



**УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ**  
**ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА**

**Анђелка Прокић**

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

**ДОКТОРСКА ДИСЕРТАЦИЈА**

**Ментор: проф. др Слободан Јанковић, редовни професор**

**КРАГУЈЕВАЦ, 2019. године**

## ИДЕНТИФИКАЦИОНА СТРАНИЦА ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ

<i>I Аутор</i>	
Име и презиме: Анђелка Прокић	
Датум и место рођења: 05.12.1988. Ваљево	
Садашње запослење: фармацеут у апотеци, асистент у настави	
<i>II Докторска дисертација</i>	
Наслов: Упитник за процену мучнине после примене лекова и анализа фактора који доприносе настанку мучнине	
Број страница: 122	
Број слика: /	
Број библиографских података: 201	
Установа и место где је рад израђен: Апотека Биофарм у Осечини	
Научна област (УДК): медицина	
Ментор: др сци. мед. Слободан Јанковић, редовни професор	
<i>III Оцена и одбрана</i>	
Датум пријаве теме: 30.12.2015.	
Број одлуке и датум прихватања докторске дисертације: IV-03-340/12 од 11.05.2016.	
Комисија за оцену научне заснованости теме и испуњености услова кандидата:	
Проф. др Јасмина Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија	
Проф. др Марина Костић, ванредни професор Факултета медицинских наука универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија	
Проф. др Радмила Величковић Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика	
Комисија за оцену и одбрану докторске/уметничке дисертације:	
Проф. др Јасмина Миловановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија	
Проф. др Марина Костић, ванредни професор Факултета медицинских наука универзитета у Крагујевцу за ужу научну област Фармакологија и токсикологија	
Проф. др Радмила Величковић Радовановић, ванредни професор Факултета медицинских наука Универзитета у Нишу за ужу научну област Фармација-Фармакокинетика	
Датум одбране дисертације:	

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

**УВОД.** Мучнина, непријатан осећај у пределу грла и/или желуца, који може и не мора довести до повраћања, 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. Лекови изазивају мучнину у различитој мери, што је од значаја када треба изабрати терапију код пацијента који мучнину тешко подносе и склони су одустајању од даље терапије.

Апстрактне концепте (какав је и мучнина) је тешко квантитативно измерити, и у ту сврху користимо упитнике.

**ЦИЉЕВИ РАДА.** Студија је имала три циља: (1) превођење и транскултуролошка валидација дела упитника о гастроинтестиналним симптомима из угла пацијента (PROMIS-GSS део који се односи на мучнину и повраћање); (2) развој и испитивање сопственог упитника за процену мучнине после примене лекова, кроз утврђивање поузданости, валидацију и факторску анализу; (3) утврђивање фактора који доприносе прекиду терапије због екстремне мучнине код пацијената на терапији гвожђем.

**МЕТОДОЛОГИЈА.** Скала која мери гастроинтестиналне симптоме из угла пацијента (PROMIS-GSS 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) водичу.

Развијен је и сопствени упитник за процену мучнине после примене лекова (DINS-Drug Induced Nausea Scale), утврђени су његова поузданост, валидност и спроведена факторска анализа. Испитивање поузданости упитника обављено је кроз одређивање коефицијента

Кронбахова алфа за цео упитник, Спирман-Брауновог коефицијента и средње вредности и варијансе за свако питање из упитника.

Пуноважност садржаја упитника евалуирала је група стручњака независна од истраживача. Пуноважност повезана са критеријумом је тестирана помоћу три методе: поређењем новог упитника када су овај попунили истраживачи и пацијенти самостално; конвергентна валидност је тестирана поређењем скором новог упитника са скором PROMIS-GSS pausea; дивергентна валидност теститрана је поређењем скором новог упитника са скором упитника Нетолеранције неизвесности (Intolerance Uncertainty).

Анализа главних компоненти упитника рађена је да би се открили главни фактори које упитник мери. 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 бројка која означава количину информација коју носи један фактор (eigenvalue) мора бити већи од 1 и коришћењем Спрее плот (екстраховани фактори били су изнад „лакта“ дијаграма). Потом су референтне осе ротирани ортогонално Варимакс методом и урађена је још једна екстракција фактора, користећи исте критеријуме као за неротирајуће решење. Временска стабилност новог упитника и PROMIS-GSS pausea упитника тестирани су другим попуњавањем упитника, које су истраживачи обавили две недеље после прве посете апотеци. Присуство и степен мучнине изазване препаратима гвожђа мерен је DINS-ом. Студија је дизајнирана као опсервациона, а методологија рада је подразумевала студију пресека. Узорак пацијената је био узастопан тј. у студију су укључени сви пацијенти који су посетили апотеку током трајања студије (њих 128), а користили су оралне препарате гвожђа. Анкетирање је извршено анонимно и на добровољној основи.

**РЕЗУЛТАТИ И ЗАКЉУЧЦИ.** DINS скала мери један феномен, интензитет мучнине изазване оралним препаратима гвожђа. Има одличну поузданост (Кронбахова алфа 0.892, када је оцењен од стране истраживача, Спирманов коефицијент 0.965; ( $p < 0.001$ )) и временску стабилност (Кронбахова алфа после поновљеног оцењивања била је 0.901). 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).

Ово истраживање открило је само два фактора за статистички значајним утицајем на учесталост и степен мучнине после оралне примене препарата гвожђа: унос кафе и историја гастроинтестиналних болести.

У овом истраживању није нађена веза између типа соли гвожђа, дневне дозе или дозног режима са тежином мучнине.

Превођењем и валидацијом упитника за мерење мучнине, као и стварањем новог упитника за мерење мучнине изазване лековима створени су услови да се у клиничкој пракси процени у којој мери лек који се уводи у терапију ствара гастроинтестиналне тегобе код пацијента, те да ли је неопходно одустајање од терапије тим леком и увођење другог лека.

***КЉУЧНЕ РЕЧИ.*** Упитник; мучнина; препарати гвожђа; DINS; PROMIS

*Medication-induced nausea assessment questionnaire and analysis of the factors that contribute to the manifestation of nausea*

**INTRODUCTION.** Nausea, an unpleasant feeling in the throat and/or the stomach, which may or may not lead to vomiting, represents conscious awareness of the subconscious excitation in the medulla area, close to the brain's vomiting center. Nausea can be caused by: irritative impulses in the gastrointestinal tract, impulses originating from the lower brain structures responsible for motion sickness, and impulses originating from the cerebral cortex. Medication can cause varying degrees of nausea.

Abstract concepts such as nausea are difficult to measure quantitatively, so in order to do so, we use questionnaires.

**AIMS.** The translation and transcultural validation of the part of the questionnaire dealing with gastrointestinal symptoms from the patient's perspective (PROMIS-GSS), the part dealing with nausea and vomiting; The development and testing of the medication-induced nausea assessment questionnaire, determining its reliability, validation, and factorial analysis; Determining the factors which contribute to a cessation of treatment due to extreme nausea in patients taking iron supplements.

A separate medication-induced nausea assessment questionnaire was developed (DINS-Drug Induced Nausea Scale). This instrument was factorially analyzed and has been determined to be reliable and valid. An interesting phenomenon was observed – medication-induced nausea, which is the most common reason for the cessation of otherwise effective treatments. A new nausea assessment questionnaire was developed according to the guidelines established by Robert F. The questionnaire's reliability was assessed through calculation of: Cronbach's alpha for the questionnaire as a whole, the Spearman-Brown coefficient and the average values and variance for each individual question found in the questionnaire.

The validity of the questionnaire was evaluated by an independent panel consisting of three medical specialists from the Clinical Centre of Kragujevac. Criteria validity was tested according to three methods: a) the new questionnaire was filled out by researchers and patients

independently and the results compared; b) convergent validity was tested by comparing the scores of the new questionnaire with the scores of PROMIS-GSS nausea; and c) divergent validity was tested by comparing the scores of the new questionnaire with the scores of Intolerance of Uncertainty.

Main component analysis was performed in order to ascertain the main factors assessed by the questionnaire. The suitability of the questionnaire and the samples for factorial analysis were tested using Bartlett's sphericity test and the Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy. The factors were extracted first without rotation, under the condition that the number denoting the amount of information carried by a single factor (the eigenvalue) must be greater than 1 and by using the Scree plot (the extracted factors were above the "elbow" of the diagram). Then the referential axes were rotated orthogonally using the varimax rotation method and a second factor extraction was performed using the same criteria as for the non-rotating solution. The test-retest reliability of this questionnaire and the PROMIS-GSS nausea questionnaire were tested by having the researchers fill out a second questionnaire two weeks after the initial visit to the pharmacy. The patients were tested over the telephone in this second instance.

The presence and degree of nausea caused by the iron supplements was tested by the DINS test. The study was designed to be observable. This was a cross-sectional study. The patient sample was consecutive, meaning that all patients who visited the pharmacy during the course of the study (128 of them) were included, provided they used oral iron supplements. The questionnaire was filled out anonymously by volunteers.

**RESULTS AND CONCLUSIONS.** The DINS scale measures a single phenomenon - the intensity of nausea caused by oral iron supplements. It is highly reliable (Cronbach's alpha 0.892, when graded by researchers) and has great test-retest reliability (Spearman's rank correlation coefficient 0.965;  $p < 0.001$ ) and Cronbach's alpha was 0.901 after being graded a second time).

The DINS instrument covers the essential aspects of nausea, which can also be a part of the phenomena of queasiness and vomiting: presence (question 2), frequency (question 3), length (question 1) and seriousness (questions 4 and 5).

This research reveals that only two factors have a statistically significant impact on the frequency and degree of nausea after oral ingestion of iron supplements: ingestion of coffee and a history of gastrointestinal disease.

No connection was found between the type of ferrous salts, daily dosage or the dosage regiment and the degree of nausea.

By translating and validating a questionnaire for measuring nausea, and by creating a new questionnaire for measuring drug-induced nausea, conditions have been created to assess in clinical practice the extent to which the drug introduced into the therapy produces gastrointestinal complaints in the patient, and whether it is necessary to discontinue therapy the drug and the introduction of another drug.

**KEY WORDS:** Questionnaire; nausea; iron supplements; DINS; PROMIS



## ЗАХВАЛНИЦА

Најпре бих желела да се захвалим мом ментору, професору Слободану Јанковић, на подршци и помоћи приликом израде дисертације.

Захваљујем се и Здравственој установи „Апотека Biopharm“ где је спроведен најзначајнији део рада, као и пацијентима који су пристали да у њему волонтерски учествују.

Захвалност и љубав дугујем родитељима.

## САДРЖАЈ

<b>1. УВОД.....</b>	<b>4</b>
<b>1.1. Порекло речи и дефиниција.....</b>	<b>4</b>
<b>1.2. Узроци мучнине и повраћања.....</b>	<b>5</b>
1.2.1. Узроци мучнине и повраћања који воде порекло из гастроинтестиналног тракта.....	5
1.2.2. Узроци мучнине и повраћања који воде порекло из ван гастроинтестиналног тракта.....	5
<b>1.3. Механизам настанка мучнине и повраћања.....</b>	<b>6</b>
1.3.1. Рецептори у „центру за повраћање“.....	8
1.3.2. Активација „центра за повраћање“ и одговор.....	10
<b>1.4. Мучнина после примене лекова.....</b>	<b>13</b>
1.4.1. Хемотерапеутици.....	16
1.4.2. Опииоди.....	17
1.4.3. Препарати гвожђа.....	18
1.4.4. Еритромицин.....	19
<b>1.5. Морбидитет и морталитет.....</b>	<b>21</b>
1.5.1. Опииоди.....	21
1.5.2. Анестетици.....	21
1.5.3. Хемитерапеутици.....	21
1.5.4. Остали лекови.....	22
<b>1.6. Превенција.....</b>	<b>23</b>
1.6.1. Опииоди.....	23
1.6.2. Анестетици.....	24
1.6.3. Хемитерапеутици.....	26
<b>1.7. Сидеропенијска анемија.....</b>	<b>28</b>
1.7.1. Метаболизам гвожђа.....	28
1.7.2. Анемија узрокована дефицитом гвожђа.....	33
1.7.3. Узроци сидеропенијске анемије.....	33

1.7.4. Лабораторијска дијагноза сидеропенијске анемије.....	35
1.7.5. Препарати гвожђа у третману сидеропенијске анемије.....	37
1.7.6. Посебне мере предострожности и упозорења.....	40
1.7.7. Интеракције.....	40
1.7.8. Дозирање.....	41
1.7.9. Орални препарати гвожђа и ограничења.....	42
1.7.10. Парентерални препарати гвожђа и ограничења.....	43
1.7.11. Добробит суплементације гвожђа са другим микронутритијентима.....	45
<b>1.8. Упитници као инструмент у клиничкој пракси.....</b>	<b>46</b>
1.8.1. Психометријске особине упитника.....	49
1.8.1.1. Поузданост упитника.....	49
1.8.1.2. Пуноважност упитника.....	51
1.8.2. Факторска анализа упитника.....	52
<b>1.9. Упитници за процену мучнине.....</b>	<b>56</b>
1.9.1. Самостална пријава мучнине.....	56
1.9.2. Визуелно аналогна скала.....	57
1.9.3. <i>Rhodes Index of Nausea and Vomiting</i> .....	57
1.9.4. <i>Melzack et al Nausea Questionnaire</i> .....	57
1.9.5. <i>Muth et al Nausea Profile</i> .....	58
1.9.6. <i>Morrow's Assesment of Nausea and Emesis (MANE)</i> .....	58
1.9.7. <i>PROMIS</i> скала.....	59
<b>1.10. Фактори ризика за настанак мучнине после примене лекова.....</b>	<b>61</b>
1.10. 1. Мучнина после оралне примене препарата гвожђа.....	61
<b>2. ЦИЉЕВИ РАДА.....</b>	<b>64</b>
<b>3. ХИПОТЕЗЕ РАДА.....</b>	<b>64</b>

<b>4.МЕТОДОЛОГИЈА.....</b>	<b>65</b>
<i>4.1.Превођење и транскултуролошка валидација PROMIS скале, дела који се односи гастринтестиналним симптомима из угла пацијента.....</i>	<i>65</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>66</i>
4.2.1.Испитивање поузданости упитника.....	67
4.2.2.Испитивање пуноважности упитника.....	67
4.2.3.Факторска анализа упитника.....	68
4.2.4.Временска стабилност упитника.....	69
<b>4.3.Фактори који доприносе настанку мучнине.....</b>	<b>69</b>
4.3.1.Дизајн студије.....	69
4.3.2.Мерење мучнине изазване оралним препаратима гвожђа.....	69
4.3.3.Статистичка обрада података.....	70
<b>4.4.Популација.....</b>	<b>71</b>
<b>5.РЕЗУЛТАТИ.....</b>	<b>73</b>
<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
<b>5.2.Фактори који доприносе настанку мучнине после примене оралних препарата гвожђа.....</b>	<b>87</b>
<b>6.ДИСКУСИЈА.....</b>	<b>91</b>
<b>7.ЗАКЉУЧЦИ.....</b>	<b>97</b>
<b>8.ЛИТЕРАТУРА.....</b>	<b>99</b>

## 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 вина<sup>1</sup>.

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“<sup>1</sup>.

## ***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:***

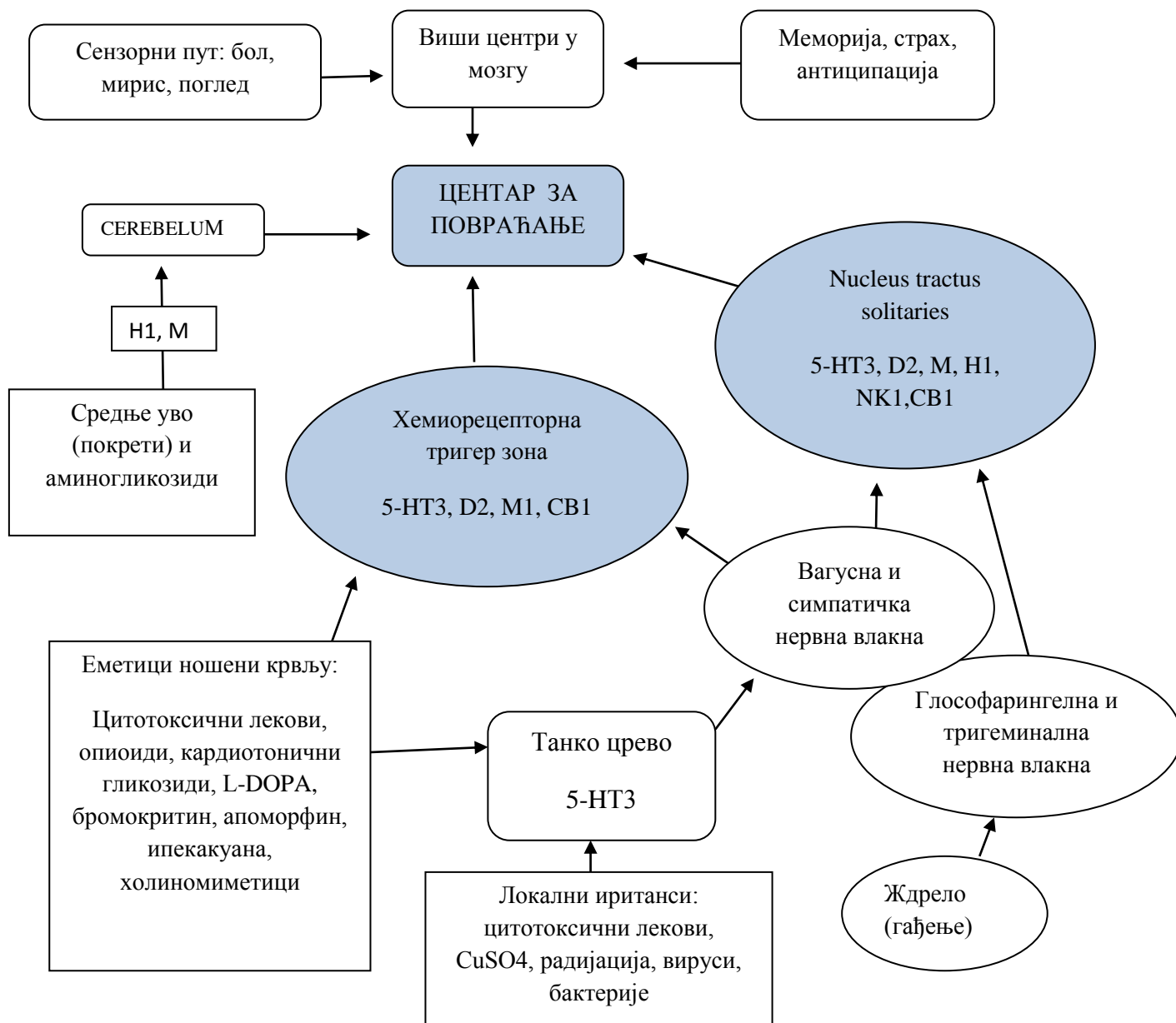
Пореклом из ***централног нервног система***: повишен интракранијални притисак (менингитис, енцефалитис, псеудотумор церебри, масивне лезије), вестибуларни апарат (лабиринтис, Мениерова болест), мигрене; ***Токсично-метаболички***: метаболички (ацидоза, уремија), лекови (опиоди, хемотерапија, антибиотици-еритромицин, антиепилептици), токсини (алкохол, зависност од наркотика, прекид узимања дрога);

**Системски:** сепса, болови (гонадална торзија, нефролитијаза), трудноћа (hyperemesis gravidarum, мучнина и повраћање у трудноћи)<sup>2</sup>.

### **1.3.Механизам настанка мучнине и повраћања**

Механизам настанка мучнине и повраћања је комплексан.

„Центар за повраћање“ се налази у продуженој моздини, на поду четврте моздане коморе. *Area postrema* је медуларна структура унутар које се налази хеморецепторна тригер зона која може бити стимулисана лековима из крви и церебро-спиналне течности. *Nucleus tractus solitaries*, смештен у дорзомедијалној медули, је структура мале величине која садржи ограничен број спорадично распоређених неурона унутар фибриларних плексуса<sup>3</sup>. Аферентна влакна из церебралног кортекса, вестибуларног и васкуларног система, као и аферентна влакна из стомака спајају се у *NTS*. 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 (дисање, рад срца) и рефлекса (кијање, гутање, повраћање). Неурофизиолошки експерименти показују да улазни сигнали из *NTS* путују до ретрофацијалног нуклеуса ретикуларне формације, који обезбеђује контролу респираторних мишићних покрета (езофагуса, дијафрагме и стомака) у току мучнине и повраћања. 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 повраћања<sup>4</sup>.



Слика 1. Центар за повраћање и путеви активације



### **1.3.1.Рецептори у „центру за повраћање“**

Допамински D2 рецептори су везани са G<sub>i</sub> протеинску породицу, која доводи до инхибиције аденилат циклазе. Циклични аденозин монофосфат је нуклеотид синтетисан из АТРа унутар ћелије. Аденозин монофосфат (АМР) се континуирано ствара под утицајем ензима везаног за мембрану-аденилат циклазе. АМР 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 канале<sup>3</sup>.

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:  $\alpha$  (девет типова),  $\beta$  (четири типа),  $\gamma$ ,  $\delta$  и  $\epsilon$ . 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  $\alpha$  субјединице и њене околине<sup>3</sup>.

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 ефекте<sup>3</sup>.

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 пептида<sup>5</sup>.

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,  $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$ . Гванински нуклетиди везани су за  $\alpha$ -субјединицу, која је ензимски активна и катализује конверзију GTPа у GDP, док  $\beta$  и  $\gamma$  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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -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  $\alpha$ -субјединице.  $\alpha$ -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  $\alpha$ -субјединице, шест  $\beta$ -субјединице и дванаест  $\gamma$ -субјединице. Сматра се да специфичност зависи од  $\alpha$ -субјединице. Ова специфичност је разлог за постојање три главне групе G-протеина: Gs, Gi и Gku<sup>3</sup>.

Лиганди за НК-1 рецептр су тахикини, супстанца P и неурокинин A. Њиховим везивањем за НК-1 рецептор активира се инозитол-фосфатни пут<sup>6</sup>.

### ***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 таламуса<sup>1</sup>. Сигнали из гастроинтестиналног тракта путују аферентним влакнима IX и X кранијалног нерва и у центру за повраћање активирају серотонинске 5-HT<sub>3</sub> рецепторе.

У вестибуларном систему налазе се хистамински H<sub>1</sub> и мускарински M<sub>1</sub> 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  $\mu$  и  $\kappa$  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 повраћање<sup>7</sup>.

Сви ови путеви се састају у *NTS (Nucleus Tractus Solitaries)* у možданом стаблу<sup>1</sup>. Лезије у *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)<sup>8</sup>. У подручју постреме постоји густа неуронска веза, као што је директна пројекција вагусних нервних влакана у пострему и реципрочна неуронска веза између постреме и *NTS (Nucleus Tractus Solitaries)*<sup>9</sup>. Постоје докази да је крвно-мождана баријера пропустљива у самој *NTS (Nucleus Tractus Solitaries)*. Дендрити *NTS (Nucleus Tractus Solitaries)* који досежу у *area postrema*, као и информације из *area postrema* чине да се функција *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. *NTS (Nucleus Tractus Solitaries)* је главни нуклеус где се еметички путеви спајају. Изводи се закључак да излазни путеви из *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 *NTS (Nucleus Tractus Solitaries)*<sup>1</sup>.

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 војње 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<sup>10,11</sup>. 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 повраћања<sup>10</sup>.

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 мускулатуре<sup>10</sup>.

Акт повраћања започиње мучнином<sup>12</sup>. 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, тахикардија<sup>13</sup>. 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 уста<sup>12</sup>.

#### 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, контролисаних 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
<b>ОПИОИДИ</b>	
Алфентанил <sup>13</sup>	М=19% П=9%
Бупренорфин <sup>14</sup>	П=20%
Буторфанол <sup>15</sup> ,	П=14% М/П=13%
Коден <sup>16,17</sup>	М=41% П=24% М/П=44%
Диаморфин <sup>14</sup>	П=12%
Дихидрокодеин <sup>18</sup>	М=15-27% П=10-12%
Фентанил <sup>13,19</sup>	М=19-32% П=10-20%
Хидрокодон <sup>16</sup>	М=29% П=10%
Морфин <sup>20</sup>	М=20-52% П=15-36%

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

### ЦИТОСТАТИЦИ

Кармустин <sup>33</sup>	М=76% П=32% М/П=28%
Цисплатин <sup>34</sup>	П=87-100%
Циклофосфамид <sup>35</sup>	М=92% П=92% М/П=89-100%
Циклофосфамид орално <sup>36</sup>	М=40% П=18-20%
Цитарабин <sup>37</sup>	М=75% М/П=64-100%
Дакарбазин <sup>38</sup>	П=49% М/П=14%
Доксорубицин <sup>39</sup>	М/П=32-95% П=71%
Даунорубицин <sup>40</sup>	М=55% П=45%
Ифосфамид <sup>41</sup>	М/П=50-100%
Ломустин <sup>42</sup>	П=31% М/П=38%
Митоксантрон <sup>43</sup>	М/П=48%
Прокарбазин <sup>42</sup>	М=34% П=27-32%

### АНТИИНФЕКТИВНИ ЛЕКОВИ

Абакавир <sup>44</sup>	М/П=53%
Еритромицин <sup>45</sup>	М/П=53%
Метронидазол <sup>46</sup>	М=27-56% П=22-23%
Сулфаметоксазол-триметоприм <sup>47</sup>	М=7-58% П=5-25%
Тигациклин <sup>48</sup>	М=25-31% П=12-26%
Импипенем-циластатин <sup>49</sup>	М=25% П=19%
Ритонавир <sup>50</sup>	М=30% П=15%

### СУПЛЕМЕНТИ ГВОЖЂА

Гвожђе глуконат <sup>51</sup>	М/П=13-36%
-------------------------------	------------



### ***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)<sup>12</sup>. 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 студија<sup>53</sup>.

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 повраћање<sup>54</sup>.

Парентерално примењени цитостатици се деле у четири групе према способности да изазову мучнину и повраћање: цитостатици са високим еметогеним потенцијалом<sup>55</sup> (нпр. антрациклини, циклофосфамид<sup>56</sup>) 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 повраћање<sup>55</sup>.

#### ***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 контролују бол од благог, благог до умереног и од умереног до јаког интензитета<sup>57</sup>.

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.

Хеморецепторна 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 мучнину<sup>58</sup>.

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% повраћање<sup>59</sup>.

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 мучнину<sup>60</sup>. 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 бола<sup>59</sup>.

#### ***1.4.3. Препарати гвожђа***

Стопа мучнине после орално примењених соли гвожђа износи 11%<sup>61</sup>. 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 микрофлоре<sup>62</sup>. 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 неконтролисани 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<sup>63,64</sup>.

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)<sup>65</sup>.

#### ***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 50S 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 парентрално<sup>66</sup>. 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 лекова<sup>67</sup>. 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 желуцачног фундуса<sup>68</sup>. 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%<sup>67</sup>.

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 желуцачном киселином, а лек се ослобађа у танком цреву. У студију су били укључени амбулатни пацијенти старији од 18 година. Пацијенти су добијали 333mg *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 *PIT (Particules In Tablet)* и 25% за форму еритромицин етилсукцинат таблета<sup>69</sup>.

## **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 дизбаланса<sup>70</sup>.

### **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 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 болницу<sup>70</sup>.

### **1.5.3.Хемотерапеутици**

Инциденца морбидитета и морталитета због мучнине и повраћања изазваних хемотерапијом 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 дисбаланса, значајно смањују квалитет живота и способност функционисања, доводе до анорексије, лошег психолошког статуса, езофагеалних суза<sup>70</sup>. 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-НТ 3 антагонисте<sup>71</sup>. 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 терапију<sup>72</sup>. У другој студији, 2,5% пацијената који су користили тигациклин прекинуло је терапију услед мучнине и повраћања<sup>73</sup>. 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<sup>74,75</sup>.

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 повраћања<sup>76</sup>. У рандомизираној контролисаној клиничкој студији пацијенти су добијали парентерално еритромицин и чак 10% је прекинуло терапију због гастроинтестиналних нежељених ефеката<sup>77</sup>.

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 група<sup>78</sup>. 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 повраћањејаве.

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 опиоидима<sup>79-81</sup>.

### **1.6.2. Анестетици**

Инциденца постоперативне мучнине и повраћања се смањила развојем нових инхалационих анестетика. Употреба интравенске анестезије и неуромускуларних блокатора ултра кратког дејства се повећала<sup>82,83</sup>.

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 интервенције<sup>84</sup>.

Свеобухватно преоперативно испитивање је најважнији корак у смањењу интраоперативних и постоперативних компликација<sup>85</sup>.

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 анестетикима<sup>86-91</sup>. Азот (I) оксид изазива мучнину и повраћање код значајног броја пацијената<sup>87</sup>. 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 мучнину<sup>92</sup>. Пацијентима са високим ризиком од постоперативне мучнине и повраћања и оне којима мучнина и повраћање значајно одлажу и компликују опоравак треба дати профилактички антиеметике<sup>93,94</sup>.

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 исте<sup>95</sup>.

Антиеметици који су се показали ефикасни у превенцији постоперативне мучнине и повраћања су: прометазин, дроперидол, гранисетрон, доласетрон, ондасетрон, палосетрон, дексаметазон и апрепитант<sup>96,97</sup>.

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 синдром<sup>98</sup>.

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 синдром<sup>99</sup>.

Ондасетрон, 5-НТЗ 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 интервенције<sup>100-102</sup>. Ондасетрон и остали 5-НТЗ антагонисти су ефикаснији у превенцији повраћања него у превенцији мучнине<sup>103</sup>. Ондастрон има релативно мало нежељених ефеката у поређењу са другим антиеметцима<sup>104</sup>.

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 повраћања<sup>105</sup>.

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 интравенски<sup>106</sup>. Дексматезон 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 смањује<sup>106</sup>.

### **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-НТЗ антагонистима, који се дају пре еметогног лека. Да би се побољшао антиеметички одговор, неопходно је уз 5-НТЗ антагонисте дати и кортикостероиде. Лоразепам и други бензодиазепини се могу дати како би се смањила анксиозност током примене хемиотерапије. Блокатори Н2 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-НТЗ 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-НТЗ 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 ризиоком од одложене мучнине и повраћања давати 5-НТЗ антагонисте и дексаметазон првог дана. Другог и трећег дана 5-НТЗ антагонисте, са или без дексаметазона, зависно од стања пацијента<sup>107-110</sup>.

## ***1.7. Сидеропенијска анемија***

### ***1.7.1. Метаболизам гвожђа***

Гвожђе је микроелемент, потребан за бројне ћелијске метаболичке функције<sup>61</sup>. Неопходно је за транспорт кисеоника и угљен диоксида<sup>62</sup>. Људско тело садржи 3-4г гвожђа. У еритроцитима се налази око 2,5г гвожђа; око 1г 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 3мг гвожђа везано је за трансферин, протеин плазме. Свакога дана губи се око 1-2мг гвожђа одлубљивањем ћелија интестиналне мукозе и мањим губитком крви (током менструалног циклуса код жена у репродуктивном периоду)<sup>111</sup>.

Уобичајна исхрана на нашем подручју садржи око 7мг гвожђа на 1000 kcal, а од тога само се 1-2мг 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 гвожђа<sup>133</sup>. Фитинска киселина, фосфати, карбонати и танини смањују апсорпцију слободног гвожђа<sup>134</sup>. 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 ваготомија<sup>112</sup>.

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 понавља<sup>111</sup>.

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 слезине<sup>112</sup>.

Хем гвожђе и слободно гвожђе из желуца улазе у танко црево. У дванаестопалачном цреву слободно гвожђе у фери облику мора бити редуковано у фери. Цитохром Б редуктаза се налази на луминалној мембрани ентероцита и задужен је за редукцију гвожђа из фери у фери 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 фери 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 фери и инкорпорира га у ферити. Лизозоми преузимају молекуле феритина и тако настаје хемосидерин<sup>112</sup>.

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

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 ентероцита<sup>112</sup>.

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 места<sup>127</sup>. 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 разграђени<sup>135</sup>. 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 дневно<sup>135</sup>.



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.<sup>136</sup>. 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 еритропоезе<sup>137</sup>.

Секрецију 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*)<sup>111</sup>.

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 јетре<sup>111</sup>.

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 еритропоезе<sup>111</sup>.

### ***1.7.2. Анемија узрокована дефицитом гвожђа***

Анемија (од старогрчке речи *ἀναμία*, *anaímia* 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<sup>113,114</sup>.

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 сидеропенијском анемијом<sup>115,116,117</sup>. У земљама у развоју, низак ниво гвожђа у исхрани је главни узрок сидеропенијске анемије<sup>118</sup>. 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 болести<sup>119</sup>. 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 столицу са оштрим крварењем. Пацијенти најчешће не препознају губитак крви. Губитак крви чак до 100 ml дневно из гастроинтестиналног тракта повезан је са нормалном столицом<sup>120</sup>.

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 гвожђа<sup>120</sup>.

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%<sup>121,122</sup>. Трећина пацијената са инфламаторном болешћу црева су анемични<sup>123</sup>.

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<sup>124,125</sup>. 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 слузници уста, језика, ждрела и једњака, отежано гутање, коилонихија)<sup>126,127</sup>

#### **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: кикроцити, 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 еритроците<sup>128</sup>.

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/ $\mu$ 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  $\mu$ g/l), низак серумски феритин (депои гвожђа) (<30 ng/l), ниска сатурација трансферина (<15%), и висок тотални везујућу капацитет гвожђа (>13.1  $\mu$ mol/l)<sup>128</sup>. 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 искључити<sup>127</sup>. 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 активности<sup>130</sup>.

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 глуконат. Најчешћа со 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 ослобађањем 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
<b>Орални облици</b>	
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	Говеђи 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
<b>Парентерални облици</b>	
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 фумарата садржи 330mg елементарног гвожђа<sup>136</sup>.

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 еритропоетин 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 истраживања<sup>136</sup>.

Суплементи гвожђа су корисни и код проблема са учењем, побољшавају размишљање, учење и меморију. Гвожђе може користити и код дефицита пажње-поремећај хиперактивности<sup>136</sup>.

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<sup>136</sup>.

#### ***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 хиперхроматозе<sup>136</sup>.

#### ***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 пенициламина<sup>136</sup>.

#### ***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 гвожђа<sup>136</sup>.

### **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 гвожђа<sup>137-139</sup>.

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 недеље<sup>140</sup>. Орални суплементи гвожђа су прва линија терапије јер су сигурни, јефтини 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 препарата<sup>140</sup>.

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 анемије<sup>140</sup>.

#### ***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 гвожђа<sup>141</sup>. Хилман и Хендерсон су показали да је максимална достава гвожђа у коштану срж, из ретикулоендотелијалних депоа, 40mg гвожђа дневно ради еритропоезе<sup>142</sup>. 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%)<sup>143</sup>. Гвожђе окситол доставља 510 mg гвожђа путем инфузије и углавном се прописује када је пацијенту потребно дати вишу дозу гвожђа са што мање инфузија<sup>135</sup>. 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, недостају<sup>135</sup>.

#### ***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 перзистентном 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  $\mu\text{g}$  у таблетама. Фолна киселине у касној трудноћи смањује ризик од превременог порођаја<sup>144</sup>.

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 Индонезији<sup>145</sup>.

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 хемоглобина<sup>146</sup>.

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<sup>146,147</sup>. Рибофлафин повећава одговор хемоглобина на суплементе гвожђа код одраслих, деце, трудница и дојиља<sup>147</sup>.

### ***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 посматрача<sup>150</sup>.

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 питања<sup>151</sup>.

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 разумети<sup>151</sup>.

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 одговор<sup>151</sup>.

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 видом<sup>151</sup>.

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 питање<sup>151</sup>.

### ***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 примереност<sup>152</sup>. 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 интереса<sup>153</sup>. 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 грешке<sup>150</sup>.

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<sup>154,155</sup>.

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:

$$r_1 = ALFA1/[k_1-(k_1-1)*ALFA1] \text{ и}$$

$$r_2 = ALFA2/[k_2-(k_2-1)*ALFA2].$$

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 упитника<sup>154</sup>.

### **1.8.1.2. Пуноважност упитника**

Пуноважност представља степен до кога упитник мери појаву коју желимо да измеримо<sup>155</sup>. 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 окарактеришу 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 валидности<sup>154</sup>.

Амерички национални здравствени институт је 2004. године 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: 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 болести<sup>156</sup>.

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)<sup>157</sup>.

### ***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 фактора<sup>150</sup>.

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 фактора<sup>150</sup>.

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 слаба<sup>150</sup>.

### *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 значење<sup>150</sup>.

### *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 феномен<sup>150</sup>.

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 питањима<sup>150</sup>.

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 постоје<sup>150</sup>.

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<sup>150</sup>.

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 анализа<sup>150</sup>.

## ***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 синдром<sup>1</sup>.

### 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 сензација<sup>1</sup>.

### 1.9.3. Rhodes Index of Nausea and Vomiting

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 питају<sup>158</sup>.

### 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 *McGill* 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 градијентским 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 скором<sup>159</sup>.

### **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 факторске 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 појединаца<sup>160</sup>.

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 лекова<sup>160</sup>.

### **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 хемотерапијом<sup>161</sup>.

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 хемотерапији<sup>162</sup>.

### **1.9.7. PROMIS скала**

*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 дана<sup>163</sup>.

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 столица<sup>164</sup>.

### **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)<sup>165,166</sup>.

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 фази<sup>167</sup>.

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 месецима<sup>168</sup>.

#### **1.10.1. Мучнина после оралне примене препарата гвожђа**

Дефицит гвожђа је један од најчешћих нутритивних дефицита<sup>169</sup>. У Великој Британији сваке године 4,7 милиона људи оболи од анемије узокване недостатком гвожђа<sup>170</sup>. Инциденција анемије у Војводини је 7,7%, при чему је она учесталија у женској популацији у односу на мушку<sup>171</sup>. Прва линија терапије сидеропенијске анемије су препарати гвожђа (гвожђе фумарат, гвожђе хидроксид полималтозни комплекс)<sup>172</sup>.

Гастроинтестиналне нуспојаве су најчешће пријављени нежељени ефекти оралног третмана гвожђем и укључују: црну столицу, мучнину, надимање, бол у стомаку, дијареја, затвор<sup>169</sup>.

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<sup>170,173</sup>. Труднице које су интермитентно узимале оралне препарате гвожђа пријавиле су мање нежељених дејстава у односу на оне које су га свакодневно користиле<sup>168</sup>. Да ли интермитентна примена оралних суплемената гвожђа (једном недељно) умањује мучнину у поређењу са свакодневном применом гвожђа није до краја разјашњено<sup>174,175</sup>. Релативни ризик за појаву гастроинтестиналних нежељених ефеката код жена после поређаја (пацијенткиње које су користиле гвожђе или гвожђе и фолну киселину поређену су са онима које су користиле плацебо или контролу) износио је RR 1.31 (CI 0.77-2.25)<sup>177</sup>. У трећој студији, пацијенткиње које су користиле 65mg елементарног гвожђа три пута дневно поређене су са женама које су користиле плацебо. Нису пријављене значајне разлике у инциденци мучнине, повраћања и констипације између група<sup>183</sup>.

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 подносе<sup>176</sup>. 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<sup>169</sup>. Системски рад који се бавио ефикасношћу и сигурношћу оралних препарата гвожђа, није показао разлику у стопи



мучнине и повраћања међу различитим солима гвожђа<sup>177</sup>. 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)<sup>170</sup>.

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 зашто<sup>164</sup>.

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. Превод и транскултуролошка валидација дела упитника о гастроинтестиналним симптомима из угла пацијента**

PROMIS скала<sup>163</sup>, 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) водичу<sup>57</sup>.

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 Роберт Ф<sup>154</sup>. Прво, утврђен је феномен од интереса - мучнина изазвана лековима, која је најчешћи узрок прекида, иначе делотворне терапије<sup>159</sup>. 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 Спирман-Браунов коефицијент за цео упитник израчунат је помоћу Спирман-Браунове „предвиђајуће“ формуле<sup>178</sup>.
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 скором 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 мери<sup>179</sup>.

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 „лакta“ 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. Пацијенти су, две недеље касније, интервијуисани телефоном.

## **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 тетирана је на узорку од 128 пацијената: просечне старости  $45.8 \pm 13.5$ , 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. Седамдесет 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.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

<b>PROMIS упитника</b>	<b>Средња вредност одговора</b>	<b>Стандардна девијација</b>
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

<b>DINS упитника</b>	<b>Средња вредност одговора</b>	<b>Стандардна девијација</b>
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

<b>Упитник за нетолеранцију неизвесности</b>	<b>Средња вредност одговора</b>	<b>Стандардна девијација</b>
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

<b>PROMIS упитник</b>	<b>I пут I питање</b>	<b>I пут II питање</b>	<b>I пут III питање</b>	<b>I пут IV питање</b>
<b>I пут I питање</b>	1	0.769	0.519	0.108
<b>I пут II питање</b>	0.769	1	0.439	0.216
<b>I пут III питање</b>	0.519	0.439	1	0.254
<b>I пут IV питање</b>	0.108	0.216	0.254	1

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

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

<b>PROMIS упитник</b>	<b>II пут I питање</b>	<b>II пут II питање</b>	<b>II пут III питање</b>	<b>II пут IV питање</b>
<b>II пут I питање</b>	1	0.735	0.505	0.162
<b>II пут II питање</b>	0.735	1	0.406	0.264
<b>II пут III питање</b>	0.505	0.406	1	0.297
<b>II пут IV питање</b>	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

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

<b>PROMIS упитник</b>	<b>III пут I питање</b>	<b>III пут II питање</b>	<b>III пут III питање</b>	<b>III пут IV питање</b>
<b>III пут I питање</b>	1	0.727	0.535	0.170
<b>III пут II питање</b>	0.727	1	0.408	0.266
<b>III пут III питање</b>	0.535	0.408	1	0.303
<b>III пут IV питање</b>	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

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

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

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

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 пац</i>	<i>PROMIS испр</i>	<i>PROMIS пац</i>	<i>IU испр</i>	<i>IU пац</i>
<i>DINS испр</i>	1	0.956**	0.765**	0.765**	0.131	0.126
<i>DINS пац</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 пац</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 пац</i>	0.126	0.123	0.037	0.013	0.972**	1

\**DINS испр*-DINS скор оцењен од стране истраживача; *DINS пац*-DINS скор оцењен од пацијента; *PROMIS испр*-PROMIS GSS мучнина скор оцењен од стране истраживача; *PROMIS пац*-PROMIS GSS скор оцењен од пацијента; *IU испр*-IU скор оцењен од стране истраживача; *IU пац*-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%



Упитник за процену мучнине и анализа фактора који доприносе настанку мучнине

	Незапослен	49	38.3%
	Пензионисан	27	21.1%
<b>Место становања</b>	Урбана	83	64.8%
	Рурална	45	35.2%
<b>Трудноћа</b>	Да	16	12.5%
	Не	112	87.5%
<b>Тип соли гвожђа</b>	Гвожђе-фумарат	90	70.3%
	Гвожђе-хидроксид	16	12.5%
	Гвожђе-глуконат	19	14.8%
	Гвожђе пирофосфат	3	2.4%
<b>Дневна доза соли гвожђа (mg)</b>		480.9	258.3
<b>Просечно трајање суплементације (месеци)</b>	<b>трајање гвожђем</b>	15.1	32.6
	Пре јела	38	29.7%
<b>Време дозирања у односу на оброк</b>	Током јела	7	5.5%
	После јела	68	53.1%
	Не водим рачуна	15	11.7%
<b>Временски распоред дозирања током дана</b>	Јутро	24	18.8%
	Касно поподне или вече	9	7.0%
	Ујутро и увече	86	67.2%

Упитник за процену мучнине и анализа фактора који доприносе настанку мучнине

	Не водим рачуна	9	7.0%
<b>Познати нежељени ефекти</b>	Да	70	54.7%
<b>оралних препарата гвожђа</b>	Не	58	45.3%
<b>Искуство са мучнином</b>	Да	16	12.5%
<b>након оралног уноса лекова</b>	Не	112	87.5%
<b>Коморбидитет</b>	Да	53	41.4%
	Не	75	58.6%
<b>Орално коришћење других лекова</b>	Не	62	48.4%
	Кардиоваскуларни лекови	22	17.2%
	Психотропни лекови	6	4.7%
	Антидијабетици	5	3.9%
	Друга група лекова	33	25.8%
<b>Пушење</b>	Да	27	21.1%
	Не	101	78.9%
<b>Унос алкохола</b>	Да	5	3.9%
	Не	123	96.1%
<b>Просечан број шољица кафе недељно</b>		12.3	7.5
<b>Историја гастроинтестиналних болести</b>	Да	3	2.3%
	Не	125	97.7%
<b>Гастроскопија</b>	Да	11	8.6%

	Не	117	91.4%
<b>Хронична бубрежна</b>	Да	0	0.0%
<b>инсуфицијенција</b>	Не	128	100.0%
	Да	0	0.0%
<b>Цироза јетре</b>	Не	128	100.0%

Средња вредност скорa DINS упитника била је  $8.56 \pm 5.07$  (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 мучнине<sup>180</sup>, 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 хемотерапијом<sup>181</sup>. 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 цитостатике<sup>182</sup>. 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)<sup>182</sup>. Упитник о гастроинтестиналним симптомима који су развили Pereira et al<sup>164</sup>, 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 мучнину<sup>183</sup>. 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 терапије<sup>184</sup>. Труднице које пате од јутарње мучнине, такође имају јако гнушање на кафу<sup>185</sup>. Механизам еметогеног ефекта кафе остаје нејасан, претпоставља се да кофеин повећава холинергичку трансмисију у центру за повраћање, као што је недавно показано да блокира ацетилхолинестеразу<sup>186</sup>.

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 кретања<sup>187</sup>, 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<sup>174,177</sup>. 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 сензације<sup>188</sup>, 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 пацијенти<sup>72</sup>. 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 СУР Р450 виша у жена него код мушкараца<sup>189</sup>. 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 мушкарце<sup>190</sup>. 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 плазми<sup>191</sup>. 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 статуса<sup>192</sup>. 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<sup>170,173</sup>. Труднице које су интермитентно узимале оралне препарате гвожђа пријавиле су мање нежељених дејстава у односу на оне које су га свакодневно користиле<sup>170</sup>. Сматра се да високе дозе гвожђа, код свакодневне примене, доводе до оксидативног стреса на слузницу гастроинтестиналног тракта, нежељених ефеката и смањене апсорпције гвожђа<sup>196-198</sup>. Ефикасније је узимати препарате гвожђа једном или три пута недељно него свакодневно показали су и *Bouzari* и сарадници<sup>199</sup>.

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 подноси<sup>176</sup>. 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<sup>169</sup>. Системски рад који се бавио ефикасношћу и сигурношћу оралних препарата гвожђа, није показао разлику у стопи



мучнине и повраћања међу различитим солима гвожђа<sup>177</sup>. *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)<sup>200</sup>. 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 еритропоетина<sup>201</sup>.

Инциденца нежељених ефеката лекова је чешћа код старијих пацијената у односу на друге старосне групе из неколико разлога<sup>193</sup>. 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 лекове<sup>194</sup>. 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 смањени<sup>195</sup>.

### 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

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 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. 1<sup>st</sup> ed. New York: Oxford University Press; 2011.
2. Walls R, Hockeberger R, Gausche M. Rosen's Emergency Medicine – Concepts and Clinical Practice. 9<sup>th</sup> 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 chest pain 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 cancer pain: a double-blind comparative trial. *J Palliat Med*. 2007; 10: 56-60.
17. Crighton IM, Hobbs GJ, Wrench IJ. Analgesia after day case 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 multicentrecomparison 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 versusmidazolam 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 ketamineduring general anesthesia for postoperative analgesia inpatients undergoing laparoscopic cholecystectomy.*Minerva Anesthesiol.* 2004;70:727-734.
30. Roback MG, Wathen JE, MacKenzie T, et al. A randomized, controlled trial of i.v. versus i.m. ketaminefor 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 randomizedcomparison between midazolam and thiopental for elective cesarean section anesthesia. I. Mothers. *AnesthAnalg.* 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-HT<sub>3</sub> 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.* 2<sup>nd</sup> 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. *AnesthesiolClin 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. Heparin-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. Heparin-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-912-iron.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-Медрат. 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. Fetzer 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. Ucestalost 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.

## **Personal Information**

Name and surname: Andjelka Prokic

Adresse: Brace Rajt 4. 11000 Beograd

Phone: +381653451352

E-mail:andjelkaproki001@gmail.com

Date of Birth: December 5, 1988

## **Work experience**

Oct, 2018 Teaching Assistant Faculty of Pharmacy, University of Novi Sad

Dec, 2017 Head Pharmacist at Pharmacy Biopharm-Borca

Apr, 2014-Dec 017 Head Pharmacist at Pharmacy Biopharm- Osecina

Nov, 2012-Nov 2013 Trainee in the Military Medical Academy, Belgrade

## **Education**

Nov, 2012 Entered docotoral academic studies, Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Department of clinical and Experimenal Pharmacology (current a student)

2007-2012 Faculty of Medical Sciences - integrated academic studies of pharmacy, University of Kragujevac, GPA: 8,49

2003-2007 Secondary Medical School "Dr Miša Pantic", Valjevo

Department Pharmaceutical Technician

## **Courses, Seminares and Academic Papers**

Prokic A. Jankovic. Factor influencing extent of nausea in patients on oral iron therapy. VSP. 2018; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170818173P>

Prokic A, Jankovic S. Development and validation of a questionnaire for measuring drug-induced nausea. VSP. 2018; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170421123P>.

Milovanovic B, Tomovic D, Jankovic S, Grubot I, Nikolic Lj, Nikolic M et al. Factors Influencing the Fear of Needles among Students of Medicine and Pharmacy. Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2017; 34(2): 147-158.

Prokic A, Davidovic M, Gunjic N. Assessment of Service Quality of Community Pharmacies in the City of Belgrade. SJECR. 2014; 15(4): 217-2

Prokic A. Cost-effectiveness analysis of total thyroidectomy vs radiiodine for Graves disease. 2013; 5: 1-13

### **Skills and abilities**

Driver's license: B category

Foreign languages: English (level B2)

French (level A1)

Computer Skills: MS Office (Word, Excel, Power Point) Spss, TreeAge Pro, Internet

Personal qualities: Capable of both teamwork and independent work

Always goal-oriented

Workaholic

Prokic A, Jankovic. Factor influencing extent of nausea in patients on oral iron therapy. VSP. 2018; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170818173P>

Prokic A, Jankovic S. Development and validation of a questionnaire for measuring drug-induced nausea. VSP. 2018; DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170421123P>.

Milovanovic B, Tomovic D, Jankovic S, Grubot I, Nikolic Lj, Nikolic M et al. Factors Influencing the Fear of Needles among Students of Medicine and Pharmacy. Acta Facultatis Medicae Naissensis. 2017; 34(2): 147-158.

Prokic A, Davidovic M, Gunjic N. Assessment of Service Quality of Community Pharmacies in the City of Belgrade. SJECD. 2014; 15(4): 217-2

Prokic A. Analiza odnosa troskova/klinicke efikasnosti totalne tireoidektomije I radioaktivnog joda u lecenju Grejvsove bolesti. Racionalna terapija. 2013; 5: 1-13

# ПРИЛОГ

## 8.1. КЉУЧНА ДОКУМЕНТАЦИЈСКА ИНФОРМАТИКА

УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ  
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА У КРАГУЈЕВЦУ

**Редни број:**

**РБ**

**Идентификациони број:**

**ИБР**

**Тип документације:** монографска публикација

**ТД**

**Тип записа:** текстуални штампани материјал

**ТЗ**

**Врста рада:** докторска дисертација

**ВР**

**Аутор:** Анђелка Прокић

**АУ**

**Ментор/коментор:** Проф. др Слободан Јанковић

**МН**

**Наслов рада:** Упитник за процену  
мучнине после примене лекова и анализа  
фактора који доприносе настанку  
мучнине

**НР**

**Језик публикације:** српски/ћирилица  
**ЈП**

**Језик извода:** српски/енглески  
**ЈИ**

**Земља публикавања:** Србија  
**ЗП**

**Уже географско подручје:** Централна Србија, Шумадија  
**УГП**

**Година:** 2019  
**ГО**

**Издавач:** Ауторски репринт  
**ИЗ**

**Место и адреса:** 34000 Крагујевац Светозара Марковића 69, Република Србија  
**МС**

**Физичи опис рада:** поглавља 8(21); **ФО**  
странице: 124; шеме: 1; табеле: 23; слике: /;  
референце: 201

**Научна област:** Медицина

**Научна дисциплина:** клиничка и експериментална фармакологија  
**ДИ**

**Предметна одредница/ кључне речи:** упитник; мучнина; препарати гвожђа; DINS;  
PROMIS

**ПО**

**УДК**



**Чува се:** У библиотеци Факултета медицинских наука Универзитета у Крагујевцу

**ЧУ**

**Важна напомена:**

**МН**

**Извод:** УВОД. Мучнина, непријатан осећај у пределу грла и/или желуца, који може и не мора довести до повраћања, 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. Лекови изазивају мучнину у различитој мери, што је од значаја када треба изабрати терапију код пацијента који мучнину тешко подносе и склони су одустајању од даље терапије.

Апстрактне концепте (какав је и мучнина) је тешко квантитативно измерити, и у ту сврху користимо упитнике.

**ЦИЉЕВИ РАДА.** Студија је имала три циља: (1) превођење и транскултуролошка валидација дела упитника о гастроинтестиналим симптомима из угла пацијента (PROMIS-GSS део који се односи на мучнину и повраћање); (2) развој и испитивање сопственог упитника за процену мучнине после примене лекова, кроз утврђивање поузданости, валидацију и факторску анализу; (3) утврђивање фактора који доприносе прекиду терапије због екстремне мучнине код пацијената на терапији гвожђем.

**МЕТОДОЛОГИЈА.** Скала која мери гастроинтестиналне симптоме из угла пацијента (PROMIS-GSS 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) водичу.

Развијен је и сопствени упитник за процену мучнине после примене лекова (DINS-Drug Induced Nausea Scale), утврђени су његова поузданост, валидност и спроведена факторска анализа. Испитивање поузданости упитника обављено је кроз одређивање коефицијента

Кронбахова алфа за цео упитник, Спирман-Брауновог коефицијента и средње вредности и варијансе за свако питање из упитника.

Пуноважност садржаја упитника евалуирала је група стручњака независна од истраживача. Пуноважност повезана са критеријумом је тестирана помоћу три методе: поређењем новог упитника када су овај попунили истраживачи и пацијенти самостално; конвергентна валидност је тестирана поређењем скорa новог упитника са скором PROMIS-GSS pausea; дивергентна валидност теститрана је поређењем скорa новог упитника са скором упитника Нетолеранције неизвесности (Intolerance Uncertainty).

Анализа главних компоненти упитника рађена је да би се открили главни фактори које упитник мери. 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 бројка која означава количину информација коју носи један фактор (eigenvalue) мора бити већи од 1 и коришћењем Сцрее плот (екстраховани фактори били су изнад „лакта“ дијаграма). Потом су референтне осе ротирани ортогонално Варимакс методом и урађена је још једна екстракција фактора, користећи исте критеријуме као за неротирајуће решење. Временска стабилност новог упитника и PROMIS-GSS pausea упитника тестирани су другим попуњавањем упитника, које су истраживачи обавили две недеље после прве посете апотеци. Присуство и степен мучнине изазване препаратима гвожђа мерен је DINS-ом. Студија је дизајнирана као опсервациона, а методологија рада је подразумевала студију пресека. Узорак пацијената је био узастопан тј. у студију су укључени сви пацијенти који су посетили апотеку током трајања студије (њих 128), а користили су оралне препарате гвожђа. Анкетирање је извршено анонимно и на добровољној основи.

## РЕЗУЛТАТИ И ЗАКЉУЧЦИ.

DINS скала мери један феномен, интензитет мучнине изазване оралним препаратима гвожђа. Има одличну поузданост (Кронбахова алфа 0.892, када је оцењен од стране истраживача, Спирманов коефицијент 0.965; ( $p < 0.001$ )) и временску стабилност (Кронбахова алфа после поновљеног оцењивања била је 0.901). 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).

Ово истраживање открило је само два фактора за статистички значајним утицајем на учесталост и степен мучнине после оралне примене препарата гвожђа: унос кафе и историја гастроинтестиналних болести.

У овом истраживању није нађена веза између типа соли гвожђа, дневне дозе или дозног режима са тежином мучнине.

Превођењем и валидацијом упитника за мерење мучнине, као и стварањем новог упитника за мерење мучнине изазване лековима створени су услови да се у клиничкој пракси процени у којој мери лек који се уводи у терапију ствара гастроинтестиналне тегобе код пацијента, те да ли је неопходно одустајање од терапије тим леком и увођење другог лека.

**КЉУЧНЕ РЕЧИ.** Упитник; мучнина; препарати гвожђа; DINS; PROMIS

**ИД**

**Датум прихватања теме од стране ННВ:** 26. 04. 2016

**ДП**

**Датум одбране:**

**ДО**

**Чланови комисије:**

**КО**

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

## 8.2. KEY WORDS DOCUMENTATION

### UNIVERSITY OF KRAGUJEVAC FACULTY OF MEDICAL SCIENCES KRAGUJEVAC

**Accession number:**

ANO

**Identification number:**

INO

**Documentation type:** monographic publication

DT

**Type of record:** textual printed material

TR

**Contents code:**

CC

**Author:** Andjelka Prokic

AU

**Menthor/co-mentor** full professor Slobodan Jankovic, MD, PhD

MN

**Title:**

TI

**Language of text:** Serbian

LT

**Language of abstract:** Serbian and English

**Country of publication:** Serbia

CP

**Locality of publication:** Central Serbia Sumadija

LP

**Publication year:** 2019

**PY**

**Publisher:** reprint of author

**PU**

**Publication place:** 34000 Kragujevac Svetoyara Markovica 69, Republic of Serbia

**PP**

**Physical description** chapters

8(21); pages: 124; scheme: 1; tables: 23;

pictures: /; references: 201

**PD**

**Scientific field:** medicine

**SF**

**Scientific discipline:** clinical and experimental pharmacology

**SD**

**Subject/key words:** questionnaire; nausea; iron supplements; DINS; PROMIS

**SKW**

**UDC**

**Holding data:** At the library of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac

**Note:**

**N**

**Abstract:**

**AB**

**INTRODUCTION.** Nausea, an unpleasant feeling in the throat and/or the stomach, which may or may not lead to vomiting, represents conscious awareness of the subconscious excitation in the medulla area, close to the brain's vomiting center. Nausea can be caused by: irritative impulses in the gastrointestinal tract, impulses originating from the lower brain structures responsible for motion sickness, and impulses originating from the cerebral cortex. Medication can cause varying degrees of nausea.

Abstract concepts such as nausea are difficult to measure quantitatively, so in order to do so, we use questionnaires.

**AIMS.** The translation and transcultural validation of the part of the questionnaire dealing with gastrointestinal symptoms from the patient's perspective (PROMIS-GSS), the part dealing with nausea and vomiting; The development and testing of the medication-induced nausea assessment questionnaire, determining its reliability, validation, and factorial analysis; Determining the factors which contribute to a cessation of treatment due to extreme nausea in patients taking iron supplements.

A separate medication-induced nausea assessment questionnaire was developed (DINS-Drug Induced Nausea Scale). This instrument was factorially analyzed and has been determined to be reliable and valid. An interesting phenomenon was observed – medication-induced nausea, which is the most common reason for the cessation of otherwise effective treatments. A new nausea assessment questionnaire was developed according to the guidelines established by Robert F. The questionnaire's reliability was assessed through calculation of: Cronbach's alpha for the questionnaire as a whole, the Spearman-Brown coefficient and the average values and variance for each individual question found in the questionnaire.

The validity of the questionnaire was evaluated by an independent panel consisting of three medical specialists from the Clinical Centre of Kragujevac. Criteria validity was tested according to three methods: a) the new questionnaire was filled out by researchers and patients independently and the results compared; b) convergent validity was tested by comparing the scores of the new questionnaire with the scores of PROMIS-GSS nausea; and c) divergent validity was tested by comparing the scores of the new questionnaire with the scores of Intolerance of Uncertainty.

Main component analysis was performed in order to ascertain the main factors assessed by the questionnaire. The suitability of the questionnaire and the samples for factorial analysis were tested using Bartlett's sphericity test and the Kaiser-Meyer-Olkin Measure of Sampling Adequacy. The factors were extracted first without rotation, under the condition that the number denoting the amount of information carried by a single factor (the eigenvalue) must be greater than 1 and by using the Scree plot (the extracted factors were above the "elbow" of the diagram). Then the referential axes were rotated orthogonally using the varimax rotation method and a second factor extraction was performed using the same criteria as for the non-rotating solution. The test-retest reliability of this questionnaire and the PROMIS-GSS nausea questionnaire were tested by having the researchers fill out a second questionnaire two weeks after the initial visit to the pharmacy. The patients were tested over the telephone in this second instance.

The presence and degree of nausea caused by the iron supplements was tested by the DINS test. The study was designed to be observable. This was a cross-sectional study. The patient sample was consecutive, meaning that all patients who visited the pharmacy during the course of the study (128 of them) were included, provided they used oral iron supplements. The questionnaire was filled out anonymously by volunteers.

**RESULTS AND CONCLUSIONS.** The DINS scale measures a single phenomenon - the intensity of nausea caused by oral iron supplements. It is highly reliable (Cronbach's alpha 0.892, when graded by researchers) and has great test-retest reliability (Spearman's rank correlation coefficient 0.965;  $p < 0.001$ ) and Cronbach's alpha was 0.901 after being graded a second time).

The DINS instrument covers the essential aspects of nausea, which can also be a part of the phenomena of queasiness and vomiting: presence (question 2), frequency (question 3), length (question 1) and seriousness (questions 4 and 5).

This research reveals that only two factors have a statistically significant impact on the frequency and degree of nausea after oral ingestion of iron supplements: ingestion of coffee and a history of gastrointestinal disease.

No connection was found between the type of ferrous salts, daily dosage or the dosage regiment and the degree of nausea.

By translating and validating a questionnaire for measuring nausea, and by creating a new questionnaire for measuring drug-induced nausea, conditions have been created to assess in clinical practice the extent to which the drug introduced into the therapy produces gastrointestinal complaints in the patient, and whether it is necessary to discontinue therapy the drug and the introduction of another drug.

**KEY WORDS:** Questionnaire; nausea; iron supplements; DINS; PROMIS

**Accepted by the Scientific Board on:** 26. 04. 2016.

**ASB**

**Defended on:**

**DE**

**Thesis defended board**

**(Degree/name/surname/title/faculty)**

**DB**

Associate professor Jasmina Milovanovic, MSc, PhD, Faculty of Medical Science University of Kragujevac, Scientific Field Pharmacology and Toxicology, president

Associate professor Marina Kostic, MD, PhD, Faculty of Medical Science University of Kragujevac, Scientific Field Pharmacology and Toxicology, member

Associate professor Radmila Velickovic Radovanovic, MD, PhD, Faculty of Medical Science University of Nis, Scientific Field Pharmacy-Pharmacokinetics, member



**ИЗЈАВА АУТОРА О ОРИГИНАЛНОСТИ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Анђелка Прокић, изјављујем да докторска дисертација под насловом:

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


која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу представља *оригинално ауторско дело* настало као резултат *сопственог истраживачког рада*.

Овом Изјавом такође потврђујем:

- да сам *једини аутор* наведене докторске дисертације,
- да у наведеној докторској дисертацији *нисам извршио/ла повреду* ауторског нити другог права интелектуалне својине других лица,
- да умножени примерак докторске дисертације у штампаној и електронској форми у чијем се прилогу налази ова Изјава садржи докторску дисертацију истоветну одбрањеној докторској дисертацији.

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, 27.12.2018. године,

  
\_\_\_\_\_ потпис аутора

**ИЗЈАВА АУТОРА О ИСКОРИШЋАВАЊУ ДОКТОРСКЕ ДИСЕРТАЦИЈЕ**

Ја, Анђелка Прокић,

дозвољавам

не дозвољавам

Универзитетској библиотеци у Крагујевцу да начини два трајна умножена примерка у електронској форми докторске дисертације под насловом:

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

која је одбрањена на Факултету медицинских наука

Универзитета у Крагујевцу, и то у целини, као и да по један примерак тако умножене докторске дисертације учини трајно доступним јавности путем дигиталног репозиторијума Универзитета у Крагујевцу и централног репозиторијума надлежног министарства, тако да припадници јавности могу начинити трајне умножене примерке у електронској форми наведене докторске дисертације путем *преузимања*.

Овом Изјавом такође

дозвољавам

не дозвољавам<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Уколико аутор изабере да не дозволи припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци, то не искључује право припадника јавности да наведену докторску дисертацију користе у складу са одредбама Закона о ауторском и сродним правима.

припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од следећих *Creative Commons* лиценци:

- 1) Ауторство
- 2) Ауторство - делити под истим условима
- 3) Ауторство - без прерада
- 4) Ауторство - некомерцијално
- 5) Ауторство - некомерцијално - делити под истим условима
- 6) Ауторство - некомерцијално - без прерада<sup>2</sup>

У Крагујевцу \_\_\_\_\_, 27.12.2018. године,



\_\_\_\_\_ потпис аутора

<sup>2</sup> Молимо ауторе који су изабрали да дозволе припадницима јавности да тако доступну докторску дисертацију користе под условима утврђеним једном од *Creative Commons* лиценци да заокруже једну од понуђених лиценци. Детаљан садржај наведених лиценци доступан је на: <http://creativecommons.org.rs/>



**VOJNOSANITETSKI PREGLED**

VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA

Crnotravska 17, 11 000 **Beograd, Srbija**

Tel/faks: +381 11 2669689

[vsp@vma.mod.gov.rs](mailto:vsp@vma.mod.gov.rs)

### ACCEPTED MANUSCRIPT

Accepted manuscripts are the articles in press that have been peer reviewed and accepted for publication by the Editorial Board of the *Vojnosanitetski Pregled*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text could still be changed before final publication.

Although accepted manuscripts do not yet have all bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: article title, the author(s), publication (year), the DOI.

Please cite this article: **FACTORS INFLUENCING EXTENT OF NAUSEA IN PATIENTS ON ORAL IRON THERAPY**

Authors: **Andelka Prokić, Slobodan M. Janković**; *Vojnosanitetski pregled* (2017);  
Online First November, 2017.

UDC:

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170818173P>

When the final article is assigned to volumes/issues of the Journal, the Article in Press version will be removed and the final version appear in the associated published volumes/issues of the Journal. The date the article was made available online first will be carried over.

**FACTORS INFLUENCING EXTENT OF NAUSEA IN PATIENTS ON ORAL  
IRON THERAPY**

**Anđelka Prokić, Slobodan M. Janković**

**University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Pharmacology  
and Toxicology**

**Short title: ORAL IRON - INDUCED NAUSEA**

Address all correspondence to:

Prof. Slobodan M. Jankovic, MD, DSc, MSc, Prim.  
Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac  
SvetozaraMarkovica Street, 69  
34000 Kragujevac, Serbia  
e-mail: slobnera@gmail.com

## ABSTRACT

**Background.** Nausea after oral administration of iron is frequent phenomenon (11% of patients), and it is believed to be consequence of accumulation of free radicals in mucosa of gastrointestinal tract.

**Objective.** The aim of our study was to measure the extent of nausea in outpatients taking oral supplementation with iron, and to investigate possible factors that may have an influence on it.

**Methods.** The study was of the cross/sectional type, and conducted on a sample of outpatients on oral iron supplementation. The sample was consecutive, including all patients coming to a community pharmacy for oral iron supply during the study period. Frequency and severity of nausea were measured by the 5-items Drug-Induced Nausea Scale (DINS).

**Results.** Mean score of the DINS from the sample of 128 patients was  $8.56 \pm 5.07$  (range from 5 to 25). Each additional cup of coffee per week increased the DINS score for 0.143 points, the history of gastrointestinal disease has protective effect and decreases the DINS score for 5.923 points.

**Conclusion.** Frequency and severity of oral iron – induced nausea are not dependent on oral iron burden, but rather on coffee intake and previous experience of patients with symptoms of gastrointestinal diseases. Modification of diet and education about types and severity of symptoms of gastrointestinal diseases could be useful preventive measures to avoid or at least mitigate oral iron – induced nausea and/or vomiting.

**Key Words.** Oral iron supplementation; nausea; risk factors

## **INTRODUCTION**

Nausea after oral administration of iron salts happens in 11% of patients [1], and it is believed to be consequence of accumulation of free radicals in mucosa of gastrointestinal tract [2]. Almost 50% of patients who take iron salt orally become eventually non-adherent to the treatment, primarily due to gastrointestinal side effects, which makes nausea caused by oral iron salts to be significant public health problem, too [1]. Especially ferrous sulfate causes nausea, about 2.32 times more often than other drugs or placebo [3]. Type of oral iron salt may affect rate and severity of nausea, as was reported that ferrous salts (+2) were better tolerated, especially ferrous gluconate in liquid form [3]. However, recent systematic review of efficacy and safety of oral iron preparations did not confirm existence of differences in rate of nausea and vomiting among different iron salts [4]. Other factors that may influence rate and severity of nausea after oral iron therapy were not investigated up to date.

The aim of our study was to measure the extent of nausea in outpatients taking oral supplementation with iron, and to investigate possible factors that may have an influence on it.

## **METHODS**

Our study was of the cross/sectional type, and conducted during year 2016 on a sample of outpatients on oral iron supplementation in the town Osečina, Serbia. The sample was consecutive, including all patients coming to a community pharmacy for oral iron supply from January the 1<sup>st</sup> to December the 31<sup>st</sup>, 2016. The inclusion criteria were: age over 18 and below 75 years, diagnosis of iron deficiency anemia, oral supplementation of iron lasting at least two weeks prior visit to the community pharmacy and literacy. The exclusion criteria were previous gastrectomy, cognitive disorders (score at Mini-Mental State Examination below 24), mood disorders and mental retardation. The investigator was pharmacist employed in the same community pharmacy where the study took place. The study was approved by the Ethics Committee of Faculty of Clinical Center Kragujevac, Serbia. The patients were enrolled only after they had signed the informed consent form.

Existence and extent of oral iron-induced nausea were measured by 5-items Drug-Induced Nausea Scale (DINS) which we had constructed, with the following questions rated on 1-5 Likert's scale [5]: (1) Did you feel nausea during drug therapy?; (2) During drug therapy, did you feel nausea always in the same time during a day?; (3) During drug therapy, how often you could not perform your daily activities due to nausea?; (4) Was your appetite decreased due to nausea during drug therapy?; and (5) Did you feel an urge to vomit during drug therapy? Presence of both independent (type of iron salt in an oral preparation, daily dose of iron, timing of oral iron in relation to a meals, timing of oral iron during a day, smoking, intake of alcohol and intake of coffee) and confounding (sex, age, education, employment status, place of living, pregnancy, knowledge about gastrointestinal adverse effects of oral iron, previous experience with nausea after taking drugs orally, comorbidities (diabetes, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, chronic heart failure and hypertension), oral intake of other drugs, concomitant gastrointestinal disease (gastroesophageal reflux disease, peptic ulcer, chronic pancreatitis or inflammatory bowel diseases), chronic renal failure and liver cirrhosis) variables was established by an open-ended questionnaire offered to the patients.

### ***Statistics***

The data were primarily processed with descriptive statistics, calculating frequencies and percentages of different values of categorical variables, as well as means and standard deviations of continuous variables. Total score of DINS was calculated as simple summation of scores on individual questions. Effects of independent and confounding variables on total DINS score were estimated by multiple linear regression, through sign and size of coefficients of variables with significant statistical influence. Optimal regression model was established by backward deletion method. All calculations were performed by Statistical Program for Social Sciences (SPSS), version 18.

## **RESULTS**

In total 128 patients with iron deficiency anemia and taking oral supplementation with iron took part in the study. Characteristic of the study sample are shown in the Table 1.

Mean score of the DINS was  $8.56 \pm 5.07$  (range from 5 to 25). Optimal multiple regression model ( $R^2 = 0.114$ ,  $F = 2.204$ ,  $p = 0.039$ ) after backward deletion included the following variables: oral intake of other drugs, knowledge of adverse effects of oral iron,



experience with nausea after oral intake of drugs, sex, average number of coffee cups weekly, history of gastrointestinal disease and type of iron salt. However, only two variables showed significant influence on the DINS score: average number of coffee cups weekly ( $B = 0.143$ , range  $0.022 - 0.264$ ,  $p = 0.021$ ) and history of gastrointestinal disease ( $B = -5.923$ , range  $-11.814 - 0.033$ ,  $p = 0.049$ ).

## **DISCUSSION**

Many drugs have significant potential to induce nausea and/or vomiting. Main center for vomiting in medulla oblongata is stimulated by certain blood-borne substances, by input from nerve endings in gastrointestinal tract and by projections from chemoreceptor zone. There are several neurotransmitters which are involved in functioning of center for vomiting: acetylcholine, histamine, 5-hydroxytryptamine, dopamine, endogenous cannabinoids and substance P [6]. The patients receiving cytostatic drugs experience nausea in 10% (low emetogenic drugs) to 90% (highly emetogenic drugs) of chemotherapy sessions [7], while the patients on opioids feel nausea in 48% of cases when these drugs were used for treatment of cancer pain and in 27% when used for postoperative pain [8]. As already mentioned, nausea due to oral iron supplementation is also frequent phenomenon, occurring in 11% of patients [1].

Our study revealed only two factors with significant influence on frequency and extent of nausea after oral iron supplementation: coffee intake and history of gastrointestinal disease. While each additional cup of coffee per week increased the DINS score for 0.143 points, the history of gastrointestinal disease had protective effect and decreased the DINS score for 5.923 points.

It seems that coffee somehow augments nausea as adverse effect of drugs. It was shown in a group of patients receiving emetogenic chemotherapy that intense aversion to coffee develops after first cycle of therapy, and the patients avoided to take coffee in order to avoid nausea [9]. Patients who were treated by prostaglandin inhibitors for premenstrual syndrome in a small observational study benefited from avoidance of coffee, and they experienced nausea as side effect of the therapy less frequently [10]. Pregnant females who suffer from morning sickness also have strong aversion to coffee [11]. Mechanism of emetogenic action of coffee remains obscure, but probably caffeine increases cholinergic

transmission within the vomiting center, as it was recently shown that it blocks acetylcholinesterase [12].

History of gastrointestinal disease means that a patient has experience with nausea and possibly vomiting. It was shown that psychological treatments, like autogenic training, help patients to control nausea due to motion sickness more effectively [13], which could be an explanation why the patients in our study had lower DINS scores if previously exposed to some gastrointestinal disease. Probably experience with nausea helps them to be less anxious when they feel it after taking oral iron, and therefore score lower on the DINS.

Our study did not find an association between type of iron salt, daily dose or dosing regimen with severity of nausea, which is the same finding as those published in the two systematic reviews of the studies with this topic [4, 14] . Although it seems logical that oxidative stress imposed to mucosa of the stomach by iron depends on its dose and relation to meals, probably this is not the only mechanism how oral iron causes nausea. It was shown that iron produces a clearly different sensation from the traditional basic tastes, including both olfactory and oral sensations [15], so taste of metal and not gastric irritation may be main factor in pathogenesis of oral iron – induced nausea. Whether intermittent (once weekly) iron supplementation could decrease problems with nausea in comparison to daily iron intake remains unclear, and further studies are necessary to give answer to that question [14, 16].

**CONCLUSION:** Frequency and severity of oral iron – induced nausea are not dependent on oral iron burden, but rather on coffee intake and previous experience of patients with symptoms of gastrointestinal diseases. Modification of diet (avoidance of coffee during oral iron supplementation) and educating a patient about types and severity of symptoms of gastrointestinal diseases could be useful preventive measures to avoid or at least mitigate oral iron – induced nausea and/or vomiting.

**Limitations of the study:** Our results should be taken with caution, since almost two-thirds of patients did not intake iron before the meal, what is recommended dosing regimen. Non-adherence to the prescribed regimen could have influenced indirectly emetogenic action of oral iron and confounded the effects of other factors, including coffee and experience with gastrointestinal diseases.

## REFERENCES

- [1] "Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(2): e0117383".
- [2] "Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics* 2011; 3(1): 12-33".
- [3] Casparis D, Del Carlo P, Branconi F, Grossi A, Merante D, Gafforio L. 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 ginecologica*. 1996; 48(11): 511-8..
- [4] Gurusamy KS, Nagendran M, Broadhurst JF, Anker SD, Richards T. Iron therapy in anaemic adults without chronic kidney disease. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2013;7..
- [5] "Likert R. A Technique for the Measurement of Attitudes. *Archives of Psychology* 1932; 140: 1-55."
- [6] "Hendren G, Aponte-Feliciano A, Kovac A. Safety and efficacy of commonly used antiemetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(11): 1753-67".
- [7] "Turini M, Piovesana V, Ruffo P, Ripellino C, Cataldo N. An assessment of chemotherapy-induced nausea and vomiting direct costs in three EU countries. *Drugs Context* 2015; 4: 212285".
- [8] "Leppert W. Emerging therapies for patients with symptoms of opioid-induced bowel dysfunction. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2215-31".
- [9] 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..
- [10] Budoff PW. The use of prostaglandin inhibitors for the premenstrual syndrome. *The Journal of reproductive medicine*. 1983; 28(7): 469-78..
- [11] Flaxman SM, Sherman PW. Morning sickness: a mechanism for protecting mother and embryo. *The Quarterly review of biology*. 2000; 75(2): 113-48..

[12] Pohanka M, Dobes P. Caffeine inhibits acetylcholinesterase, but not butyrylcholinesterase. *International journal of molecular sciences*. 2013; 14(5): 9873-82..

[13] 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..

[14] 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..

[15] Stevens DA, Smith RF, Lawless HT. Multidimensional scaling of ferrous sulfate and basic tastes. *Physiology & Behavior*. 2006; 87(2): 272-9..

[16] Low MS, Speedy J, Styles CE, De- Regil LM, Pasricha SR. Daily iron supplementation for improving anaemia, iron status and health in menstruating women. *The Cochrane Library*. 2016;4..

Table 1. Characteristic of the study sample.

<b>Variable</b>	<b>Value</b>	<b>Frequency or mean</b>	<b>Percentage or standard deviation</b>
<b>Sex</b>	Male	16	12.5%
	Female	112	87.5%
<b>Age (years)</b>		47.9	17.1
<b>Education</b>	Elementary or no school	34	26.4%
	High school	66	51.6%
	Higher education	28	22.0%
<b>Employment status</b>	Employed	52	40.6%
	Unemployed	49	38.3%
	Retired	27	21.1%
<b>Place of living</b>	Urban	83	64.8%
	Rural	45	35.2%
<b>Pregnancy</b>	Yes	16	12.5%
	No	112	87.5%
<b>Iron salt</b>	Ferrous-fumarate	90	70.3%
	Ferric-hydroxyde	16	12.5%

	Ferrous-gluconate	19	14.8%
	Ferrous pyrophosphate	3	2.4%
<b>Daily dose of iron salt (mg)</b>		480.9	258.3
<b>Average duration of iron supplementation (months)</b>		15.1	32.6
	Before a meal	38	29.7%
<b>Timing of dose in relation to a meal</b>	During a meal	7	5.5%
	After a meal	68	53.1%
	I do not care	15	11.7%
<b>Timing of dose during the day</b>	Morning	24	18.8%
	Late afternoon or evening	9	7.0%
	Morning and evening	86	67.2%
	I do not care	9	7.0%
<b>Knows adverse effects of oral iron</b>	Yes	70	54.7%
	No	58	45.3%
<b>Experience with nausea after oral intake of drugs</b>	Yes	16	12.5%
	No	112	87.5%
<b>Comorbidity</b>	Yes	53	41.4%
	No	75	58.6%
<b>Oral intake of other drugs</b>	No	62	48.4%
	Cardiovascular drugs	22	17.2%
	Psychotropic drugs	6	4.7%
	Antidiabetics	5	3.9%
	Several drug groups	33	25.8%
<b>Smoking</b>	Yes	27	21.1%
	No	101	78.9%
<b>Intake of alcohol</b>	Yes	5	3.9%
	No	123	96.1%
<b>Average number of coffee cups weekly</b>		12.3	7.5
<b>History of a gastrointestinal disease</b>	Yes	3	2.3%
	No	125	97.7%
<b>History of gastroscopy</b>	Yes	11	8.6%
	No	117	91.4%
<b>Chronic renal failure</b>	Yes	0	0.0%
	No	128	100.0%
<b>Liver cirrhosis</b>	Yes	0	0.0%
	No	128	100.0%

Received on August 18, 2017.  
Revised on November 08, 2017.  
Accepted on November 13, 2017.  
Online First November, 2017.

PAPER ACCEPTED



**VOJNOSANITETSKI PREGLED**

VOJNOMEDICINSKA AKADEMIJA

Crnotravska 17, 11 000 **Beograd, Srbija**

Tel/faks: +381 11 2669689

[vsp@vma.mod.gov.rs](mailto:vsp@vma.mod.gov.rs)

### ACCEPTED MANUSCRIPT

Accepted manuscripts are the articles in press that have been peer reviewed and accepted for publication by the Editorial Board of the *Vojnosanitetski Pregled*. They have not yet been copy edited and/or formatted in the publication house style, and the text could still be changed before final publication.

Although accepted manuscripts do not yet have all bibliographic details available, they can already be cited using the year of online publication and the DOI, as follows: article title, the author(s), publication (year), the DOI.

Please cite this article: **DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A QUESTIONNAIRE FOR MEASURING DRUG-INDUCED NAUSEA**

Authors: **Andelka Prokić, Slobodan M. Janković**; *Vojnosanitetski pregled* (2017); Online First September, 2017.

UDC:

DOI: <https://doi.org/10.2298/VSP170421123P>

When the final article is assigned to volumes/issues of the Journal, the Article in Press version will be removed and the final version appear in the associated published volumes/issues of the Journal. The date the article was made available online first will be carried over.

**DEVELOPMENT AND VALIDATION OF A QUESTIONNAIRE FOR  
MEASURING DRUG-INDUCED NAUSEA**

**Andelka Prokić, Slobodan M. Janković**

**University of Kragujevac, Faculty of Medical Sciences, Department of Pharmacology  
and Toxicology**

**Short title: MEASURING DRUG-INDUCED NAUSEA**

Address all correspondence to:

Prof. Slobodan M. Jankovic, MD, DSc, MSc, Prim.  
Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac  
SvetozaraMarkovica Street, 69  
34000 Kragujevac, Serbia  
e-mail: slobnera@gmail.com



## ABSTRACT

**Background:** There are several questionnaires for measurement of intensity of nausea after drug administration, but they are either too settings specific (like those measuring chemotherapy-induced nausea) or were not properly tested for reliability and validity.

**Objective:** The aim of this study was to develop and validate a reliable instrument that can measure drug-induced nausea.

**Method:** Cross-sectional study for assessing reliability and validity of a questionnaire. The questionnaire with 5 items and answers according to the Likert's scale was developed during two brainstorming sessions of the research team. Its reliability, validity and temporal stability were tested on the sample of 128 outpatients taking iron salts orally.

**Results:** Final version of the Drug-Induced Nausea Scale (DINS) with 5 items showed excellent reliability, both when rated by the investigators (Cronbach's alpha 0.892), and by the patients themselves (Cronbach's alpha 0.897). It was temporally stable, and both divergent and convergent validity tests had very good results. Factorial analysis revealed only one factor, which means that whole scale is measuring only one phenomenon, intensity of nausea, as was originally intended.

**Conclusions:** DINS is reliable and valid instrument for measuring intensity of drug-induced nausea. Identification of patients with high intensity of drug-induced nausea by this questionnaire will help prescribers to decide whether the therapy should be stopped or the patient switched to less emetogenic therapy.

**Key Words:** drug-induced nausea; questionnaire; psychometric properties

## INTRODUCTION

Drugs have varying potential to induce nausea and/or vomiting. Center for vomiting in medulla oblongata is under the influence of substances from blood, stimulation of nerve endings in gastrointestinal tract and impulses from chemioreceptor zone. Neurotransmitters with significant effect on the center are histamine, acetylcholine, dopamine, 5-hydroxytryptamine, substance P and endogenous cannabinoids (1). Cytostatic drugs cause nausea in as much as 10% (drugs with low emetogenic potential) to 90% (drugs with high emetogenic potential) patients(2), while opioids cause nausea in 48% of patients when used for treatment of cancer pain and in 27% when used for postoperative pain (3). Rate of nausea after oral administration of iron salts amounts to 11% (4), and it is probably caused by accumulation of free radicals in gastrointestinal mucosa (5). Drug-induced nausea is big problem in everyday clinical practice, as many patients are not compliant to the prescribed therapy or discontinue the therapy due to nausea.

There are several questionnaires for measurement of intensity of nausea after drug administration, usually developed specifically for certain drug groups, like Chemotherapy-Induced Nausea and Emesis Quality of Life questionnaire (CINI QOL)(6) or the Gastrointestinal Symptom Questionnaire (GSQ) designed to measure nausea after oral drug intake (7) and tested in patients taking iron salts. Within its program of developing standardized set of patient-reported outcomes (Patient-Reported Outcomes Measurement Information – PROMIS) National Institute of Health in USA created also Gastrointestinal Symptom Scales (GSS), and one of them is measuring nausea caused by either disease or drug (8). However, these scales are either too settings specific (like CINI QOL) or were not properly tested for reliability and validity after drug administration (like GSQ or PROMIS GSS-nausea). Reliable and valid questionnaire for measurement of drug-induced nausea as general phenomenon could be important clinical tool for assessing tolerability of emetogenic drugs and necessity to discontinue therapy or switch to less emetogenic one. If drug-induced nausea is mild, a prescriber could further decrease it through timing intake of the drug with food or giving only one daily dose before going to bed, and in this way preserve potentially very efficient drug for the patient instead of switching to other drugs (which could cause nausea, too). Besides, after adequate explanation and rating of nausea, the patients with mild form will be more compliant to the prescribed therapy.

The aim of our study was to develop questionnaire for measurement of intensity of drug-induced nausea, and test its reliability and validity on a sample of adult patients taking iron salts orally.

## **MATERIALS AND METHODS**

### ***Design***

The study was of a cross-sectional type, and assessed reliability and validity of newly developed questionnaire for measurement of drug-induced nausea (Drug-Induced Nausea Scale – DINS) among outpatients taking iron salts orally.

### ***Construction of the new questionnaire***

Developing of the new questionnaire was done according to the guidelines set by Robert F. DeVellis(9), through eight steps. In *the first step* (determining object of measurement) drug-induced nausea was chosen as an object of measurement, being one of the most frequent causes of discontinuation of effective drug therapy (10). *The second step*, generating an item pool, was conducted through two brainstorming sessions of the authors, one week apart. In *the third step* (determining format for measurement) each item was constructed in the form of positive statement which should reflect certain element of nausea. Five possible answers were offered for each statement, in the form of Likert's scale: "never", "rarely", "sometimes", "often", and "always". The answers were rated from 1 ("never") to 5 ("always"). Total score of the questionnaire was calculated by summation of answers to individual items. The patients with the total score from 1 to 10 had mild nausea, those from 11 to 20 moderate nausea, and the patients with the score from 21 to 25 severe nausea. *The fourth step* (revision and correction of the initial pool of items) was made by the three member expert committee composed of a psychiatrist, a gastroenterologist and a clinical pharmacology specialist employed by Clinical Center Kragujevac, Serbia. Within *the fifth step* one validation item for discovering socially desirable behavior of respondents was included in the questionnaire: "I always try to help other people." In *the sixth step* the initial pool of DINS's items was tested on 5 PhD students (at Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia) for clarity and comprehension. After the pilot a few

minor changes were made, and then final Serbian version of DINS was copied and prepared for reliability testing on the sample of 128 outpatients (Annex 1). *The seventh* (evaluating the items) and *eighth* (optimizing the questionnaire length) steps are described below.

### ***Translation and cultural adaptation of supplementary questionnaire for validation purposes of the DINS instrument***

Translation and cultural adaptation of the PROMIS-GSS-nausea questionnaire (4 items) was made according to International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR) guidelines(11). Permission for translation of PROMIS-GSS-nausea (version with 4 items) from English to Serbian was granted by the National Institutes of Health Patient Reported Outcomes Measurement Information System. The original scale was first translated to Serbian by two investigators who were Serbian native language speakers (S. Jankovic and A. Prokic). They translated the scale independently of each other, and then the translations were harmonized to one Serbian version at the meeting of the study investigators. The harmonized Serbian version was then translated back to English by Dr Zan Friscic, native English speaker, citizen of Australia. When translated back to English, Dr Friscic was not aware of the original English version of the PROMIS-GSS-nausea. The back-translation to English was then compared with original English version by the study investigators, and at new meeting of investigators final Serbian version of the PROMIS-GSS-nausea was agreed on. The final translation of PROMIS-GSS-nausea to Serbian was then tested on 5 PhD students (at Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia) for clarity and comprehension. After the pilot a few minor changes were made, and then final Serbian version of PROMIS-GSS-nausea was copied and prepared for reliability testing.

### ***Data collection - population and the sample***

Final Serbian versions of the both new (DINS) and translated (PROMIS-GSS-nausea) questionnaires were tested for reliability on outpatients who visited community pharmacies in Osečina, western Serbia. The visits took place during the year 2016. The inclusion criteria were oral intake of iron salts for at least two weeks, literacy, and age over 18. The exclusion criteria were previous gastrectomy, cognitive disorders (score at Mini-Mental State Examination below 24), mood disorders and mental retardation. The sample

of the patients was of consecutive nature, i.e. all patients who visited community pharmacies during the study period (and satisfied inclusion and exclusion criteria) were offered the questionnaire. During the first encounter the questionnaires were completed in two ways: at first, by the investigators who were questioning the patients, and second, by the patients themselves. At the second encounter, two weeks later, the patients were repeatedly interviewed by the study investigators who completed the same questionnaires again. The study was approved by the Ethics Committee of Clinical Center Kragujevac, Serbia. The patients were treated with due respect and care, according to the principles stated in Declaration of Helsinki.

### ***Data analysis***

#### ***Reliability testing***

Reliability of the questionnaire was tested by three methods. First, internal consistency was determined through calculation of Cronbach's alpha for the questionnaire as a whole. Second, the questionnaire was divided by split-half method to two parts with the same number of questions, and Cronbach's alpha for each of the parts was calculated. Using the alphas for both parts, number of questions in each part and average correlation between questions in both parts of the original questionnaire, the Spearman-Brown coefficient for the questionnaire as a whole was calculated by the Spearman-Brown "prediction" formula(12). Third, for each question mean score and their variances were calculated, in order to check their suitability for measurement of whole extent of nausea severity.

#### ***Factorial analysis***

Principal component analysis of the questionnaire was made in order to discover principal factors(13). Principal component analysis groups the items of a scale to a smaller number of principal components which describe most of the variance of the responses to the scale items. Each of the principal components identified covers part of the variance in the data, and they are not correlated between themselves. Components (factors) covering maximal variance are kept, while the others with small amount of variance are discarded. The amount of variance covered by each component is measured by its eigenvalue. First, suitability of the questionnaire and sample for factorial analysis was tested by Kaiser-

Meyer-Olkin measure of sampling adequacy and by the Bartlett's test of sphericity. Then, the factors were extracted at first without rotation, with conditions that Eigenvalues had to be greater than 1.0, and using Scree-plot (the extracted factors were above the “elbow” of the graph). Second, referent axes were rotated orthogonally, by the Varimax method, and another extraction of the factors was made, using the same criteria as for the unrotated solution. The following was reported for the extracted factors: loadings, eigenvalues, and percentage of variance explained. The extracted factors were then named accordingly. All calculations were performed by SPSS statistical software, version 18.0.

### *Validity*

Content validity of the questionnaire was evaluated by an independent panel of three experienced clinicians at Clinical Center Kragujevac, Serbia: psychiatrist, gastroenterologist and clinical pharmacology specialist.

The criterion validity was tested by three methods: (1) comparison of the DINS scores when the questionnaire was completed by the investigators and by the patients themselves, (2) convergent validity testing by comparison of the DINS score with the PROMIS-GSS-nausea score, and (3) divergent validity testing by comparison of the DINS score with the score of the Intolerance of Uncertainty questionnaire (IU). The permission to use the Intolerance of Uncertainty questionnaire in Serbian language (which measures intolerance of uncertainty in everyday life, and was previously validated in Serbian population) was granted by Associated Professor Ljiljana Mihić, psychologist, University of Novi Sad, Serbia (14). The correlations between scores on the questionnaires were calculated and presented in Multi-method, multi-trait matrix. All calculations were performed by SPSS statistical software, version 18.0.

### *Temporal stability*

Temporal stability of the DINS and the PROMIS-GSS-nausea results was tested by second completion of the questionnaires by the investigators who repeatedly interviewed the patients two weeks after the first encounter. The patients were invited to the second encounter by phone.

## RESULTS

The first version of the DINS questionnaire contained 5 questions, which after the pilot and minor adjustments was tested on the sample of 128 outpatients: mean age  $45.8 \pm 13.5$  years, male/female ratio 16/112 (12.5%/87.5%), education elementary school / high school / university = 26.6% / 51.6% / 21.6%, place of residence, urban/rural = 83/45 (64.8%/35.2%), and all patients except 2 (1.6%) were prescribed with oral iron for treatment of anemia. Thirty-eight patients (29.7%) were taking iron salts before a meal, 7 (5.5%) during a meal, 68 (53.1%) after a meal and remaining 15 (11.7%) did not take care about the timing of drug intake. Seventy patients (54.7%) were previously introduced with gastrointestinal adverse effects of iron preparations, and the remaining 58 patients (45.3%) were not. Sixteen patients (12.5%) did have previous experience with nausea after oral drug intake, and the remaining 112 (87.5%) did not. Finally, 53 patients (41.4%) suffered from at least one chronic non-contagious disease, and 75 (58.6%) did not.

Mean score of the DINS was  $8.6 \pm 5.1$  (range from 5 to 25). There were no significant differences in severity of nausea (the DINS score) according to the sex (females  $8.6 \pm 5.1$ , males  $8.3 \pm 4.7$ ,  $p = 0.781$ ), education (elementary school  $8.9 \pm 4.5$ , high school  $8.7 \pm 5.3$ , higher education  $8.3 \pm 4.4$ ,  $p = 0.910$ ) or place of living (urban  $8.6 \pm 5.4$ , rural  $8.5 \pm 4.4$ ,  $p = 0.962$ ) of the study participants.

### ***Reliability testing***

After testing original 5 items from the questionnaire, and examining results of correlation matrix, mean values, variance, skewness and kurtosis of distributions of responses for each of the items, none of the items was removed, leaving final version of the DINS questionnaire with 5 items. Criteria for removing the items were extreme means, near zero variances and correlation coefficients with majority of other items below 0.2. Cronbach's alpha of the final version with 5 items was 0.892, when the scale was rated by the investigators. Mean values of responses, standard deviations, skewness and kurtosis for each item of DINS are shown in the Table 1. After division of the DINS questionnaire by the split-half method the Spearman-Brown coefficient for the questionnaire as a whole

was calculated by the Spearman-Brown “prediction” formula, and its value was 0.834. When the scale was rated by the patients themselves, Cronbach’s alpha was 0.897.

Cronbach’s alpha of the PROMIS-GSS-nausea questionnaire with 4 items was 0.739, when the scale was rated by the investigators. After division of the PROMIS-GSS-nausea questionnaire by the split-half method the Spearman-Brown coefficient for the questionnaire as a whole was calculated by the Spearman-Brown “prediction” formula, and its value was 0.662. When the scale was rated by the patients themselves, Cronbach’s alpha was 0.737.

### ***Factorial analysis***

Factorial analysis of DINS was made by the principal components method. The Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy was 0.815 and the Bartlett's test of sphericity was significant ( $p = 0.000$ ). Only one factor was extracted, explaining in total 70.1% of variance, and with eigenvalue 3.503.

Factorial analysis of PROMIS-GSS-nausea questionnaire was made also by the principal components method. The Kaiser-Meyer-Olkin measure of sampling adequacy was 0.614 and the Bartlett's test of sphericity was significant ( $p = 0.000$ ). Only one factor was extracted, explaining in total 56.22% of variance, and with eigenvalue 2.249.

### ***Validity***

Construct validity of the questionnaire was confirmed by the panel of experts, who also helped with slight re-phrasing of the questions.

Divergent criterion validity was tested through non-parametric correlation between scores of the DINS scale (when it was rated by investigator and by patients themselves) and scores of the IU scale (when it was rated by investigator and by patients themselves).

Convergent criterion validity was tested through non-parametric correlation between scores of the DINS scale (when it was rated by investigator and by patients themselves), scores of the PROMIS-GSS-nausea scale (when it was rated by investigator and by patients themselves). Correlation coefficients between the DINS and IU scales and between PROMIS-GSS-nausea and IU scales were below 0.2 and statistically insignificant. Non-parametric



correlation was chosen due to non-normal distribution of some of the scores. Spearman's correlation coefficients are shown in the Multi-trait, multi-method matrix (Table 2).

### *Temporal stability*

The DINS scale showed excellent temporal stability: when rating (by the investigator) was repeated on the same patients two weeks later, the correlation between the scores (Spearman's coefficient) was 0.965 ( $p < 0.001$ ). Cronbach's alpha after the repeated rating was 0.901.

The PROMIS-GSS-nausea scale also showed excellent temporal stability: when rating (by the investigator) was repeated on the same patients two weeks later, the correlation between the scores (Spearman's coefficient) was 0.947 ( $p < 0.001$ ). Cronbach's alpha after the repeated rating was 0.742.

## **DISCUSSION**

Final version of the DINS scale with 5 items showed excellent reliability, both when rated by the investigators, and by the patients themselves. It was temporally stable, and both divergent and convergent validity tests had very good results. Factorial analysis revealed only one factor, which means that whole scale is measuring only one phenomenon, intensity of nausea, as was originally intended. DINS scale was also more reliable than previously validated PROMIS-GSS-nausea scale.

Although PROMIS-GSS-nausea scale was used for measuring intensity of nausea in a variety of gastrointestinal diseases, showing high ability to discriminate between subtle changes in the nausea intensity (15), it was not previously used to measure drug-induced nausea. In our study it showed necessary level of reliability for this purpose, but DINS surpassed it by far with its high Cronbach's alpha around 0.9.

Since nausea and vomiting are particularly severe in patient receiving chemotherapy, it is not surprising that the largest number of instruments for measuring drug-induced vomiting was specifically developed in this area. Recent systematic review found seven instruments for measuring chemotherapy-induced nausea, retching and vomiting (16). Majority of these instruments cover three key domains (nausea, vomiting and retching) and are prepared in several forms which are adjusted for three different phases

of nausea-vomiting-retching phenomenon: anticipatory, acute and delayed. Our instrument DINS is focused on nausea domain, which is usually the only one present when patients take less emetogenic drugs other than cytostatics(17). Therefore, DINS should not be used for measurement of chemotherapy induced nausea, retching and vomiting, but for estimation of nausea caused by less emetogenic drugs prescribed to outpatients.

Although limited to measurement of nausea, items from the DINS instrument cover essential aspects of this phenomenon, which could be applied also to vomiting and retching: occurrence (item 2), duration (item 1) and severity (items 3,4 and 5)(17). The Gastrointestinal Symptom Questionnaire by Pereira et al (7) also covered these aspects of nausea, but the answers to questions had only three modalities, “mild”, “moderate” and “severe”, limiting discriminative power of the scale. Although in their study Pereira and associates did not measure internal consistency of their questionnaire, most likely it would not be too high, since the questionnaire relates only to condition of a patient on the day of rating, and misses chronicity as important aspect of drug-induced nausea. We also would like to point out that second question (During drug therapy, did you feel nausea always in the same time during a day?) could be betterformulated in a way which would take into account timing of a drug intake during the day(e.g.During drug therapy, did you feel nausea always after its administration?) in order to capture causality between intake of a drug and emergence of nausea. However, this new formulation would have to be tested in a future study.

Main limitations of this study werenon-homogenous nature of the study sample, i.e. some of the patients had previous experience with nausea after oral drug intake, some did not, and female sex was largely predominant, due to higher incidence of iron-deficiency anemia. This non-homogeneity could be responsible for somewhat wider dispersion of patients’ responses. Besides, the patients were taking only one drug (iron salts) which causes nausea, so the results could be drug type – specific, and may not apply to nausea caused by other drugs. Future studies with the same questionnaire should be conducted on several patient subgroups which are taking other emetogenic drugs in order to get complete insight into its functionality.

## **CONCLUSION**

In conclusion, DINS is reliable and valid instrument for measuring intensity of drug-induced nausea. Identification of patients with high intensity of drug-induced nausea by this questionnaire will help prescribers to decide whether the therapy should be stopped or the patient switched to less emetogenic therapy.

### **ACKNOWLEDGEMENTS**

The authors are grateful to Dr Zan Frisčić, MD, specialist of orthopedic surgery and native English language speaker, who helped with backward translation from Serbian to English of the PROMIS-GSS-nausea scale. The authors also thank to Associated Professor Ljiljana Mihić, psychologist, University of Novi Sad, Serbia, for giving permission to use the Intolerance of Uncertainty questionnaire for testing divergent validity of the DINS scale.

### **REFERENCES:**

1. Hendren G, Aponte-Feliciano A, Kovac A. Safety and efficacy of commonly used antiemetics. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11(11): 1753-67.
2. Turini M, Piovesana V, Ruffo P, Ripellino C, Cataldo N. An assessment of chemotherapy-induced nausea and vomiting direct costs in three EU countries. *Drugs Context* 2015; 4: 212285.
3. Leppert W. Emerging therapies for patients with symptoms of opioid-induced bowel dysfunction. *Drug Des Devel Ther* 2015; 9: 2215-31.
4. Tolkien Z, Stecher L, Mander AP, Pereira DI, Powell JJ. Ferrous sulfate supplementation causes significant gastrointestinal side-effects in adults: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015; 10(2): e0117383.

5. Geisser P, Burckhardt S. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of iron preparations. *Pharmaceutics* 2011; 3(1): 12-33.
6. Martin CG, Rubenstein EB, Elting LS, Kim YJ, Osoba D. Measuring chemotherapy-induced nausea and emesis. *Cancer* 2003; 98(3): 645-655.
7. Pereira DI, Couto Irving SS, Lomer MC, Powell JJ. A rapid, simple questionnaire to assess gastrointestinal symptoms after oral ferrous sulphate supplementation. *BMC Gastroenterol* 2014; 14: 103.
8. 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.
9. DeVellis RF. *Scale Development, Theory and Applications*, 2nd edition, SAGE publications, London, 2003.
10. Morrow GR, Navari RM, Rugo HS. Clinical roundtable monograph: New data in emerging treatment options for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Clin Adv Hematol Oncol* 2014; 12(3 Suppl 9): 1-14.
11. Wild D, Grove A, Martin M, et al; ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. Principles of Good Practice for the Translation and Cultural Adaptation Process for Patient-Reported Outcomes (PRO) Measures: report of the ISPOR Task Force for Translation and Cultural Adaptation. *Value Health* 2005; 8(2) :94-104.
12. Streiner DL, Norman GR. *Health Measurement Scales - a practical guide to their development and use*, 1st edition, Oxford University Press, Oxford, 2008.
13. 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.
14. MihićLj, Sokić J, Samac N, Ignjatović I. Srpska adaptacija i validacija upitnika netolerancije naneizvesnost. *Primenjena psihologija* 2014; 7(Suppl): 347-70.
15. 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 Mar 1. doi: 10.1007/s10620-017-4499-9. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28251500.

16. 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.
17. 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.

Table 1. Mean values, standard deviation, skewness and kurtosis of responses to items of DINS questionnaire (the responses are rated from 1 to 5 on a Likert scale).

<b>Item</b>	<b>Mean response</b>	<b>Standard deviation</b>	<b>Skewness</b>	<b>Kurtosis</b>
Did you feel nausea during drug therapy?	1.97	1.386	1.157	-.084
During drug therapy, did you feel nausea always in the same time during a day?	1.89	1.399	1.338	.319
During drug therapy, how often you could not perform your daily activities due to nausea?	1.71	1.243	1.641	1.404
Was your appetite decreased due to nausea during drug therapy?	1.36	.858	2.651	6.599
Did you feel an urge to vomit during drug therapy?	1.63	1.100	1.746	2.083

Table 2. Multi-trait, multi-method correlation matrix (non-parametric Spearman's coefficients).

	DINS score, rated by an investigator	DINS score, rated by a patient	PROMIS-GSS-nausea score, rated by an investigator	PROMIS-GSS-nausea score, rated by a patient	IU score, rated by an investigator	IU score, rated by a patient
DINS score, rated by an investigator	1	0.956**	0.765**	0.765**	0.131	0.126
DINS score, rated by a patient	0.956**	1	0.757**	0.759**	0.127	0.123
PROMIS-GSS-nausea score, rated by an investigator	0.765**	0.757**	1	0.961**	0.052	0.037
PROMIS-GSS-nausea score, rated by a patient	0.765**	0.759**	0.961**	1	0.018	0.013
IU score, rated by an investigator	0.131	0.127	0.052	0.018	1	0.972**
IU score, rated by a patient	0.126	0.123	0.037	0.013	0.972**	1

\*\*significant correlation at  $p < 0.001$

Received on April 21, 2017.  
Revised on August 21, 2017.  
Accepted on September 11, 2017.  
Online First September, 2017.

PAPER ACCEPTED



*Original article*

## Factors Influencing the Fear of Needles among Students of Medicine and Pharmacy

Boban Milovanović, Dušan Tomović, Slobodan M. Janković, Iva Grubor, Ljiljana Nikolić, Miloš Nikolić, Marina Mijajlović, Strahinja Mrvić, Ana Divjak, Andjela Milojević, Jelena Djoković, Andjelka Prokić, Andriana Bukonjić, Marija Sekulić, Vesna Matić, Djordje Vukmirović, Bojan Rakonjac, Tanja Dimitrijević, Nataša Nikolić, Dragutin Jovanović, Jelena Milovanović, Marija Ratković, Nevena Barudžić, Nenad Mladenović, Milan Milutinović, Ana Antanasković, Milena Nikolić

*University of Kragujevac, Faculty of Medical science, Kragujevac, Serbia*

### SUMMARY

Fear of needles can significantly limit professional and social functioning of a person, and is highly prevalent in general population (4%).

The aim of our study was to reveal risk factors that are associated with fear of needles among healthy university students of medicine and pharmacy.

The study was of a cross-sectional type. In total, 301 students of medicine or pharmacy (82% female and 18% male) attending from 1st to 5th year of study were surveyed at the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia. The students were surveyed using a questionnaires (scales) for assessing the fear of needlessness, a visual analog scale for self-assessment intensity of the fear of needlessness, and a general questionnaire with questions about socio-demographic characteristics of the participants. Using a score on the scales as outcome variables, multiple regressions were employed to reveal factors that may influence the fear of needles.

Average values of Blood/Injection Fear Scale, Injection Phobia Scale-Anxiety and Medical Avoidance Survey scores were  $7.89 \pm 9.48$ ,  $4.46 \pm 5.18$  and  $89.95 \pm 12.73$ , respectively. The following factors affected significantly the score of the scales: course of study, chronic disease in the family, fear of a dentist, smell of the room phobia, sound phobia, score on the Beck's anxiety scale and fear of a situation when medical staff give an injection. The presence of chronic disease in the family was a protective factor, while the other six factors were contributing to the fear of needles.

Fear of needles is more prevalent among the students of pharmacy than among the students of medicine. It is less frequent among students with chronic disease in their family, while fear of dentist, smell of the room phobia, sound phobia, general anxiety and fear from the situation when medical staff give an injection are all factors that predispose students of medicine or pharmacy to develop fear of needles.

*Key words:* fear of needles, risk factors, university students, medicine, pharmacy

Corresponding author:

Slobodan M. Janković

E-mail: slobodan.jankovic@medf.kg.ac.rs



## INTRODUCTION

Injections have very important role in the medical care (1, 2). It has been estimated that about 12 billion injections and 100 million vaccines are administered annually to children worldwide. This undoubtedly indicates the great importance of recognizing fear of needles, because it can be an obstacle in providing adequate medical care (1). This problem is especially present in specific populations such as diabetics and pregnant women. Among diabetics with a fear of needles, the risk of macrovascular complications is increased, while pregnant women with this fear show a tendency of avoiding regular controls which may include taking samples by using needles (1, 3).

Fear of needles, blood and injuries is viewed as unique entity and represents an anxiety disorder. About 4% of the population in the United States suffers from this specific phobia. According to DSM-IV-TR Classification of Diseases, perception of receiving injection or venous puncture as terrifying stimulus is considered excessive and incomprehensible. A person is intensively anxious and stressed after encountering a phobic object (e.g. blood) or situation (e.g. going to a doctor) (4, 5). Unreasonable and disproportional fear of needles is called belonephobia (6). This type of phobia is often accompanied with vasovagal syncope triggered by the "threatening" stimulus (2).

The phobia of needles, blood and injuries can significantly limit professional and social functioning of a person. This disorder can have serious health consequences such as avoidance of necessary medical care (including medical examinations, life-saving surgical procedures, management of chronic diseases), complications in carrying out parental duties (e.g. problems in perinatal care) and restrictions in choosing potential occupations (e.g. exclusion of health-related professions) (1, 2). This phobia is more frequent among the descendants of a phobic person, which points to the genetic basis of this disorder (7).

The patients with this kind of problem often have fainting spells, and manifestations of the fear of needles can be provoked by traumatic event which occurred in the previous five years. The prevalence of fear of needles, blood and injuries is lower among the elderly, while it is higher among females and those with lower educational status (1, 3).

Fear of needles usually has its origin in childhood. Among the university students, this phobia is not expected to be encountered if it had not been mani-

festated until then. The exception is made by students who had painful experience during administration of injections or had been exposed to a traumatic event (8). In the studies of Domoto PK et al. and Rao et al., it was found that fear of going to the dentist is primarily conditioned by fear of needles and drills in dentist's practice, and it is encountered in 6-51% of university students (9, 10). The results of the study by Yelland M et al. show that the fear of needles was present in 30.8% of persons between 18 and 29 years of age (1). Individuals who have this fear should receive special attention of treating physicians.

The aim of our study was to reveal risk factors that are associated with the fear of needles among healthy university students of medicine and pharmacy

## MATERIAL AND METHODS

### The study design

The study was of a cross-sectional type. It was conducted as a one-day survey of a sample of students of medicine and pharmacy from the first to the fifth year of study. The sample consisted of all students who were attending the classes on the survey day. The study was approved by the Ethics Committee of Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia.

### The study population

Potential participants of our study were among 1.400 students of the Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, Serbia. In total, 301 students were present at the Faculty's premises on the survey day, and they comprised the study sample. The students were surveyed using the questionnaires (scales) for assessing the fear of needles, by the visual analog scale for the self-assessment of intensity of the fear of needles and by general questionnaire with questions about socio-demographic characteristics of the participants.

### The study variables

The study outcomes (dependent variables) were scores on the following scales: Blood/Injection Fear Scale (11), Injection Phobia Scale-Anxiety (12) and Medical Avoidance Survey (13).

Blood/Injection Fear Scale (B/IF) (11) consists of two parts. The first part contains questions about 19

different situations and estimates the extent of avoidance of these situations. The second part of the scale assesses the fear of needles and/or blood and contains 20 questions.

Injection Phobia Scale-Anxiety (IPSanx)(12) is the scale with 18 questions which assess the anxiety during the application of injections or vein punctures.

Medical Avoidance Survey (IPSavo)(13) is a scale with 21 questions where respondents assess their fear related to the avoidance of certain procedures. In this scale, six questions are related to the fear of injections, blood and injuries with the following serial numbers in the original scale: 1, 5, 7, 8, 14 and 15.

Potentially independent and confounding variables followed in the study were: sex, age, years of study, type of study program (medicine or pharmacy), average grade on studies, experiencing fear in childhood by themselves or by family member(s), environment where a student live (urban/rural), financial status, physical activity, current alcohol use, experience with diseases, mental health, score on the Beck's depression scale (14), score on the Beck's anxiety scale (15), early alcohol abuse, alcohol dependence, nicotine addiction, presence of some form of mood or somatic disorders, and exposure to a traumatic event in the past.

### Statistical analysis

The data were primarily processed by descriptive statistics. Continuous variables were presented by means  $\pm$  SD, while the categorical variables were presented by percentages. Normality of the data distribution was tested by Kolmogorov-Smirnov test. If normality was confirmed, a Student's T-test was used to compare the study groups. Otherwise, nonparametric Mann Whitney U test was used. If variables were categorical, we used the  $\chi^2$  test to determine differences between the study groups. A multiple regression model was used to identify factors that were related to the fear of injection. The following parameters of analysis were monitored: 95% confidence interval for B coefficients, R square and value of F test. The results were considered significant if probability of null hypothesis was less than 0.05. All calculations were performed by statistical software SPSS for Windows 18.00.

## RESULTS

In total, 301 students were included in the study. Average values of IPSanx, IPSavo and B/IF scale scores were  $7.89 \pm 9.48$ ,  $4.46 \pm 5.18$  and  $89.95 \pm 12.73$ , respecti-

vely. Personal characteristics of the participants and average IPSanx, IPSavo and B/IF scores according to these characteristics are shown in the Table 1, including average score on the Beck's anxiety scale and average score on the Beck's depression scale.

The multiple linear regression analysis using all 24 variables listed in the Table 1 as independent variables in relation to the score of each of these three scales (IPSanx, IPSavo and B/IF) as dependent variables (the "backward" method was employed), resulted with three regression models. All three models are shown in Tables 2, 3 and 4.

From the initial 24 variables, 8 independent variables (course of the study, chronic disease in the family, needle phobia in childhood, fear of the dentist, smell of the room phobia, sound phobia, score on the Beck's anxiety scale (14) and when medical staff gives the injection fear) entered the final multiple regression model with IPSanx score as dependent variables. The excluded variables were: physical activity, score on the Beck's depression scale (15), number of received injections during life, received intramuscular injection, chronic disease, smoking, age of the medical staff who gives the injection, year of study, received intravenous injection, received subcutaneous injection, the last received injection, surgery, sex, average grade, age and needle phobia in the family. R square was 0.470, the adjusted R square was 0.452 and the value of F test was 27.030 ( $p=0.000$ ).

Final multiple regression model with IPSavo score as a dependent variable, from the initial 24, included 11 independent variables: course of study, average grade, smoking, chronic disease in the family, needle phobia in childhood, needle phobia in the family, fear of the dentist, smell of the room phobia, sound phobia, score on the Beck's anxiety scale (14) and when medical staff gives the injection fear. The excluded variables were: physical activity, score on the Beck's depression scale (15), number of received injections during life, received intramuscular injection, chronic disease, age of the medical staff who gives the injection, year of the study, received intravenous injection, received subcutaneous injection, the last received injection, surgery, sex, average grade and age. However, according to t-test and 95% confidence interval for B coefficients, B coefficients for 4 of those 11 independent variables were not statistically significant: average grade, smoking, needle phobia in childhood and needle phobia in the family, so we excluded them as factors that are related to the fear of injection. R square was 0.502, and the adjusted square was 0.479. Value of F test was 22.160 ( $p=0.000$ ).

Table 1. Average IPSanx, IPSavo and B/IF scores according to the study group characteristics.

VARIABLE	NUMBER(%) or MEAN ± SD	INJECTION PHOBIA ANXIETY scale score (mean ± SD)	P value	INJECTION PHOBIA AVOIDANCE scale score (mean ± SD)	P value	BLOOD/INJECTION FEAR scale score (mean ± SD)	P value
<b>Sex</b>							
Male	54 (17.9%)	5.56 ± 6.35	0.057	3.35 ± 4.10	0.140	93.96 ± 9.09	0,004*
Female	247 (82.1%)	8.40 ± 9.97		4.70 ± 5.37		89.07 ± 13.24	
Age	21.58 ± 1.79	/	0.705	/	0.909	/	0.277
Year of study	2.71 ± 1.24	/	0.613	/	0.501	/	0.528
<b>Course of study</b>							
Pharmacy	252 (83.7%)	8.83 ± 10.02	0.000*	5.00 ± 5.41	0.000*	88.74 ± 13.45	0.000*
Medicine	49 (16.3%)	3.06 ± 2.89		1.63 ± 2.22		96.16 ± 4.14	
Average grade	8.50 ± 0.80	/	0.005*	/	0.001*	/	0.019*
<b>Smoking</b>							
yes	41 (13.7%)	6.05 ± 6.29	0.699	3.24 ± 3.47	0.288	91.95 ± 9.88	0.788
no	259 (86.3%)	8.13 ± 9.85		4.60 ± 5.35		89.7 ± 13.09	
<b>Physical activity</b>							
rarely than once per week	92 (30.6%)	7.61 ± 9.90	0.017*	4.38 ± 5.23	0.003*	90.8 ± 12.4	0.096
once per week	86 (28.6%)	9.28 ± 8.95		5.34 ± 4.91		87.55 ± 14.33	
2 or 3 times per week	96 (31.9%)	7.98 ± 10.29		4.38 ± 5.61		90.8 ± 12.05	
daily	27 (9%)	4.11 ± 4.09		2.19 ± 3.54		93.19 ± 9.74	
<b>Surgery</b>							
yes	102 (34%)	6.85 ± 8.58	0.140	3.86 ± 4.84	0.163	90.74 ± 11.51	0.762
no	198 (66%)	8.42 ± 9.91		4.76 ± 5.35		89.53 ± 13.35	
<b>Chronic disease</b>							
yes	8 (2.7%)	5.63 ± 6.82	0.475	2.50 ± 3.46	0.233	94.75 ± 3.85	0.630
no	293 (97.3%)	7.95 ± 9.54		4.51 ± 5.22		89.82 ± 12.86	
<b>Chronic disease in the family</b>							
yes	136 (45.3%)	6.29 ± 8.03	0.038*	3.48 ± 4.26	0.010*	92.43 ± 9.80	0.015*
no	164 (54.7%)	9.16 ± 10.38		5.25 ± 5.74		87.95 ± 14.45	
<b>Needle phobia in childhood</b>							
yes	166 (55.1%)	10.77 ± 11.29	0.000*	5.94 ± 5.86	0.000*	86.36 ± 14.60	0.000*
no	135 (44.9%)	4.36 ± 4.66		2.63 ± 3.44		94.36 ± 8.03	
<b>Needle phobia in the family</b>							
yes	99 (33.2%)	9.55 ± 10.43	0.012*	5.41 ± 5.70	0.032*	87.79 ± 14.53	0.096
no	195 (65.4%)	6.69 ± 8.59		3.81 ± 4.72		91.39 ± 11.15	
I do not know	4 (1.3%)	14.75 ± 14.36		6.75 ± 6.41		81.75 ± 24.84	
<b>Fear of the dentist</b>							
almost never present	127 (42.2%)	4.63 ± 7.07	0,000*	2.60 ± 3.87	0.000*	93.76 ± 8.87	0.000*
quite rarely present	70 (23.3%)	8.17 ± 8.62		4.03 ± 4.74		90.96 ± 12.47	

rarely present							
often present	39 (13%)	10,46 ± 8,99		6.38 ± 5.32		87.64 ± 12.06	
almost always present	44 (14.6%)	9.25 ± 8.76		6.05 ± 4.95		86.30 ± 13.69	
present	21 (7%)	19.00 ± 15.58		10.19 ± 7.39		75.52 ± 19.09	
<b><u>Last received injection</u></b>							
never	10 (3.4%)	4.50 ± 4.79		2.90 ± 3.18		92.80 ± 8.99	
a couple of months to one year before	86 (29.5%)	7.24 ± 9.03		4.21 ± 5.21		91.21 ± 11.17	
before 2 to 10 years	106 (36.3%)	8.66 ± 11.23	0.401	4.72 ± 5.41	0.665	88.24 ± 14.95	0.411
before 10 years and more	72 (24.7%)	7.06 ± 7.48		3.83 ± 4.47		91.53 ± 11.47	
I do not remember	18 (6.2%)	10.35 ± 9.76		5.94 ± 6.68		88.33 ± 12.55	
<b><u>Number of received injections during life</u></b>							
never	9 (3.2%)	4.22 ± 4.99		2.89 ± 3.37		92.89 ± 9.53	
less than 10 times	145 (50.9%)	7.66 ± 9.91	0.511	4.01 ± 4.93	0.433	90.59 ± 12.52	0.878
a couple of tenth times	64 (22.5%)	8.86 ± 10.15		5.31 ± 5.93		87.58 ± 16.49	
more than 100 times	34 (11.9%)	5.71 ± 5.16		3.29 ± 3.58		92.06 ± 8.6	
I do not know	33 (11.6%)	8.03 ± 8.27		4.85 ± 5.47		91.27 ± 10.47	
<b><u>Received intramuscular injection</u></b>							
yes	257 (85.4%)	7.56 ± 9.43	0.047*	4.22 ± 5.13	0.029*	89.98 ± 13.08	0.315
no	44 (14.6%)	9.80 ± 9.65		5.84 ± 5.31		89.77 ± 10.57	
<b><u>Received intravenous injection</u></b>							
yes	68 (22.6%)	6.18 ± 6.70	0.226	3.62 ± 4.19	0.238	91.63 ± 10.76	0.221
no	233 (77.4%)	8.39 ± 10.11		4.70 ± 5.42		89.46 ± 13.23	
<b><u>Received subcutaneous injection</u></b>							
yes	74 (24.6%)	8.09 ± 8.67	0.235	4.45 ± 4.68	0.470	91.12 ± 11.33	0.531
no	227 (75.4%)	7.82 ± 9.75		4.46 ± 5.35		89.57 ± 13.15	
<b><u>Smell of the room phobia</u></b>							
yes	78 (25.9%)	13.94 ± 12.90	0.000*	7.72 ± 6.22	0.000*	82.33 ± 15.93	0.000*
no	223 (74.1%)	5.76 ± 6.79		3.31 ± 4.22		92.65 ± 10.13	
<b><u>Sound phobia</u></b>							
yes	40 (13.3%)	18.40 ± 13.25	0.000*	10.40 ± 6.82	0.000*	75.60 ± 17.24	0.000*
no	261 (86.7%)	6.27 ± 7.59		3.54 ± 4.21		92.15 ± 10.28	
Score on the Beck's anxiety scale	10.41 ± 9.36	/	0.000*	/	0.000*	/	0.000*
Score on the Beck's depression scale	5.65 ± 5.59	/	0.000*	/	0.000*	/	0.000*

<b>Age of the medical staff who gives the injection fear</b>							
yes	49 (16.3%)	13.51 ± 12.05	0.000*	7.78 ± 6.22	0.000*	82.12 ± 14.41	0.000*
no	252 (86.7%)	6.79 ± 8.49		3.81 ± 4.71		91.47 ± 11.81	
<b>When medical staff gives the injection fear</b>							
yes	152 (50.5%)	11.82 ± 11.23	0.000*	6.80 ± 5.81	0.000*	83.79 ± 14.68	0.000*
no	149 (49.5%)	3.85 ± 4.56		2.07 ± 2.93		96.23 ± 5.46	

Eight dependent variables (course of study, chronic disease in the family, needle phobia in the family, fear of the dentist, smell of the room phobia, sound phobia, score on the Beck's anxiety scale (14) and when medical staff gives the injection fear) entered the final regression model with B/I F scale score as dependent variables. The excluded variables were: physical activity, score on the Beck's depression scale (15), number of

received injections during life time, received intramuscular injection, chronic disease, smoking, age of the medical staff that give the injection, year of the study, received intravenous injection, received subcutaneous injection, the last received injection, surgery, sex, average grade, age and needle phobia in childhood). The R square was 0.468, and the adjusted R square was 0.450. Value of F test was 26.888 (p = 0.000).

**Table 2.** The multiple linear regression model with IPSanx scale score as a dependent variable

VARIABLE	COEFFICIENT (b)	STANDARDIZED COEFFICIENT (β)	P value (for b)	95% CONFIDENCE INTERVAL (for b)
Constant	-2.782	1.380	0.045	-5.501 – (-0.064)
Course of study	3.124	1.177	0.008	0.805 – 5.442
Chronic disease in the family	-1.944	0.899	0.032	-3.714 – (-0.174)
Needle phobia in childhood	2.210	0.957	0.022	0.325 – 4.095
Fear of the dentist	1.454	0.354	0.000	0.756 – 2.152
Smell of the room phobia	3.036	1.129	0.008	0.812 – 5.260
Sound phobia	5.952	1.457	0.000	3.083 – 8.822
Beck's anxiety scale	0.219	0.048	0.000	0.124 – 0.314
When medical staff gives the injection fear	4.154	0.968	0.000	2.248 – 6.059

When we compare all independent variables which entered these three final regression models, we can see that the same seven independent variables were included in each of all these three different regression

models. In the other words, by using three different scales which detect fear of injection, we revealed 7 factors that were always related to the fear of injection, and those are: course of study, chronic disease in the

family, fear of the dentist, smell of the room phobia, sound phobia, score on the Beck's anxiety scale (anxiety detected by this scale) (14) and fear of the situation when medical staff give an injection. Only one of the seven factors was protective (chronic

disease in the family), i.e. it was negatively correlated with the fear of injections in all three models. The other 6 factors were positively correlated with the fear of injections, so we can say that these factors are the contributing ones

**Table 3.** The multiple linear regression model with IPSAvo scale score as a dependent variable

VARIABLE	COEFFICIENT (b)	STANDARDIZED COEFFICIENT ( $\beta$ )	P value (for b)	95% CONFIDENCE INTERVAL (for b)
Constant	3.793	2.814	0.179	-1.749 – 9.336
Course of study	1.487	0.631	0.019	0.244 – 2.730
Average grade	-0.581	0.305	0.058	-1.181 – 0.020
Smoking	-1.224	0.667	0.068	-2.539 – 0.090
Chronic disease in the family	-1.273	0.473	0.008	-2.204 - (-0.341)
Needle phobia in childhood	0.963	0.518	0.064	-0.057 – 1.983
Fear of the dentist	0.751	0.189	0.000	0.380 – 1.123
Smell of the room phobia	1.383	0.594	0.021	0.214 – 2.552
Sound phobia	2.717	0.787	0.001	1.167 – 4.267
Beck's anxiety scale	0.113	0.026	0.000	0.062 – 0.163
When medical staff give the injection fear	2.674	0.508	0.000	1.673 – 3.675

## DISCUSSION

Our study showed that the course of study was one of the risk factors which contributed to the fear of injections: students of pharmacy had significantly higher level of fear of injection than students of medicine. Although variations in fear of injections among student of medicine and pharmacy were not studied in other populations, this finding is somewhat in accordance with the study which showed that medical students have less fear of dentist than students of dentistry (10). Taking into account that needle is one of the most important fear-provoking stimulus related to the fear of dentist (9), we suppose that medical students had lower level of fear of injection because during their studies they were exposed to many situations

that involve injection procedures, unlike pharmacy students.

Several authors reported previously that individuals with chronic disease(s) have less fear of some medical procedures, including the ones that involve injections (16, 17). We came to similar conclusion in our study, since students with at least one member of the family with chronic disease had lower levels of fear of injections. The explanation of this phenomenon might be that people with chronic disease have to adapt to more stressful situations than healthy people and to withstand many painful medical procedures; they do that by using coping as their main strategy (16).

Although many earlier studies found that females are more likely to have needle phobia (1-3, 5,

13, 18, 19), we did not encounter such differences between males and females in our study. The explanation may lie in the fact that participants in our study were students of medicine or pharmacy, so the level and type of education probably were key factors responsible for the absence of difference in needle phobia level among respondents, in regard to their sex. This explanation is supported by findings of some studies

that the level of education was inversely correlated with the level of needle phobia (3, 11, 18).

One study reported that dental anxiety was not related to needle phobia, but that research included population of children from 7 to 11 years old (20). On the contrary, the results of our study showed that students of medicine or pharmacy who have dental anxiety are also very likely to suffer from needle phobia.

**Table 4.** The multiple linear regression model with B/I F scale score as a dependent variable

VARIABLE	COEFFICIENT (b)	STANDARDIZED COEFFICIENT ( $\beta$ )	P value (for b)	95% CONFIDENCE INTERVAL (for b)
Constant	103.641	1.891	0.000	99.916 – 107.366
Course of study	-3.448	1.644	0.037	-6.687 – (-0.210)
Chronic disease in the family	3.164	1.255	0.012	0.692 – 5.635
Needle phobia in the family	-2.515	1.235	0.043	-4.947 – (-0.083)
Fear of the dentist	-1.702	0.497	0.001	-2.681 – (-0.723)
Smell of the room phobia	-4.223	1.558	0.007	-7.292 – (-1.155)
Sound phobia	-6.873	2.073	0.001	-10.956 – (-2.790)
Beck's anxiety scale	-0.266	0.0067	0.000	-0.398 – (-0.133)
When medical staff give the injection fear	-9.067	1.321	0.000	-11.669 – (-6.464)

Considering that one in four adults reports clinically significant fear of dental injections (21, 22) and that the needle and the drill were the most prominent fear-provoking stimuli (9,10), a connection between dental anxiety and needle phobia may be explained by fear of dental injections. In order to decrease recruiting patients with needle phobia, dental office and a room where the injections are given should not be set close to each other, and common waiting room for these two offices should be avoided. Blood-injection-injury phobia is one of the five subtypes of specific phobia (5,23-25). Some of the studies investigated relations between specific phobia and generalized anxiety disorder and showed that in many cases a specific phobia was associated with generalized anxiety (5, 18, 26). In accordance with these results, our study also showed that blood-injection-injury phobia was

significantly correlated with generalized anxiety, which was measured by the Beck's anxiety scale (14). Taking into consideration these findings some authors suggested certain types of psychological treatments of patients with needle phobia to achieve a decrease in the anxiety level, and therefore to extenuate needle phobia in these patients (6, 12, 22, 27, 28). Some other authors even recommended oral premedication with benzodiazepines, or some other anti-anxiety agents to avoid the development of needle phobia in stressful situations, involving blood, injections of injuries (7, 27).

It was pointed out previously that specific smell of the room was closely related to the needle phobia (19, 29), and our study came to the same conclusion. Specific smell of the room as a provoking factor of needle phobia can be explained by the ability of scents to arouse potent emotional reactions (28). Our study

confirmed some additional findings from this study that watching and hearing sounds when medical staff prepare syringes can cause needle phobia (19). In order to reduce the incidence of the fear of injections, some architectural and organizational changes should be made in health facilities, separating preparation and administration of injections spatially and/or temporally (19). If this is not possible, nurses should attempt to conceal the preparation of the syringe from the patients and to avoid the sounds which could provoke fear of needles. Besides, the substances with specific smell should be stored in room which is separated and well isolated from waiting room and the room where the injections are administered.

In conclusion, fear of needles is more prevalent among the students of pharmacy than among the students of medicine. It is less frequent among students with chronic disease in their family, due to protective effect of experience with difficult medical situations. On the other hand, fear of dentist, smell of the room phobia, sound phobia, general anxiety (14) and fear of the situation when medical staff give an injection are all the factors that predispose students of medicine or pharmacy to develop fear of needles. Much should be done on removing these factors or attenuating their influence in order to prevent the development of fear of needles, which have serious adverse consequences on health of the affected students and on their future professional success.

*\* The study was designed and conducted as part of the teaching process in the field of research methodology within the PhD study course "Clinical and Experimental Pharmacology", Faculty of Medical Sciences, University of Kragujevac, which explains a large number of authors. Teaching professor Slobodan M. Janković*



## References

1. Yelland M, Heathcote K, Ng SK. Fear of needles: Nature and prevalence in general practice. *Australian Family Physician*. 2009;38(3):172-6.
2. Armstrong T, Hemminger A, Olatunji BO. Attentional bias in injection phobia: Overt components, time course, and relation to behavior. *Behaviour Research and Therapy*. 2013;51(6):266-273.  
<https://doi.org/10.1016/j.brat.2013.02.008>
3. Bienvenu OJ, Eaton WW. The epidemiology of blood-injection-injury phobia. *Psychol Med*. 1998; 28(5):1129-36.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291798007144>
4. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition Text Revision (DSM-IV TR)*. American Psychiatric Press, Washington, DC (2000)
5. Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, et al. The epidemiology of DSM-IV specific phobia in the USA: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Psychological Medicine*. 2007; 37:1047–1059.  
<https://doi.org/10.1017/S0033291707000086>
6. Yim L. Belonephobia-a fear of needles. *Aust Fam Physician*. 2006;35(8):623-4.
7. Sokolowski CJ, Giovannitti JA Jr, Boynes SG. Needle phobia: etiology, adverse consequences, and patient management. *Dent Clin North Am*. 2010;54(4):731-44.  
<https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.06.012>
8. Kleinknecht RA. Acquisition of blood, injury, and needle fears and phobias. *Behav Res Ther*. 1994; 32(8):817-23.  
[https://doi.org/10.1016/0005-7967\(94\)90161-9](https://doi.org/10.1016/0005-7967(94)90161-9)
9. Domoto PK, Weinstein P, Melnick S, et al. Results of a dental fear survey in Japan: implications for dental public health in Asia. *Community Dent Oral Epidemiol* 1988;16:199–201  
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0528.1988.tb01753.x>
10. Rao A, Sequeira PS, Peter S. Characteristics of dental fear amongst dental and medical students. *Indian J Dent Res* 1997;8:111–4.
11. Kose S, Mandiracioglu A. Fear of blood/injection in healthy and unhealthy adults admitted to a teaching hospital. *Int J Clin Pract*. 2007;61(3):453-7.  
<https://doi.org/10.1111/j.1742-1241.2006.01150.x>
12. Öst LG, Hellström K, Kåver A. One versus five sessions of exposure in the treatment of injection phobia. *Behavior Therapy*. 1992;23(2):263-281.  
[https://doi.org/10.1016/S0005-7894\(05\)80385-5](https://doi.org/10.1016/S0005-7894(05)80385-5)
13. Kleinknecht RA, Thorndike RM, Walls MM. Factorial dimensions and correlates of blood, injury, injection and related medical fears: cross validation of the medical fear survey. *Behav Res Ther*. 1996; 34(4):323-31.  
[https://doi.org/10.1016/0005-7967\(95\)00072-0](https://doi.org/10.1016/0005-7967(95)00072-0)
14. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, et al. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961; 4: 561-571.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1961.01710120031004>
15. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1988; 56: 893–897.  
<https://doi.org/10.1037/0022-006X.56.6.893>
16. Olson AL, Johansen SG, Powers LE, et al. Cognitive coping strategies of children with chronic illness. *J DevBehavPediatr* 1993; 14(4): 217-23.  
<https://doi.org/10.1097/00004703-199308010-0000>
17. Slobodan M. Janković, Dragana Aleksić, Zulfer Bahtijari, et al. Risk factors for severe dental anxiety among medical students. *Vojnosanit Pregl* 2014; 71(1): 16–21  
<https://doi.org/10.2298/VSP1401016J>
18. Park S, Sohn JH, Hong JP, et al. Prevalence, correlates, and comorbidities of four DSM-IV specific phobia subtypes: results from the Korean

- Epidemiological Catchment Area study. *Psychiatry Res.* 2013; 209(3):596-603  
<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.12.025>
19. Nir Y, Paz A, Sabo E, Potasman I. Fear of injections in young adult: prevalence and associations. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene.* 2003;68(3):341-344.
20. Majstorovic M, Veerkamp JS. Relationship between needle phobia and dental anxiety. *J Dent Child (Chic).* 2004;71(3):201-5.
21. Deacon B, Abramowitz J. Fear of needles and vaso-vagal reactions among phlebotomy patients. *J Anxiety Disord.* 2006;20(7):946-60.  
<https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2006.01.004>
22. Heaton LJ, Leroux BG, Ruff PA, Coldwell SE. Computerized dental injection fear treatment: a randomized clinical trial. *J Dent Res.* 2013;92(7 Suppl):37S-42S  
<https://doi.org/10.1177/0022034513484330>
23. Kendler KS, Neale MC, Kessler RC, et al. The Interrelationship of Agoraphobia, Social Phobia, Situational Phobia, and Simple Phobia. *Arch Gen Psychiatry.* 1992;49(4):273-281.  
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820040025003>
24. Neale MC, Walters EE, Eaves LJ, et al. Genetics of blood-injury fears and phobias: a population-based twin study. *Am J Med Genet.* 1994;54(4):326-34. PubMed PMID: 7726205.  
<https://doi.org/10.1002/ajmg.1320540411>
25. American Psychiatric Association, 1997. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 4th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.
26. Marks I. Blood-injury phobia: a review. *Am J Psychiatry* 1988;145 (1):1207-1213.; Van Houtem CM, Laine ML, Boomsma DI, Ligthart L, van Wijk AJ, De Jongh A. A review and meta-analysis of the heritability of specific phobia subtypes and corresponding fears. *J Anxiety Disord.* 2013;27(4):379-88.  
<https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2013.04.007>
27. Hamilton JG. Needle phobia: a neglected diagnosis. *J Fam Pract.* 1995 Aug;41(2):169-75.
28. Abramowitz EG, Lichtenberg P. Hypnotherapeutic olfactory conditioning (HOC): case studies of needle phobia, panic disorder, and combat-induced PTSD. *Int J ClinExpHypn.* 2009;57(2):184-97.  
<https://doi.org/10.1080/00207140802665450>
29. Searing K, Baukus M, Stark MA, et al. Needle phobia during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 2006;35(5):592-8.  
<https://doi.org/10.1111/j.1552-6909.2006.00076.x>

## Faktori koji utiču na strah od igle kod studenata medicine i farmacije

Boban Milovanović, Dušan Tomović, Slobodan M. Janković, Iva Grubor, Ljiljana Nikolić, Miloš Nikolić, Marina Mijajlović, Strahinja Mrvić, Ana Divjak, Andjela Milojević, Jelena Đoković, Andjelka Prokić, Andriana Bukonjić, Marija Sekulić, Vesna Matić, Đorđe Vukmirović, Bojan Rakonjac, Tanja Dimitrijević, Nataša Nikolić, Dragutin Jovanović, Jelena Milovanović, Marija Ratković, Nevena Barudžić, Nenad Mladenović, Milan Milutinović, Ana Antanasković, Milena Nikolić

*Univerzitet u Kragujevcu, Fakultet medicinskih nauka, Kragujevac, Srbija*

### SAŽETAK

Cilj našeg istraživanja bio je da se otkriju faktori rizika koji su povezani sa strahom od igle među studentima medicine i farmacije.

Ukupno je bio anketiran 301 student medicine ili farmacije (82% žena i 18% muškaraca) koji pohađaju Fakultet medicinskih nauka Univerziteta u Kragujevcu od prve do pete godine studija. Studenti su anketirani putem upitnika za procenu straha od igle, putem vizuelno-analogne skale za samoprocenu intenziteta straha od igle i opštim upitnikom sa pitanjima o socio-demografskim karakteristikama učesnika.

Prosečne vrednosti skale straha od krvi i injekcije, i skale fobije i anksioznosti od injekcije i skorova izbegavanja medicinskih ispitivanja su  $7,89 \pm 9,48$ ;  $4,46 \pm 5,18$  i  $89,95 \pm 12,73$  respektivno. Sledeći faktori značajno utiču na rezultate skala: smer studija, hronična bolest u porodici, strah od zubara, fobija od mirisa u prostoriji, fobija od zvuka, rezultat na Bekovoj skali anksioznosti i strah od situacije kada medicinsko osoblje daje injekciju.

Strah od igle je češća među studentima farmacije nego među studentima medicine. Faktori koji predisponiraju da studenti medicine ili farmacije razviju strah od igle su strah od zubara, fobija od mirisa u prostoriji, fobija od zvuka, opšta anksioznost i strah od situacije kada medicinsko osoblje daje injekciju.

*Ključne reči:* strah od igle, faktori rizika, medicina, farmacija, studenti