% пацијената са инфламаторним болестима црева су прекинули третман гвожђе сулфатом због лошег подношења ових препарата.). 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 подноси. У студији "*A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation*", направљен је упитник који се бави гастроинтестиналним нежељеним ефектима, као последицама узимања гвожђа. Упитник је већ на малом броју испитаника показао које су се најчешће нуспојаве јавиле услед узимања гвожђа, али није ишао корак даље, тј да ли су

пацијенти одустали од терапије гвожђем и зашто. Иако се PROMIS скала може користити за читав спектар гастроинтестиналних манифестација као и њен део који се односи на мучнину и повраћање помаже пацијенту да опише своје тегобе, ова скала не даје одговор, као и претходна студија, да ли се одустало од терапије леком и шта је основни мотив одустајања. Такође, 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.

2.7. Методе истраживања

Врста студије

Студија ће бити спроведена као опсервациона епидемиолошка студија пресека за превођење и транскултурално прилагођавање PROMIS упитника као и за конструкцију и утврђивање валидности новог упитника за мерење тежине мучнине и повраћања после примене лекова, док ће се кроз студију случај-контрола испитати фактори који су повезани са појавом тешке мучнине и/или повраћања после примене оралних препарата гвожђа, која је праћена прекидом даље терапије.

1. ПРЕВОЂЕЊЕ И КУЛТУРОЛОШКО ПРИЛАГОЂАВАЊЕ

NIH PROMIS GI SYMPTOME SCALES биће културолошки адаптиран на српски језик, према методологији коју је дао NIH PROMIS (National Institutes of Health Patient Reported Outcomes Measurement Information System), као власник упитника. Кораци превођења и транскултуралне адаптације су:

- Два истовремена превода упитника са енглеског на српски. Упитник ће преводити судски тумачи којима је матерњи језик српски
- Независни преводац, коме је матерњи језик српски, обједињује два превода, ствара се нова верзија која најбоље преноси значење упитника
- Обједињена верзија упитника се преводи назад на енглески језик. Преводац мора течно говорити српски, а матерњи језик му је енглески.

- Тим истраживача пореди оригиналну верзију упитника са преведеном да би се идентификовале разлике и пружила објашњења за исте рецензенту
- Три језичка стручњака, којима је матерњи језик српски, независно испитују сваки од претходних корака и дају најадекватнији превод за сваку ставку или дају алтернативну верзију ако претходне нису одговарајуће
- Тим истраживача ревидира верзију, даје коментаре, идентификује потенцијалне проблеме
- Језички координатор решава потенцијалне неусаглашености, које је утврдио тим истраживача
- Припрема и коректура, раде је два независна лектора
- Језичка валидација спроводи се у разговору са најмање пет учесника, којима је српски матерњи језик, да би се проверило да ли је значење појединих ставки еквивалентно енглеском преводу
- Тим истраживача и језички координатор анализирају коментаре учесника, решавају се потенцијалне неусаглашености.

2.РАЗВОЈ И ИСПИТИВАЊЕ СОПСТВЕНОГ УПИТНИКА

Израда упитника ће се обавити кроз следеће кораке:

1. Припрема већег броја питања која помажу пацијенту да опише нелагодности које су се јавиле услед примене лека;
2. Формулисање одговора на свако од питања помоћу Ликертове скале;
3. Иницијална валидација питања од стране специјалиста клиничке фармакологије;
4. Укључивање валидационих питања, позитивних и негативних;
5. Анкетирање групе од око 300 пацијената;
6. Конструкција корелационог матрикса;
7. Корелација сваког од питања са коригованим скором упитника;
8. Одређивање варијансе за свако од питања;
9. Одређивање средње вредности скорa за свако од питања;
10. Елиминација питања са лошим карактеристикама.

ИСПИТИВАЊЕ ПОУЗДАНОСТИ

У оквиру ове студије поузданост ће се испитати прво преко испитивања унутрашње конзистенције, израчунавањем Кронбаховог коефицијента алфа, на поменутој пилот групи од 300 испитаника. Кронбахов коефицијент ће бити израчунат преко Spirman-Braun-ове „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 скорa сваког од питања са скором осталих питања.

Други део испитивања поузданости ће бити спроведен кроз испитивање корелације скорова две половине упитника. Такође биће израчуната и поузданост целог упитника на основу поузданости сваког од делова.

Упитник ће бити подељен случајно, по принципу „прваполовина/другаполовина“. Прво ћемо израчунати ALFA за оба дела упитника посебно. Потом на основу ALFA оба дела упитника израчунаћемо на основу Spirman-Braun-ове формуле просечну корелацију питања за сваки од делова упитника, по формулама $r_1 = ALFA1/[k1-(k1-1)*ALFA1]$ и $r_2 = ALFA2/[k2-(k2-1)*ALFA2]$. Најзад, уносећи у Spirman-Braun-у 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.

Такође биће испитана стабилност резултата упитника у времену, тако што ће се испитивање поузданости урадити на истој групи испитаника, са размаком од месец дана.

ФАКТОРСКА АНАЛИЗА

Експлоративна факторска анализа упитника ће бити урађена методом утврђивања основних компоненти. Прво ће се погодност резултата упитника за факторску анализу испитати Kaiser-Meyer-Olkin-овим тестом адекватности узорка и Bartlett-овим тестом сферичности. Затим ће се извршити екстракција фактора без ротације, под условом да су Eigen values веће од 1 и уз помоћ Scree-графика (екстраховани фактори треба да буду

изнад „лакта“ криве). У другом акту референтне осе ће бити ротиране ортогоналном методом, а затим ће се извршити поновна екстракција фактора, користећи исте критеријуме као и пре ротације. Екстраховани фактори ће потом бити именовани.

ИСПИТИВАЊЕ ПУНОВАЖНОСТИ (ВАЛИДНОСТИ) НОВОГ УПИТНИКА

Резултати новог упитника ће бити упоређени са резултатима преведеног упитника на истој групи пацијената. Уколико резултати новог упитника буду добро корелирали са резултатима преведеног упитника (корелација треба да буде статистички значајна и већа од 0.5), то ће бити доказ пуноважности (валидности) новог упитника.

3. ФАКТОРИ КОЈИ ДОПРИНОСЕ ПРЕСТАНКУ УЗИМАЊА ТЕРАПИЈЕ ЗБОГ ПОЈАВЕ ЕКСТРЕМНЕ МУЧНИНЕ

Студија ће бити дизајнирана као случај контрола, при чему ће групу случајева чинити пацијенти који су имали мучнину и због ње су прекинули терапију. Групу контрола ће чинити пацијенти који су наставили лечење упркос мучнини.

Популација која се истражује

Истраживање ће бити спроведено у апотеци у Осечини. У студији ће бити коришћен „згодни“ узорак тј. биће испитани пацијенти који своју терапију подижу у апотеци у Осечини током планираног периода истраживања (од 1.1.2016. до 31.12.2016.).

Искључујући критеријуми су: инфламаторне болести црева и друга гастроинтестинална обољења, тешка ренална инсуфицијенција, инсуфицијенција јетре, пацијенти млађи од 18 година, труднице. Укључујући критеријуми су: терапија оралним препаратима гвожђа.

Варијабле које се мере у студији:

- Доза оралног препарата гвожђа;
- Врста оралног препарата гвожђа;

- Дужина примене препарата гвожђа;
- Однос узимања препарата гвожђа у односу на оброке;
- Време узимања препарата гвожђа у току дана;
- Конкомитантна медикација;
- Навике: пушење, конзумирање алкохола, конзумирање кафе;
- Придружене болести;
- Претходна искуства са лековима у погледу појаве мучнине и повраћања;
- Присуство инфекције са *Helicobacter pylori*;
- Налаз гастроскопије (уколико је пацијент био подвргнут тој методи испитивања);
- Ниво хемоглобина и број еритроцита;

Пацијентима који испуњавају критеријуме за укључивање у студију биће предочене све информације везане за истраживање, које су им неопходне да самостално донесу одлуку да ли ће учествовати или не. Након потписивања пристанка за учешће у студији, неопходни подаци ће бити прикупљани анкетирањем пацијената и увидом у њихов здравствени картон.

Снага студије и величина узорка

1.РАЗВОЈ И ИСПИТИВАЊЕ НОВОГ УПИТНИКА

Величина узорка је одређена на основу жељене снаге студије од 80%, максималне вероватноће грешке првог типа од 0.05 и коришћења Пирсоновог теста корелације. Пошто је корелација одговора на поједина питања упитника и укупног скорa код добро дизајнираног упитника већа од 80%, узето је да је жељени ниво корелације у овој студији 84%. На основу ових параметара произилази да је потребна величина узорка 117 испитаника. Међутим, у студији ће бити укључено око 300 испитаника.

2. СТУДИЈА СЛУЧАЈ КОНТРОЛА

Групу случајева ће чинити пацијенти који су имали мучнину и због ње су прекинули терапију. Групу контрола чиниће пацијенти који упркос нежељеним ефектима нису прекинули терапију гвожђем. инциденца мучнине, после оралне примене гвожђа је 11% [95% CI 8%-14%]. Користећи формулу: $n = K[p_1(1-p_1)+p_2(1-p_2)] / (p_1-p_2)^2$ као и параметре за снагу студије $(1-\beta) = 80\%$ и вероватноћу грешке првог типа $(\alpha) = 1\%$, вредност величине K је 11,7, када се добија да је број испитаника по групи 43.

Статистичка обрада података

Дескриптивни статистички подаци ће бити изражени у процентима, мерама централне тенденције (медијаном и аритметичком средином) и мерама варијабилности (стандардна девијација). За одређивање нормалности расподеле нумеричких података биће коришћени Шапиро-Вилков тест. За упоређење квантитативних варијабли биће коришћен Студентов т-тест за нормалну расподелу обележја у популацији или Ман Витнијев као непараметарска алтернатива. Категоријске варијабли ће бити тестиране χ^2 тестом. За све тестове је подешен ниво статистичке значајности 95% ($p < 0.05$). Све статистичке анализе ће бити урађене у компјутерском програму *SPSS*.

2.8. Очекивани резултати докторске дисертације

Очекује се да преведени PROMIS упитник и нови упитник имају задовољавајућу интерну конзистенцију (поузданост) на узорку од 300 испитаника, тако да вредност индекса Кронбахова алфа буде виша од 0.7. Такође се очекује да ће резултати превода упитника и резултати новог упитника на истим испитаницима бити у значајној корелацији. Претпоставља се да ће доза препарата гвожђа и време његовог уноса у односу на храну бити фактори значајно повезани са појавом тешке мучнине.

2.9. Оквирни садржај дисертације

Студија ће омогућити стварање два нова инструмента (превод PROMIS-а и нови упитник) за мерење тежине мучнине и повраћања после примене лекова на српском језику. Такође ће се показати који су значајни фактори за настанак тешке мучнине после узимања оралних препарата гвожђа. На основу резултата студије очекује се да ће новоконструисани упитник имати рутинску клиничку примену у идентификацији разлога за одустајања од терапије гвожђем, што ће бити од помоћи клиничким лекарима у циљу повећања комплијансе код пацијената.

2.10. Предлог ментора

За ментора се предлаже **проф. др Слободан Јанковић**, редовни професор Факултета медицинских наука у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација.

2.11. Научна област дисертације

Медицина и фармација. Уже области Клиничка и експериментална фармакологија.

2.12 Научна област чланова комисије

1. **Проф. др Јасмина Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за уже научне области Фармакологија са токсикологијом, председник
2. **Доц. др Марина Костић**, доцент професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан
3. **Проф. др Радмила Величковић Радовановић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација- Фармакокинетика, члан

Закључак и предлог комисије

1. На основу досадашњег успеха на докторским студијама и публикованих радова, дипл. фарм. Анђелка Прокић испуњава све услове прописане Статутом Факултета и законом о Универзитету за одобрење теме и израду докторске дисертације.

2. Предложена тема је научно оправдана, дизајн истраживања је прецизно постављен и дефинисан а методологија јасна.

3. Комисија сматра да ће предложена докторска теза дипл. фарм. Анђелке Прокић бити од научног и практичног значаја, јер ће омогућити стварање два нова инструмента (превод PROMIS-а и нови упитник) за мерење тежине мучнине и повраћања после примене лекова на српском језику. Нови упитник ће боље описати патњу пацијената услед леком изазване мучнине, док ће једноставност његове примене омогућити рутинско коришћење у клиничкој пракси. Идентификација значајних фактора за настанак тешке мучнине после узимања оралних препарата гвожђа ће бити од помоћи клиничким лекарима да повећавају комплијансу пацијената.

4. Комисија предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука у Крагујевцу да прихвати пријаву теме докторске дисертације кандидата дипл. фарм. Анђелка Прокић под називом „Упитник за процену мучнине после примене лекова и анализа фактора који доприносе настанку мучнине“ и одобри њену израду.

Чланови Комисије:

1. **Проф. др Јасмина Миловановић**, ванредни професор Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, председник

2. **Доц. др Марина Костић**, доцент Факултета медицинских наука, Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија са токсикологијом, члан

3. **Проф. др Радмила Величковић Радовановић**, ванредни професор Медицинског факултета Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан

У Крагујевцу, 04.03.2016. године

