

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА
НАСТАВНО-НАУЧНОМ ВЕЋУ

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Гр:	08.11.2018	ОПШТИНОСТ
01	13121/1	

ОДЛУКА ВЕЋА ЗА МЕДИЦИНСКЕ НАУКЕ УНИВЕРЗИТЕТА У
КРАГУЈЕВЦУ О ФОРМИРАЊУ КОМИСИЈЕ ЗА ОЦЕНУ ЗАВРШЕНЕ
ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

На седници Већа за медицинске науке Универзитета у Крагујевцу, одржаној дана 06.06.2018. године, одлуком број IV-03-449/36 формирана је Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације под називом "Упитник за процену мучнине после примене лекова и анализа фактора који доприносе настанку мучнине" кандидаткиње дипл. фармацеута Анђелке Прокић, у следећем саставу:

1. Проф. др Јасмина Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, председник
2. Проф. др Марина Костић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан
3. Проф. др Радмила Величковић Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан

Комисија је прегледала и проучила докторску дисертацију дип. фарм. Анђелке Прокић и подноси Наставно-научном већу следећи

ИЗВЕШТАЈ

2.1 Значај и допринос докторске дисертације са становишта актуелног стања у одређеној научној области

Докторска дисертација кандидаткиње дипл. фарм. Анђелке Прокић под насловом "Упитник за процену мучнине после примене лекова и анализа фактора који доприносе настанку мучнине" урађена је под менторством проф. др Слободана Јанковића, редовног професора Факултета медицинских наука за уже научне области Фармакологија и токсикологија и Клиничка фармација, представља оригинално истраживање које се бави конструкцијом и развојем једног новог упитника (DINS скале Drug-Induced Nausea Scale) за мерење интензитета мучнине код ванболничких пацијената после примене различитих облика оралних препарата гвожђа (уз одређивање његове поузданости, валидности као и спровођење факторске анализе), превођењем и транскултуролошком валидацијом PROMIS скале (Patient-Reported Outcomes Measurement Information System gastrointestinal Symptom Network) за процену симптома код гастроинтестиналиних поремећаја у делу посвећеном мучнини и повраћању, као и испитивањем фактора који доприносе прекиду терапије због присуства екстремне мучнине код пацијената који су на оралној терапији гвожђем.

2.2. Оцена да је урађена докторска дисертација резултат оригиналног научног рада кандидата у одговарајућој научној области

Прегледом доступне литературе прикупљене детаљним и систематским претраживањем доступних биомедицинских база података „Medline“, „KOBSON“, „Embase“, „ScienceDirect“ и „Cochrane database of systematic reviews“ помоћу следећих кључних речи: „nausea“, „oral iron therapy“, „scale“, „questionnaire“, „oral iron supplementation“, нису пронађене студије истог дизајна и методолошког приступа. На основу тога, Комисија констатује да је докторска дисертација

кандидаткиње дипл. фарм. Анђелке Прокић под називом "Упитник за процену мучнине после примене лекова и анализа фактора који доприносе настанку мучнине", представља резултат оригиналног научног рада.

Мучнина и повраћање код пацијената могу бити изазвани узроцима који воде порекло из гастроинтестиналног тракта или ван њега. Мучнина је свесно препознавање подсвесне ексцитације у области медуле, блиско удружене са деловима центра за повраћање. Повраћање се некада јавља без осећања мучнине, што указује да су само одређени делови центра за повраћање повезани са сензацијом мучнине. Многобројни лекови могу изазивати мучнину и повраћање у различитој мери код пацијената. Најчешће су то лекови из следећих група: хемиотерапеутици, опиоиди, инхалациони и интравенски анестетици, антибиотици као и орални препарати гвожђа. Стопа мучнине после орално примењених соли гвожђа износи 11%.

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). Препарати гвожђа који се користе у превенцији и за лечење ове врсте анемије садрже два типа гвожђа: двовалентно и тровалентно гвожђе. Већина суплемената гвожђа садржи двовалентно гвожђе јер се боље апсорбује од тровалентног. 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 ослобађањем могу смањити мучнину, међутим ове форме се слабије апсорбују. Високе дозе гвожђа поред мучнине и повраћања могу довести до погоршања основне болести, повећања ризика од срчаних обољења или погоршања стања свести код пацијената са чиром на желуцу или дванаестопалачном цреву.

Узимање гвожђа са другим лековима, као што је еритропоедин алфа може помоћи у стварању црвених крвних зрнаца код особа са бубрежним проблемима

или пацијентима 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, што је показано у клиничким истраживањима. Суплементи гвожђа су корисни и код проблема са учењем, побољшавају размишљање, учење и меморију. Препарати гвожђа могу се користити и код дефицита пажње-поремећај хиперактивности.

Код терапије гвожђем постоје супростављена мишљења везана за појаву мучнине и повраћања код пацијената. 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. Труднице које су интермитентно узимале оралне препарате гвожђа пријавиле су мање нежељених дејстава у односу на оне које су га свакодневно користиле. Да ли интермитентна примена оралних суплемената гвожђа (једном недељно) умањује мучнину у поређењу са свакодневном применом гвожђа није у потпуности разјашњено.

Постоје подаци да тип соли перорално узетог гвожђа утиче на стопу и озбиљност мучнине. Показано је да се соли гвожђа (+2), посебно гвожђе глуколат у течном стању, боље подносе. 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. Системски рад који се бавио ефикасношћу и сигурношћу оралних препарата гвожђа, није показао разлику у стопи мучнине и повраћања међу различитим солима гвожђа. 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). У студији под насловом "A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation", конструисан је упитник који се бавио гастроинтестиналним

нежељеним ефектима, који су последица узимања гвожђа али није испитивао да ли су пацијенти одустали од терапије гвожђем и зашто.

У научној литератури доступна је PROMIS скала која се може користити за читав спектар гастроинтестиналних манифестација. Део који се односи на мучнину и повраћање помаже пацијенту да опише своје тегобе, али не даје одговор, као и претходно споменута студија, да ли су пацијенти одустали од терапије леком и шта је основни мотив одустајања. У нашој земљи још увек нема пуноважног (валидираног) превода овог упитника али ни других упитника на српском језику за мерење тежине мучнине и повраћања после оралне примене лекова као што су препарати гвожђа, нити су испитани фактори који доводе до одустајања од терапије гвожђем због нежељених дејства овог препарата, пре свега оних који се односе на мучнину и повраћање.

2.3. Преглед остварених резултата кандидата у одређеној научној области

А. 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 Факултету медицинских наука 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. У периоду од 2014. до 2017. године запослена је у апотеци "Biopharm" у Осечини, док од је 2017. запослена у истој апотеци са седиштем у Борчи. Докторске академске студије, Факултет медицинских наука, Универзитет у Крагујевцу уписала је 2012. године, смер Клиничка и експериментална фармакологија и положила све испите предвиђене планом и програмом. Течно говори, чита и пише енглески језик, а служи се и француским језиком (основни ниво). Такође, познаје рад на рачунару.

Дипл. фарм. Анђелка Прокић се такође активно бави научно-истраживачким радом. Аутор је и коаутор више радова у међународним и домаћим часописима са рецензијом.

Тема докторске дисертације под називом "Упитник за процену мучнине после примене лекова и анализа фактора који доприносе настанку мучнине", представља резултат оригиналног научног рада, прихваћена је 2016. године на Факултету медицинских наука Универзитета у Крагујевцу.

Б. Списак објављених радова (прописани минимални услов за одбрану докторске дисертације)

1. **Prokić A.** Jankovic. Factor influencing extent of nausea in patients on oral iron therapy. *Vojnosanitetski pregled*. 2018; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170818173P> **M23**
2. **Prokić A.**, Jankovic S. Development and validation of a questionnaire for measuring drug-induced nausea. *Vojnosanitetski pregled*. 2018; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170421123P>. **M23**
3. Milovanovic B, Tomovic D, Jankovic S, Grubor I, Nikolic Lj, Nikolic M, Mijajlović M, Mrvić S, Divjak A, Milojević A, Djoković J, **Prokić A.**, Bukonjić A, Sekulić M, Matić V, Vukmirović Dj, Rakonjac B, Dimitrijević T, Nikolić N, Jovanovic D, Milovanović J, Ratković M, Barudžić N, Mladenović N, Milutinović M, Antanasković A, Nikolic M. Factors Influencing the Fear of Needles among Students of Medicine and Pharmacy. *Acta Facultatis Medicae Naissensis*. 2017; 34(2): 147-158. **M51**
4. **Prokić A.**, Davidovic M, Gunjic N. Assessment of Service Quality of Community Pharmacies in the City of Belgrade. *Serbian journal of experimental and clinical research*. 2014; 15(4): 217-2. **M52**
5. **Prokić A.** Analiza odnosa troskova/klinicke efikasnosti totalne tireoidektomije i radioaktivnog joda u lecenju Grejvsove bolesti. *Racionalna terapija*. 2013; 5: 1-13. **M53**

2.4. Оцена о испуњености обима и квалитета у односу на пријављену тему

Наслов докторске дисертације одговара спроведеном истраживању. Такође, постављени циљеви и хипотезе истраживања су остали непромењени, односно идентични са претходно одобреним у пријави тезе. Докторска дисертације дипл. фарм. Анђелке Прокић написана је на 126 стране и садржи следећа поглавља: Увод, Циљеви и хипотезе истраживања, Резултати, Дискусија, Закључак и Литература.

У Уводном делу кандидаткиња је, цитирајући релевантну литературу, на свеобухватан и јасан начин изложила досадашња сазнања о узроцима и механизму настанка мучнине и повраћања, описала групе лекова који најчешће изазивају мучнину код пацијената као и мере превенције, узроке настанка сидеропенијске анемије, препарате гвожђа за оралну и парентералну примену као и њихова најчешћа нежељена дејства и интеракције. Такође су описани до сада постојећи упитници за процену мучнине, њихове предности и недостаци, детаљно је описана методологија развоја и валидације упитника, као и фактори ризика за настанак мучнине код пацијената после оралне примене препарата гвожђа.

Након јасно дефинисаних Циљева истраживања и хипотеза студије, који су идентични са одобреним приликом пријаве тезе, кандидаткиња је детаљно и јасно описала методологију спроведеног истраживања. Истраживање је по типу студије пресека, спроведено у периоду 01.01.-31.12.2016. године у које су били укључени сви ванболнички пацијенти који су посетили апотеку у Осечини током трајања студије (укупно 128), а користили су оралне препарате гвожђа. Анкетирање је извршено анонимно и на добровољној основи са прецизно дефинисаним укључујућим и искључујућим критеријумима за истраживање. PROMIS скала, део који се односи на мучнину и повраћање, преведена је на српски језик и извршена је транскултуролошка валидација исте у првом делу истраживања. Превод и културолошка адаптација скале урађена је у складу са препорукама датим у ISPOR (International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research) водичу. Затим је у другом делу истраживања приказан развој новог упитника за процену мучнине после примене лекова (DINS-Drug Induced Nausea Scale), пре свега оралних препарата гвожђа (састојао се од пет питања) и извршено утврђивање његове поузданости, валидација и факторска анализа (што је у складу са методолошким

захтевима за ову врсту истраживања). Временска стабилност новог упитника и PROMIS упитника тестирани су другим накнадним попуњавањем упитника, које су истраживачи обавили телефонским путем две недеље после прве посете апотеци. Поред DINSa попуњен је још један упитник, који је био отвореног типа, а послужио је да би се добили подаци о независним и збуњујућим варијаблима.

Независне варијабле у овом истраживању биле су: тип соли оралног препарата гвожђа, пушење, коришћење алкохола и кафе. Збуњујуће варијабле биле 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.

Статистичка обрада података извршена је употребом софтвера SPSS (Statistical Program for Social Sciences), верзија 18. Прикупљени 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 методе уназадне делеције.

Резултати истраживања су систематично приказани и добро документовани текстуално и табеларно (укупно 23 табеле). Прва верзија DINS упитника састојала се од 5 питања, после пилот студије и мањих измена тестирана је на узорку од 128 пацијената просечне старости $45,8 \pm 13,5$ година при чему је однос полова био 16/112 (мушкарци/жене). Приликом тестирања поузданости упитници су тестирани три пута на истој популацији. Показано је да је DINS упитник 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 износила је 0,897. Спровођењем факторске анализе екстрахован је само један фактор који новоразвијен упитник мери, мучнина после примене лекова који је објашњавао 70,1% варијансе. Такође, пуноважност овог упитника у погледу садржаја, потврдило је стручно веће које је и учествовало у формулисању питања. DINS упитник је био пуноважан и у погледу конструкције: показана је конвергентна валидност тј. резултати DINSa корелирали су са резултатима PROMIS скале, део који се односи на мучнину и повраћање док DINS скала није показала корелацију са резултатима скале Нетолеранција неизвесности, односно упитник DINS је показао дивергентну валидност. Такође, показано је да новоразвијена скала има добру временску стабилност (корелациони коефицијент између скорова (Спирманов коефицијент) био је 0,965 ($p < 0,001$), док је Кронбахова алфа после поновљеног оцењивања износила 0,901). Резултати овог истраживања показали су статистички значајан утицај два фактора на учесталост и степен мучнине после оралне примене препарата гвожђа: унос кафе и историја гастроинтестиналних болести. Свака додатна шоља кафе по недељи повећавала је DINS скор за 0,143 бода, док је историја гастроинтестиналних болести показала протективни ефекат (смањење DINS скор за 5,923 бодава).

У поглављу Дискусија детаљно су објашњени резултати истраживања, појединачно су образложени све фазе и продискутовани резултати у развоју новог упитника и упоређене са културолошки адаптираном PROMIS скалом, део који се односи на мучнину. Такође, продискутовани су досадашња сазнања о другим упитници за мерење мучнине и повраћања узрокованих лековима, као и предности и недостаци методолошког приступа у њиховом развоју, као и у светлу досадашњих сазнања продискутовани фактори имају значајан утицај на учесталост и степен мучнине код пацијената после оралне примене препарата гвожђа. Коментари добијених резултата су јасни, а начин приказивања података чини их прегледним и разумљивим.

После сумирања главних резултата и закључака спроведеног истраживања, кандидаткиња је прецизно навела сву литературу коришћену у припреми и реализацији овог истраживања.

На основу претходно изнетих чињеница, Комисија сматра да завршена докторска дисертација кандидаткиње дипл. фарм. Анђелка Прокић, по обиму и квалитету израде одговара пријављеној теми дисертације.

2.5. Научни резултати докторске дисертације

Најзначајни резултати спроведеног истраживања садржани су у следећим закључцима:

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 гастроинтестиналних 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 резултатима 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 пацијентима и корелациони коефицијент између скорова (Спирманов коефицијент) био је 0.965 ($p < 0.001$). Кронбахова алфа после поновљеног оцењивања била је 0.901.

2.6. Применљивост и корисност резултата у теорији и пракси

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. Резултати овог истраживања омогућили су доступност два нова инструмента (DINS и PROMIS-а скале) за мерење тежине мучнине и повраћања после примене лекова на српском језику. Новоконструисани упитник, DINS је једноставан за примену и може се рутински користити у клиничкој пракси у идентификацији разлога код пацијената за одустајања од терапије гвожђем, што може бити од помоћи клиничким лекарима у циљу повећања комплијансе код пацијената.

2.7. Начин презентирања резултата научној јавности

Резултати ове докторске дисертације објављени су до сада међународним и националним научним часописима са рецензијом, а планирано је да остали резултати буду презентовани на научним и стручним скуповима у форми усмене или постер презентације.

ЗАКЉУЧАК

Комисија за оцену и одбрану завршене докторске дисертације кандидаткиње дипл. фарм. Анђелке Прокић под насловом називом "Упитник за процену мучнине после примене лекова и анализа фактора који доприносе настанку мучнине" на основу свега наведеног, сматра да је истраживање у оквиру тезе засновано на савременим сазнањима и прецизно осмишљеној методологији и да је адекватно и прецизно спроведено. Добијени резултати су прегледни и јасни, добро продискутовани и дају значајни допринос у решавању актуелне проблематике повезане са инструментима којима се процењује тежина мучнине изазване лековима, пре свега орално примењених препарата гвожђа или и других орално примењених лекова са мањим еметогеним потенцијалом.

Комисија сматра да ова докторска дисертација кандидаткиње дипл. фарм. Анђелке Прокић, урађена под менторством проф. др Слободана Јанковића, представља оригинални научни допринос и од великог је научног и практичног значаја за адекватну процену тежине мучнине код пацијената после оралне примене лекова, као и идентификацију разлога за њихово одустајања од терапије гвожђем што може бити од помоћи клиничким лекарима у циљу повећања комплијансе код ових пацијената.

Комисија са задовољством предлаже Наставно-научном већу Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу да докторска дисертација под називом "Упитник за процену мучнине после примене лекова и анализа фактора који доприносе настанку мучнине" кандидаткиње дипл. фарм. Анђелке Прокић буде позитивно оцењена и одобрена за јавну одбрану.

ЧЛАНОВИ КОМИСИЈЕ:

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

Јасмина Миловановић

2. Проф. др Марина Костић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија, члан

Марина Костић

3. Проф. др Радмила Величковић Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика, члан

др. Величковић

Крагујевац, 20.06.2018. године