

UNIVERZITET U BEOGRADU

FARMACEUTSKI FAKULTET

Ivana B. Tadić

Primena faktorske analize u ispitivanju
psihometrijskih karakteristika upitnika za
procenu znanja o osteoporozi i kvaliteta
života pacijenata sa osteoporozom

doktorska disertacija

Beograd, 2012

UNIVERSITY OF BELGRADE

FACULTY OF PHARMACY

Ivana B. Tadic

The application of factor analysis in studies
of psychometric properties of osteoporosis
knowledge assessment questionnaire and
quality of life questionnaire for patients with
osteoporosis

Doctoral Dissertation

Belgrade, 2012

Mentori doktorske disertacije: dr sc. Ljiljana Tasić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

dr sc. Nada Vujašinović Stupar, docent
Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

Članovi komisije:

dr sc. Ljiljana Tasić, redovni profesor, mentor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

dr sc. Nada Vujašinović Stupar, docent, mentor
Univerzitet u Beogradu – Medicinski fakultet

dr sc. Slavica Spasić, redovni profesor
Univerzitet u Beogradu – Farmaceutski fakultet

Datum odbrane:

Zahvalnica

Mentorima, prof. dr Ljiljani Tasić i doc. dr Nadi Vujasinović Stupar kao i članu komisije prof. dr Slavici Spasić dugujem veliku zahvalnost na razumevanju, podršci, dragocenoj pomoći i sugestijama tokom dizajniranja, sprovođenja istraživanja, sumiranja rezultata, publikovanja rezultata istraživanja i izradi ove disertacije.

Zahvaljujem se dr Dejanu Stevanoviću na dragocenoj pomoći u statističkoj obradi podataka, sugestijama i pomoći tokom publikovanja rezultata istraživanja.

Zahvaljujem se lekarima Instituta za lečenje i rehabilitaciju Niška banja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu prof. dr Aleksandru Dimiću, doc. dr Bojani Stamenković, doc. dr Sonji Stojanović i dr sc. Saši Milenkoviću na pomoći tokom odabira pacijenata.

Zahvaljujem se kolegincama prof. Milici Mirić, dr sc. Dragani Lakić, dipl.ph.spec. Marini Petrić, dipl.ph. Andrijani Milošević, dr spec. Danijeli Ljubišić i kolegi dipl.ph. Aleksandru Vesiću na pomoći tokom pripreme istraživanja i sakupljanja podataka.

Zahvaljujem se svim zaposlenim na Katedri za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo na podršci i razumevanju tokom izrade doktorske disertacije.

Zahvaljujem se kompaniji Merck Sharp & Dohme i dipl.ph. Nini Brkić na pruženoj pomoći da jedan od publikovanih naučnih radova iz doktorske disertacije postane dostupan stručnoj javnosti.

Na kraju, zahvaljujem se suprugu Vladimiru Tadiću, na pomoći tokom publikovanja radova, mojoj dragoj Mirjani Šimšić, mom bratu Igoru Kociću i mojim roditeljima, budući da su mi njihova podrška i razumevanje bili od presudnog značaja tokom doktorskih studija.

Primena faktorske analize u ispitivanju psihometrijskih karakteristika upitnika za procenu znanja o osteoporozu i kvaliteta života pacijenata sa osteoporozom

Sažetak

Uvod i cilj. Za ispitivanja zdravstvenih ishoda koje pacijenti mogu da prijavljuju, neophodna je upotreba validiranih upitnika. Subjektivna merenja zdravlja, kao što su merenje kvaliteta života, jesu merenja koja se fokusiraju na uticaj bolesti i tretmana na život pojedinaca. Razumevanje socijalnih dimenzija povezanih sa lečenjem bolesti od velike je važnosti u pružanju farmaceutskih zdravstvenih usluga. Blagovremeno prepoznavanje faktora rizika za razvoj bolesti od presudne je važnosti u prevenciji bolesti, što je domen socijalne farmacije i farmaceutske prakse. Ciljevi ove doktorske disertacije bili su adaptacija upitnika za ispitivanje znanja o osteoporozu (OKAT) za populaciju žena koje su stanovnici Srbije, njegova primena u ispitivanju faktora rizika, validacija upitnika Internacionalne fondacije za osteoporozu za procenu kvaliteta života pacijenata sa osteoporozom (QUALEFFO-41) i analiza ekonomske opravdanosti lečenja osteoporoze alendronskom i ibandronskom kiselinom.

Metodologija. Podaci su prikupljeni prospektivno kroz tri studije. Studije su sprovedene na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu, Institutu za reumatologiju Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu i Institutu za lečenje i rehabilitaciju Niška banja Medicinskog fakulteta Univerziteta u Nišu. Za adaptaciju OKAT upitnika kao i njegovu primenu u okviru ispitivanja faktora rizika sprovedene su dve studije preseka. U prvoj studiji (adaptacije upitnika) učestvovalo je 250 ispitanica starosti od 18 do 25 godina, dok je u drugoj učestvovalo 495 ispitanica starijih od 25 godina. Studija validacije QUALEFFO-41 upitnika, sprovedena kao kontrolna studija, obuhvatila je 100 pacijenata sa osteoporozom (50 bez i 50 sa vertebralnim prelomima). Za poređenje rezultata korišćen je upitnik EuroQol Grupe EQ-5D. Za analizu troškovne efektivnosti lečenja alendronskom i ibandronskom kiselinom korišćen je cenovnik usluga i proizvoda Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Srbije.

Rezultati i diskusija. Primenom faktorske analize provereno je 7 modela OKAT upitnika. Poslednji model (skraćena verzija upitnika od 9 pitanja, OKAT-S) pokazao je najbolje karakteristike (χ^2 = 31,79, TLI = 0,925, CFI = 0,944 i RMSEA =

0,027), na osnovu čega je prihvaćen kao najpogodniji model za populaciju mlađih žena stanovnika Srbije. Isti upitnik primenjen na starijoj populaciji žena pokazao je zadovoljavajuće psihometrijske karakteristike (*Cronbach* $\alpha = 0,65$). Upitnik QUALEFFO-41 pokazao je zadovoljavajuću internu konzistentnost, ponovljivost, pouzdanost, specifičnost i senzitivnost što omogućuje primenu srpske verzije ovog upitnika u daljim istraživanjima. Primenom vrednosti kvaliteta života merenih EQ-5D upitnikom u analizi troškova lečenja, pokazano je da je alendronska kiselina u *per os* farmaceutskom obliku troškovno efektivniji izbor u terapiji osteoporoze kod pacijenata sa ili bez vertebralnih preloma u odnosu na ibandronsku kiselinu.

Zaključak. Faktorska analiza može da se koristi u adaptaciji modela upitnika prema ciljnoj populaciji. Rezultati faktorske analize i psihometrijske karakteristike upitnika OKAT pokazale su da model od 9 pitanja može da se koristi na široj populaciji žena kao pouzdan upitnik za procenu jednog od faktora rizika za razvoj osteoporoze. Validacija QUALEFFO-41 upitnika omogućuje njegovu dalju primenu u kliničkim studijama. Rezultati istraživanja bazirana na ispitivanju kvaliteta života povezanog sa zdravljem pacijenata mogu se koristiti u farmakoekonomskim studijama trošak - efektivnost, što omogućuje odabir najisplativije terapije.

Ključne reči: faktorska analiza, osteoporoza, znanje o osteoporozi, kvalitet života, studija trošak - efektivnost

Naučna oblast: Socijalna farmacija i istraživanje farmaceutske prakse

Uža naučna oblast: Socijalna farmacija i istraživanje farmaceutske prakse

UDK broj:

159.9.072 : 615(043.3)

616.71-008(043.3)

The application of factor analysis in studies of psychometric properties of osteoporosis knowledge assessment questionnaire and quality of life questionnaire for patients with osteoporosis

Abstract

Introduction and aims. It is necessary to use validated questionnaires to test the patient reported health outcomes. Subjective measurements of health, such as quality of life, are focused on impact of the disease and treatment on the life of an individual. Understanding the social dimensions related to the treatment of the disease is of great importance for providing pharmaceutical care services. Identification of the risk factors is of the utmost importance for prevention measures, which belongs to the field of social pharmacy and pharmacy practice. The objectives of this doctoral dissertation were: adaptation of the Osteoporosis Knowledge Assessment Tool for the Serbian female population (OKAT), its application in the research of risk factors, validation of the International Osteoporosis Foundation Quality of Life questionnaire (QUALEFFO-41) and analysis of the economic feasibility of the osteoporosis treatment with alendronic and ibandronic acid.

Methods. Data were collected prospectively within the three studies. Studies were conducted at the University of Belgrade Faculty of Pharmacy, Institute of Rheumatology, University of Belgrade School of Medicine and the Rheumatology Institute Niska Banja, University of Nis Faculty of Medicine. Adaptation of the OKAT questionnaire and its application in the risk factors analysis were carried out by conducting two studies: the study of OKAT questionnaire adaptation which included 250 female participants aged from 18 to 25 years, and the study of the risk factors analysis that included 495 female participants over 25 years of age. The third study, validation study of the QUALEFFO-41 questionnaire, was conducted as a case-control study and included 100 patients with osteoporosis (50 with and 50 without vertebral fractures). EuroQol EQ-5D questionnaire was used for comparison with the QUALEFFO-41 questionnaire results. For the costs of treatment analysis using alendronic or ibandronic acid, the price list of the Republic Fund of Health Insurance was used.

Results and discussion. Seven models of the OKAT questionnaire were tested using factor analysis. The last model of 9 questions (OKAT-S) showed the best performance (Chi-square = 31.79, TLI = 0.925, CFI = 0.944 and RMSE = 0.027). This model was accepted as the most suitable model for the young Serbian female population. The same questionnaire has shown satisfactory psychometric properties (Cronbach α = 0.65) in older female population. The QUALEFFO-41 questionnaire has shown satisfactory internal consistency, repeatability, reliability, sensitivity and specificity which indicates that the questionnaire may be used for future research. Value of the quality of life measured by EQ-5D questionnaire may be applied in the cost - effectiveness analysis. According to the results of this analysis, alendronic acid (per os) was the better choice over the ibandronic acid in the treatment of osteoporosis (regardless the presence of vertebral fractures).

Conclusions. Factor analysis may be applied for the adaptation of the questionnaire in relation to the studied population. Short version of the OKAT-S questionnaire (with 9 questions) may be used on a wider female population as a reliable questionnaire for the risk factor analysis, based on the satisfactory results of factor analysis and psychometric characteristics. Validation of the QUALEFFO-41 questionnaire allows its further use in clinical studies. The results of the patients' health related quality of life research may be used in pharmacoeconomic studies, which may allow selection of the most cost - effective therapy.

Key words: factor analysis, osteoporosis, knowledge of osteoporosis, quality of life, cost - effectiveness study

Academic Expertise: Social pharmacy and pharmacy practice research

Major in: Social pharmacy and pharmacy practice research

UDK number

159.9.072 : 615(043.3)

616.71-008(043.3)

Sadržaj

| | |
|--|-----|
| 1. Uvodna razmatranja | 1 |
| 1.1. Ishodi lečenja pacijenata..... | 1 |
| 1.2. Faktorska analiza i psihometrijske karakteristike upitnika..... | 6 |
| 1.2.1. Faktorska analiza | 6 |
| 1.2.2. Psihometrijsko testiranje upitnika | 15 |
| 1.3. Osteoporoza i troškovi lečenja | 21 |
| 1.3.1. Vertebralni prelomi i kvalitet života..... | 28 |
| 1.3.2. Upitnici za procenu kvaliteta života pacijenata obolelih od osteoporoze sa prisutnim vertebralnim prelomima | 37 |
| 1.4. Faktori rizika za razvoj osteoporoze..... | 38 |
| 1.4.1. Promenljiv faktor rizika „znanje o osteoporozi“ i upitnici za ispitivanje znanja..... | 42 |
| 2. Ciljevi doktorske disertacije | 45 |
| 3. Metodologija naučnog istraživanja | 46 |
| 3.1. Adaptacija upitnika za ispitivanje znanja o osteoporozi za populaciju žena Srbije primenom faktorske analize | 46 |
| 3.1.1. Ispitanici | 46 |
| 3.1.2. OKAT upitnik..... | 47 |
| 3.1.3. Prevođenje i kulturološka adaptacija upitnika..... | 47 |
| 3.1.4. Statistička analiza | 48 |
| 3.2. Validacija upitnika za procenu kvaliteta života QUALEFFO-41 na populaciji pacijenata sa osteoporozom sa prisutnim vertebralnim prelomima primenom psihometrijskih testova | 50 |
| 3.2.1. Ispitanici | 50 |
| 3.2.2. Prevođenje i adaptacija upitnika..... | 51 |
| 3.2.3. Upitnici | 53 |
| 3.2.4. Statistička analiza | 54 |
| 3.3. Primena adaptirane verzije OKAT upitnika u ispitivanju faktora rizika za razvoj osteoporoze u populaciji žena Srbije | 56 |
| 3.3.1. Statistička obrada podataka | 56 |
| 3.4. Troškovi i efektivnost terapije pacijenata sa osteoporozom..... | 58 |
| 3.4.1. Izračunavanje troškova..... | 58 |
| 3.4.2. Inkrementalna analiza odnosa troškova i efektivnosti..... | 61 |
| 3.5. Programi za statističku obradu podataka | 61 |
| 4. Rezultati | 62 |
| 4.1. Rezultati studije adaptacije upitnika za ispitivanje znanja o osteoporozi | 62 |
| 4.2. Rezultati studije validacije QUALEFFO-41 upitnika za procenu kvaliteta života pacijenata koji boluju od osteoporoze sa prisutnim vertebralnim prelomima .. | 74 |
| 4.3. Rezultati studije primene adaptirane verzije OKAT upitnika u ispitivanju faktora rizika za razvoj osteoporoze | 88 |
| 4.4. Analiza troškova lečenja pacijenata alendronskom i ibandronskom kiselinom i efektivnosti terapije | 93 |
| 4.4.1. Troškovi lečenja pacijenata | 93 |
| 4.4.2. Izračunavanje ukupnih troškova..... | 96 |
| 5. Diskusija | 100 |
| 6. Zaključak | 109 |

| | |
|---|-----|
| 7. Literatura | 111 |
| 8. Prilozi | 125 |
| Prilog 1: Upitnik za procenu znanja o osteoporozu (OKAT upitnik) | 125 |
| Prilog 2: Srpska verzija upitnika za procenu kvaliteta života pacijenata obolelih od osteoporoze sa prisutnom vertebralnom frakturom QUALEFFO-41 | 127 |
| Prilog 3: Kratka verzija upitnika za procenu znanja o osteoporozu (OKAT-S)..... | 135 |
| Prilog 4: Treći deo upitnika za procenu prisutnih faktora rizika..... | 136 |
| Prilog 5: Spisak tabela | 137 |
| Prilog 6: Spisak slika | 139 |
| Biografija | 140 |
| Izjava o autorstvu | 141 |
| Izjava o istovetnosti štampane i elektronske verzije doktorskog rada | 142 |
| Izjava o korišćenju | 143 |

Lista skraćenica

- AGFI – Indeks uklapanja (engl. *Adjusted Goodness-of-fit Statistic*)
- AIC – Indeks uklapanja (engl. *Akaike Information Criterion*)
- ANCOVA – Analiza kovarijanse
- APR - Odnos visina kičmenog pršljena (*lat. anterior-posterior*)
- AUC – Površina ispod krive (engl. *Area Under the Curves*)
- BIC – Indeks uklapanja (engl. *Bayesian Information Criterion*)
- BMD - Mineralna koštana gustina
- CFA - Konfirmatorna faktorska analiza
- CFI – Indeks uklapanja (engl. *Bentler's Comparative Fit Index*)
- CN – Indeks uklapanja (engl. *Hoelter's Critical N Index*)
- DXA - Apsorpciometrija rendgenskih zraka dvostruke energije
- ECHO – Model ekonomskih, kliničkih i humanističkih ishoda
- EFA - Eksploratorna faktorska analiza
- EMA - Evropska agencija za lekove
- EQ-5D – Petodimenzionalni upitnik za ispitivanje kvaliteta života *EuroQol* grupe
- FDA - Američka agencija za hranu i lekove
- FRAX - Algoriam za procenu desetogodišnjeg rizika za prelom
- GFI – Indeks uklapanja (engl. *Goodness-of-fit Statistic*)
- HPR - Odnos susednih pršljenova (*lat. posterior-posterior*)
- HRQL - Kvalitet života povezan sa zdravljem
- HSV - Vrednost zdravstvenog stanja
- ICC - Međuklasni korelacioni koeficijent
- ICER – Inkrementalna analiza odnosa troškova i efektivnosti
- IFI – Indeks uklapanja (engl. *Bollen's Incremental Fit Index*)
- ISPOR - Međunarodno društvo za farmakoekonomiju i istraživanje ishoda
- ITM - Indeks telesne mase
- MPR - Odnos visina kičmenog pršljena (engl. *Middle-Posterior*)
- NFI – Indeks uklapanja (engl. *Bentler-Bonett Index* ili *Normed Fit Index*)
- NNFI – Indeks uklapanja (engl. *Non-normed Fit Index*)
- OKAT – Upitnik za procenu znanja o osteoprozi

PCA - Analiza osnovnih komponenti

PRO - Ishod koji prijavljuje pacijent

QALY - Godine života korigovane u odnosu na kvalitet

QUALEFFO-41 – Upitnik Internacionalne fondacije za osteoporozu za merenje kvaliteta života pacijenata koji boluju od osteoporoze i imaju vertebralne prelome

RMR – Indeks uklapanja (engl. *Root Mean Square Residual*)

RMSEA – Indeks uklapanja (engl. *Root Mean Square Error of Approximation*)

ROC - kriva (engl. *Receiver Operating Characteristics*)

SABIC – Indeks uklapanja (engl. *Sample Size Adjusted Bayesian Information Criterion*)

SEM - Strukturalna jednačina modela

SRMR – Indeks uklapanja (engl. *Standardised Root Mean Square Residual*)

TLI – Indeks uklapanja (engl. *Tucker Lewis Index*)

VAS - Vizuelno-analogna skala

1. Uvodna razmatranja

1.1. Ishodi lečenja pacijenata

U prethodnoj deceniji raste interes za proučavanje ishoda koje prijavljuju sami pacijenti (engl. *Patient Reported Outcomes* – PRO). Takođe, pored interesovanja za sprovođenje ispitivanja kliničkih ishoda, interesovanje raste i ka ispitivanju ekonomskih i humanističkih ishoda (kao što su kvalitet života, zadovoljstvo uslugom, troškovi zdravstvene zaštite). Do ovakvog preokreta doveli su izuzetno visoki troškovi lečenja koji su dostigli vrhunac tokom 70-tih i 80-tih godina prošlog veka i povećano preispitivanje odgovornosti fondova i regulatornih agencija za načinjeni trošak i pruženi kvalitet zdravstvene zaštite pacijenata. Po prvi put se pažnja skreće sa lekova i lečenja na pacijente i fondove zdravstvenih osiguranja. U cilju sprečavanja negativnog uticaja ekonomskih i humanističkih ishoda na zdravstveni sistem, uočeno je da ove ishode treba pratiti budući da su u vezi sa kliničkim ishodima (1).

U kliničkim istraživanjima, PRO može da se koristi za merenje ishoda medicinske intervencije. PRO predstavljaju bilo koji izveštaj o zdravstvenom stanju pacijenata koje oni sami prijavljuju, bez interpretacije njihovih odgovora od strane zdravstvenih radnika, uključujući prijave simptoma bolesti, funkcionisanje pacijenata ili kvalitet života pacijenata (2, 3). Iako je primarni fokus razvoja lekova uspešnost lečenja pacijenata, primarni cilj razvoja efikasnih lekova jeste poboljšanje blagostanja pacijenata (4). Ishodi mereni putem PRO mogu da ukažu na trenutno stanje pacijenta (na primer ozbiljnost simptoma ili stanje bolesti) ili mogu da mere promene stanja u odnosu na rezultate prethodnih merenja. Putem PRO se dolazi do informacija ne samo o kliničkim ishodima terapije već i o svim aspektima iz okruženja pacijenata koji utiču na uspešnost terapije (podrška članova porodice pri lečenju, administrativne procedure tokom lečenja) (5). Ishodi mereni putem PRO često se porede sa kliničkim ishodima, koji uglavnom predstavljaju primarne ciljeve u mnogim kliničkim sudijama. Donosiocel odluka o lečenju pacijenata često interesuje odnos pacijenata prema svom zdravlju: percepcija pacijenata o zdravlju, aderenza, motivisanost za lečenjem, zadovoljstvo lečenjem, ignorisanje bolesti i sl. (6).

Rezultati ispitivanja kvaliteta života mogu da ukažu na bolju efikasnost nekih lekova u poređenju sa drugim, što dalje može da se iskoristi u promotivnim aktivnostima u cilju boljeg pozicioniranja leka na tržištu. Istraživanja PRO mogu da se iskoriste za dalje sprovođenje analize troškova i korisnosti, kao dela farmakoekonomske procene novog proizvoda. U nekim zemljama istraživanja PRO su obavezna za proces registracije lekova. Evropska agencija za lekove (engl. *European Medicines Agency* – EMA) prihvata rezultate istraživanja kvaliteta života kao sekundarni cilj istraživanja efikasnosti lekova (5). U cilju standardizacije upotrebe PRO instrumenata u procesu registracije lekova, Američka agencija za hranu i lekove (engl. *US Food and Drug Administration* – FDA) i EMA izdale su smernice za obavljanje PRO istraživanja (3, 7). Smernice EMA su pre svega fokusirane na istraživanja kvaliteta života povezanog sa zdravljem (engl. *Health Related Quality of Life* - HRQL) kao podgrupa istraživanja PRO. Smernice FDA su daleko detaljnije u odnosu na smernice EMA, i pored definicija i značaja upotrebe sadrže i opis statističkih metoda koje su neophodne da bi se potvrdila relevantnost upotrebljenog upitnika u PRO merenjima.

Istraživanje ishoda (engl. *Outcomes Research*) je naučna disciplina koja procenjuje uticaj intervencije zdravstvene zaštite na kliničke, humanističke i ekonomske ishode koji se odnose na pacijenta, a nisu specifični za pacijenta (8). Istraživanje ishoda definiše se kao „studija čiji konačni rezultati zdravstvene zaštite uzimaju u obzir iskustva, vrednosti i preferencije pacijenata, sa ciljem pružanja naučnih dokaza koji služe za dalje donošenje odluka u zdravstvenom sistemu“ (9, 10). Tokom istraživanja ishoda, vrši se procena više tipova ishoda. Prema *Kozmi* i saradnicima postoje tri dimenzije zdravstvenih ishoda: klinički, ekonomski i humanistički (engl. *Economic, Clinical, Humanistic Outcomes* - ECHO). Model ECHO prikazuje vrednost proizvoda ili usluge kao međusobnu kombinaciju kliničkih ishoda i drugih ishoda koji odražavaju ekonomsku efektivnost i kvalitet (slika 1) (11). Model ECHO obuhvata kliničke (medicinski ishodi koji nastaju kao rezultat bolesti ili lečenja), ekonomske (direktni i indirektni, materijalni i nematerijalni troškovi koji se porede sa posledicama lečenja) i humanističke ishode (posledice bolesti ili tretmana koje se odražavaju na funkcionalni status pacijenata ili kvalitet života) (8). Kada su ishodi poznati, integrisani ECHO model omogućava preraspodelu resursa u cilju pružanja što bolje zdravstvene zaštite.

Shodno tome, ECHO model, kao multidisciplinarni pristup, pomaže u planiranju, upravljanju, odlučivanju i proceni farmaceutskih resursa (11).

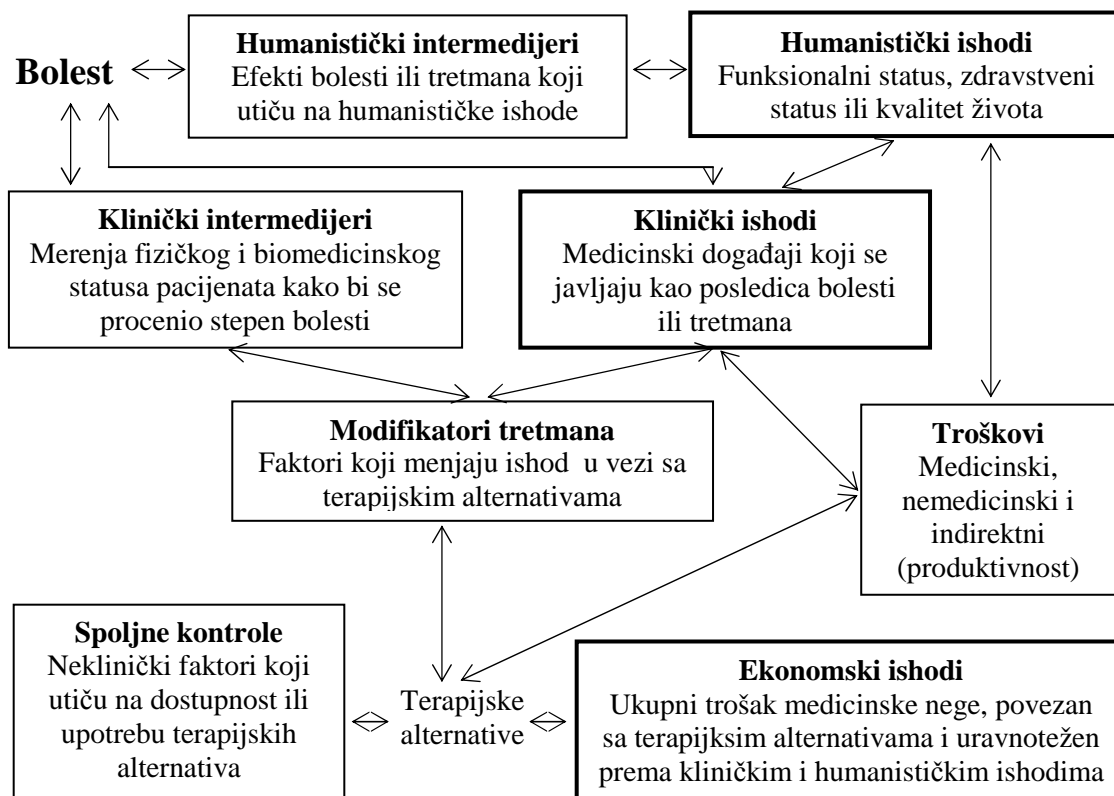
Model ECHO, pored tri glavne grupe ishoda, obuhvata intermedijere (humanističke i kliničke), troškove, modifikatore tretmana i eksterne/spoljne kontrole (slika 1).

Klinički intermedijeri obuhvataju rezultate merenja fizičkog ili biomedicinskog statusa pacijenata koji se koriste za procenu stepena bolesti (npr. vrednost mineralne koštane gustine (engl. *Bone Mineral Density* - BMD)). Humanistički intermedijeri utiču na formiranje mišljenja/stavova pacijenata o efektima bolesti/lečenja na osnovu efekata koje bolest/lečenje ima na njihov život i dobrobit.

Modifikatori tretmana su u dvosmernoj vezi sa kliničkim intermedijerima i kliničkim ishodima i povezuju ih sa terapijskim alternativama. Modifikatori tretmana mogu da utiču na upotrebu lekova (npr. adherenca, neželjene reakcije na lek i sl.) (8).

Krajnji ishodi i intermedijeri se razlikuju. Dok intermedijeri predstavljaju vrednost parametara tokom lečenja, krajnji ishod predstavlja završnu tačku tretmana (npr. vrednost BMD predstavlja intermedijer, dok prelom kosti predstavlja klinički ishod). Ishodi i intermedijeri se razlikuju prema vremenu potrebnom za njihovo merenje (npr. za određivanje vrednosti BMD potrebno je oko 5 minuta, za razliku od pojave preloma kuka koji može da nastane posle više godina neuspešnog lečenja). Perspektiva istraživača je, takođe, različita kada su u pitanju intermedijeri i ishodi. Na primer, iz perspektive farmaceuta, humanistički ishod u lečenju može biti adherenca pacijenata. Iz perspektive lekara stepen adherence je intermedijer, dok bi konačni ishod terapije bio sprečen nastanak preloma kod pacijenata koji boluju od osteoporoze.

Troškovi su u vezi sa svim vrstama ishoda i mogu se posmatrati kao direktni i indirektni. Spoljni faktori (kontrole) su u vezi jedino sa terapijskim alternativama. Oni predstavljaju nekliničke uticaje na dostupnost terapije/terapijskih alternativa.



Slika 1. ECHO model (8)

Poznato je da pored kliničkih, ishodi lečenja mogu da se procene i putem humanističkih ishoda, kao što je „kvalitet“ života. Kvalitet života predstavlja zadovoljstvo jedne individue životom, u oblasti koju data osoba smatra bitnom, a na koju utiče ili ne utiče zdravlje (12, 13). Naime, pacijenti u nekim situacijama prijavljuju da se osećaju loše iako je došlo do umanjenja simptoma bolesti lečenjem, našta ukazuju klinički indikatori. Takođe, postoje situacije u kojima se lečenjem pacijentu produžavaju godine života, ali je to život koji je dosta težak za samog pacijenta (u slučaju teških bolesti u kojima pacijent ima hronične bolove, vezan je za postelju i sl). Iz ovog razloga se termin kvalitet života objašnjava terminom „kvalitet života povezan sa zdravljem“ (13). Kvalitet života povezan sa zdravljem definiše se kao subjektivna percepcija uticaja bolesti ili lečenja na svakodnevni život, fizičko, psihološko i socijalno blagostanje pacijenta. Definicija HRQL se nadovezuje na definiciju zdravlja Svetske zdravstvene organizacije postavljene 1948. godine: „Zdravlje je stanje potpunog fizičkog, mentalnog i socijalnog blagostanja, a ne samo odsustvo bolesti“ (14). Rečnik metodologije zdravstvenih ishoda navodi da kvalitet života obuhvata „čitav spektar ljudskih iskustava, stanja, percepcije, misli i sfere u vezi sa životom pojedinca ili zajednice“.

Kvalitet života može da sadrži kulturne, fizičke, psihološke, interpersonalne, duhovne, finansijske, političke, vremenske i filozofske elemente (13). Sve ovo nas uvodi u svet socijalne farmacije i istraživanja farmaceutske prakse, gde je potrebno pažljivo proučavanje literature u cilju jasnog sagledavanja brojnih ishoda u realnim zdravstvenim sistemima, kao i u cilju jasnog prepoznavanja problema i iznalaženja odgovora na mnoga istraživačka pitanja.

Socijalna farmacija obuhvata istraživanja socijalnih faktora koji utiču na upotrebu lekova (kao što su ispitivanja stavova građana o određenoj bolesti, lekovima ili lečenju, ispitivanje verovanja, znanja o određenoj bolesti, saradljivosti pacijenata u terapiji bolesti i zastupljenosti faktora rizika) (15, 16). Primarna težnja istraživanja socijalne farmacije jeste da pokuša da pruži odgovor na pitanja koja su u vezi sa farmaceutskom praksom i upotrebom lekova. U mnogim zemljama socijalna farmacija je inkorporirana u mnogo širi termin farmaceutska praksa (16).

Istraživanja socijalne farmacije su u domenu PRO istraživanja. Subjektivna merenja zdravlja, kao što su merenje funkcionalnih sposobnosti, zdravstvenog statusa prijavljenog od strane pacijenata i kvaliteta života, jesu merenja koja se fokusiraju na uticaj bolesti i tretmana na život individue (17). Razumevanje socijalnih dimenzija povezanih sa lečenjem bolesti od velike je važnosti u pružanju farmaceutskih usluga (18).

Istraživanja PRO mogu da se sprovode i u farmaceutskoj praksi. Ovakva istraživanja su od velikog značaja za adekvatan pristup farmaceuta pacijentu budući da mogu da pruže informacije o stavovima pacijenata o bolesti i lečenju, adherenci pacijenata i HRQL pacijenta. Rezultati ovakvih istraživanja mogu da olakšaju rad farmaceutima i utiču na uključivanje pacijenata u zajedničko donošenje odluka o terapiji/lečenju u odnosu na preferencije pacijenata i njihovom zdravlju. Na primer, podaci o kvalitetu života pacijenata, mogu da pruže uvid o adekvatnosti pružanja zdravstvene zaštite i intervencija. Jedna od uloga farmaceuta jeste praćenje efekata tretmana na kvalitet života pacijenata u cilju poboljšanja saradljivosti pacijenata i njihovog zadovoljstva terapijom (17, 19). Stoga su ovakva istraživanja veoma značajna za unapređenje kako farmaceutske prakse tako i zdravlja pacijenata.

1.2. Faktorska analiza i psihometrijske karakteristike upitnika

1.2.1. Faktorska analiza

Jedan od alata za istraživanje PRO jesu upitnici. Da bi istraživanja PRO mogla da se prihvate kao relevantna, neophodno je da se u istraživanju PRO koriste upitnici koji su pouzdani i prethodno validirani. Metode koje služe za ispitivanje karakteristika upitnika jesu faktorska analiza i ispitivanja psihometrijskih karakteristika upitnika.

Faktorska analiza predstavlja jednu od najčešće upotrebljivanih multivarijantnih statističkih metoda za kreiranje i preispitivanje strukture upitnika koji su u domenu psihologije (20). Ova tehnika se primenjuje za testiranje upitnika koji ispituju psihopatologiju, strukturu ličnosti, stavove, bihevioralne stilove, kognitivne šeme, kvalitet života, znanja i druge oblasti od interesa kliničke psihologije (21). Faktorsku analizu je razvio Čarls Spirman (*Charles Spearman*) početkom dvadesetog veka (22).

Faktorska analiza se koristi da bi se otkrila veza među sastavnim delovima upitnika ili umanjio broj pitanja u upitniku. Faktorska analiza može da ispituje korelacije između pitanja u upitniku (eksploratorna faktorska analiza - EFA) ili uklapanje rezultata u hipotetički model upitnika (konfirmatorna faktorska analiza - CFA). Samim tim ova analiza ima veoma važnu ulogu u ispitivanju pouzdanosti i validaciji strukture upitnika (23).

Upitnici mogu da se sastoje od jednog ili više domena (nazivaju se još i latentne varijable ili faktori), sa ciljem da svi domeni budu usmereni ka jednoj celini upitnika i da mere tu celinu. Domeni predstavljaju tematske celine po kojima su pitanja grupisana. Domeni su nemerljive varijable. Na primer, domen „mentalno funkcionisanje“ ne može da se izmeri, međutim, merenjem varijabli koje čine taj domen (odgovori na pitanja kao što su: da li se osećate tužno, umorno, usamljeno i sl.) sam domen postaje merljiv. U odnosu na koncept domena, upitnici se dele na:

- opšte (upitnici koji sadrže domene koji mere opšte koncepte: fiziološko, funkcionalno, psihološko i socijalno stanje) i
- specifične (npr. upitnici koji sadrže domene koji mere specifičnije koncepte određene bolesti: bol, spavanje, pokretljivost).

U odnosu na broj domena u upitniku, upitnici se dele na:

- jednodimenzionalne (sadrže jedan domen) i
- multidimenzionalne (sadrže više domena) (23).

Na samom početku primene faktorske analize, vrši se eksploratorna analiza domena. Eksploratorna analiza je dobila naziv po tome što sam istraživač ne može da pretpostavi koliko upitnik ima domena i poddomena sve dok se ne izvrši ispitivanje karakteristika upitnika. Ova analiza može da se primeni u više situacija:

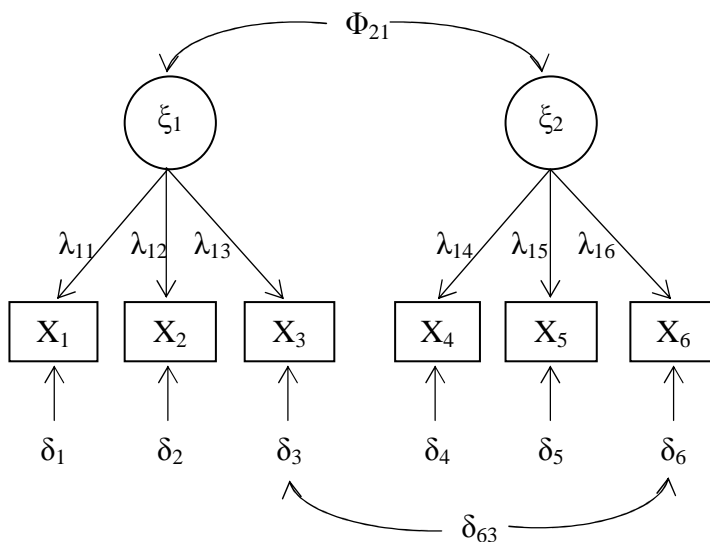
1. da istraži podatke, tj. da ispita koliko domena čini upitnik ispitujući odnose među pitanjima. Time eksploratorna analiza pruža mogućnost da se pitanja koja se mere grupišu i objasne pomoću manjeg broja domena (20, 23)
2. da umani broj pitanja (ili domena), odnosno eliminiše pitanja koja se loše uklapaju u model upitnika (20)
3. da potvrdi model upitnika, naročito u fazi dizajniranja upitnika (20).

Eksploratorna faktorska analiza je statistička tehnika koja ispituje korelacioni matriks. Na osnovu korelacija mogu da se prepoznaju pitanja koja međusobno imaju visoku korelaciju, i koja se na osnovu toga grupišu u jedan domen. Međutim, sa povećanjem broja pitanja, raste i broj korelacija (za n pitanja, broj korelacija iznosi $n(n-2)/2$). Mnogi upitnici sadrže veliki broj pitanja (npr. upitnik za ispitivanje kvaliteta života pacijenata sa osteoporozom i vertebralnim prelomima sadrži 41 pitanje, dakle 799 korelacija). Iz ovog razloga je korelacioni matriks primenjiv na upitnike sa manjim brojem pitanja. Za veće upitnike, primenjuje se analiza varijansi svakog pitanja. Ukoliko se za neko pitanje pokaže da se ne uklapa sa ostalim, ono se posmatra kao posebna latentna varijabla (domen). U tom slučaju model upitnika sadrži onoliko domena koliko ima pitanja. Ovakav model upitnika je „potpuni model“. Kod ovakvog modela se izračunava varijansa za svako pitanje (engl. *Eigenvalue*). *Eigenvalue* ukazuje na značaj svakog domena preko varijabilnosti i korelacije u posmatranom skupu pitanja. Na osnovu vrednosti *Eigenvalue* može da se odredi broj domena u upitniku primenom Kajzer-Gutman (*Kaiser-Guttman*) pravila ili „*Eigenvalue* veće od 1“. Naime, broj domena koji ima *Eigenvalue* veći od jedan, otkriva koliko domena zaista postoji u upitniku (20, 23).

Ukoliko je model upitnika već proveren, i ukoliko je njegova struktura već ispitana, konfirmatorna faktorska analiza ima prednost nad eksploratornom (23). Analiza CFA

ima za cilj da ispita da li struktura upitnika ostaje nepromenjena pri upotrebi upitnika u različitim populacijama. Stoga, CFA vrši ispitivanje hipotetičkog modela upitnika.

Na samom početku CFA potrebno je da se dizajnira „dijagram toka“ (engl. *Path Diagram*) upitnika. Dijagram toka je uprošćena verzija strukturalnog modeliranja jednačina (engl. *Structural Equation Modeling – SEM*) upitnika. U dijagramu toka krugovima se označavaju domeni, dok se pitanja (varijable) označavaju kvadratima (slika 2).



Slika 2. Dijagram toka konfirmatornog modela (24)

Na slici 2 posmatrane varijable (pitanja) označene su sa „x“, domeni (latentne varijable) sa „ξ“, *factor loading* sa „λ“, varijansa faktora ili kovarijanse sa „φ“ i greška varijanse ili kovarijanse sa „δ“. Smer strelica označava smer kauzalnog uticaja. Dvosmerne grane označavaju kovarijansu između dve varijable. Domeni „uzrokuju“ varijable. Ovakav model može da se objasni pomoću jednačina:

$$\begin{aligned}
 X_1 &= \lambda_{11}\xi_1 + \delta_1 & X_2 &= \lambda_{21}\xi_1 + \delta_2 & X_3 &= \lambda_{31}\xi_1 + \delta_3 \\
 X_4 &= \lambda_{42}\xi_2 + \delta_4 & X_5 &= \lambda_{52}\xi_2 + \delta_5 & X_6 &= \lambda_{62}\xi_2 + \delta_6
 \end{aligned}$$

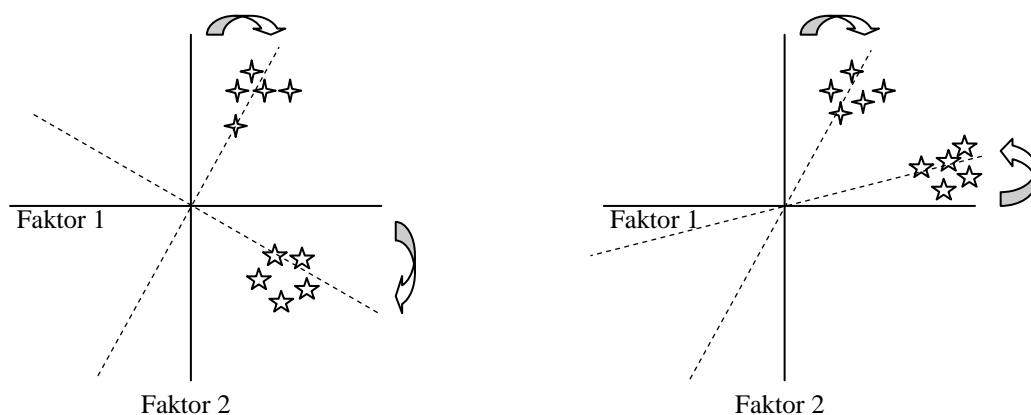
U jednačini modela *factor loading* predstavlja nagib prave i objašnjava koliki uticaj ima ξ na X. Još jedna jedinica koja se dosta koristi u objašnjavanju modela je *communality* koja predstavlja kvadratni koren vrednosti *factor loading*. *Communality* λ_{ij}^2 označava proporciju varijanse varijable „i“ koji određuje domen „j“. Veličina δ predstavlja grešku

za svako X . Budući da se δ odnosi samo na jednu varijablu, naziva se i jedinstveni faktor (engl. *Unique Factor*). Očekuje se da greška u merenju X_3 može da bude u korelaciji sa greškom merenja varijable X_6 , što je označeno kao δ_{63} (24).

Na slici 2 prikazan je multimenzionalni model. Svaka varijabla se nalazi u prostoru, te se konfirmatorni model objašnjava vektorskim veličinama.

Nakon detekcije domena, u nekim situacijama može biti teško da se interpretira model na osnovu *factor loading* vrednosti. Ukoliko se posmatra samo prvi model, moguće je da on predstavlja model sa najvećim varijansama varijabli i da većina varijabli ima visoke vrednosti *factor loading* ka najznačajnijem domenu, a niske vrednosti ka svim ostalim domenima. Prvi model predstavlja „nerotirani model“.

Kako bi se došlo do modela u kome su varijanse domena što niže, primenjuje se pristup analize osnovnih komponenti (*Principal Components Analysis – PCA*). Ova analiza obuhvata rotacije domena, čime se dolazi do redukcije dimenzionalnosti i otkrivanja najpogodnijeg modela sa manjim brojem domena (25). Rotacija domena omogućuje promenu odnosa *factor loading* vrednosti čime se olakšava interpretacija modela (26). Postoji više vrsta rotacija: *varimax*, *quartimax*, *equamax*, *promax*, i *direct oblimin*. *Varimax*, *quartimax*, *equamax* rotacije imaju ortogonalnu rotaciju, a *promax* i *direct oblimin* iskošenu (*oblique*)(26). Rotacije najbolje mogu da se objasne pomoću grafika (slika 3) na kojima su domeni prikazani u vidu x i y ose, dok su vrednosti *factor loading* varijabli prikazane kao zvezde. Na slici su prikazani primeri ortogonalne i iskošene rotacije.



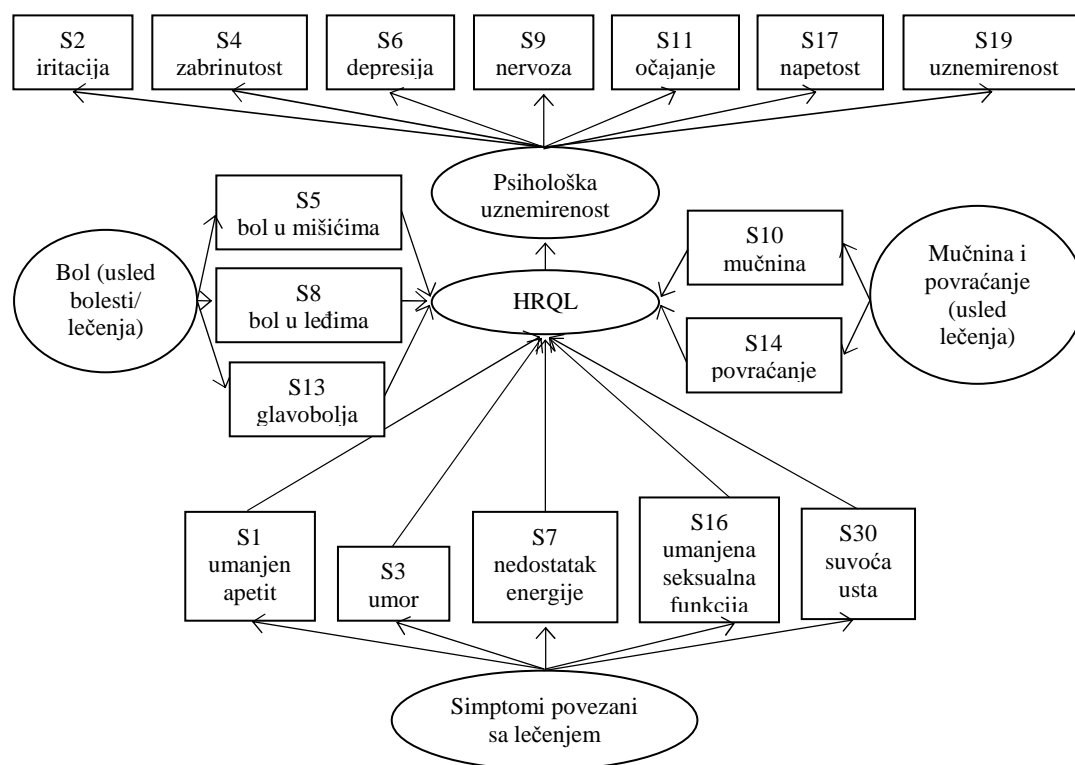
Slika 3. Grafički prikaz rotacije faktora (domena): ortogonalne (levo) i iskošene (desno) (26)

Cilj rotacije je da izoluje pitanja po domenima i da domeni budu što udaljeniji jedni od drugih. Najjednostavnija rotacija je ortogonalna, koja polazi od pretpostavke da pitanja nisu u međusobnoj korelaciji. U ortogonalnoj rotaciji domeni su pod pravim uglom, za razliku od iskošene koja dozvoljava da domeni budu pod uglom manjim od 90°. Na ovaj način je iskošena rotacija pod manjim "pritiskom", dozvoljena je korelacija među domenima, a samim tim je i bliža realnim uslovima.

Često korišćena rotacija u studijama je *varimax* koja ima za cilj da maksimizira varijanse kvadrirane *factor loading* vrednosti u svakom od pitanja i time minimizira broj visokih vrednosti *factor loading* između pitanja. *Varimax* rotacija pripada grupi ortogonalnih rotacija. Najčešće korišćena iskošena rotacija je *promax*. Ova varijacija se zasniva na *varimax* rotaciji s tim što dozvoljava da model bude „opušteniji“ time što ne polazi od pretpostavke da pitanja moraju da budu u korelaciji. Na ovaj način rotacija rezultira jednostavnijom strukturom po pitanju uticaja varijabli na domene (23).

Nakon izvršene rotacije dobijaju se rezultati u vidu matriksa otiska (*engl. Pattern Matrix*), matriksa strukture (*engl. Structure matrix*) i matriksa korelacije komponenti (*engl. Component Correlation Matrix*). *Pattern matrix* prikazuje *pattern loadings* (regresione koeficijente pitanja prema svakom domenu). *Structure matrix* prikazuje *structure loadings* (korelacije među pitanjima i domenima). *Component correlation matrix* prikazuje korelacije između ekstrahovanih domena i važan je za izbor ortogonalne ili iskošene rotacije. Pri tumačenju rezultata treba posmatrati rezultate koje pruža *pattern matrix* (26).

Analiza CFA je složenija od eksploratorne. Ova analiza predstavlja jednu od metoda SEM. Analiza SEM ima za cilj da već određeni model testira ili da potvrdi koliko se „dobro“ pitanja i domeni uklapaju u pretpostavljenu strukturu (hipotezu modela) (23). Modeli koji se testiraju su složeniji u odnosu na dijagram toka prikazanog na slici 2. Ovakvi modeli objašnjavaju kauzalne (egzogene) i indikatorske (endogene) varijable (pitanja). Kauzalne varijable su strelicom usmerene ka varijablama koje predstavljaju posledice samog tog indikatora (na slici 4 kauzalna varijabla je „psihološka uznemirenost pacijenta“). Indikatorske varijable mere kauzalne varijable i ka njima su usmerene strelice (na slici 4 su to na primer „depresija“, „zabrinutost“, „nervoza“ itd.).



Slika 4. Primer SEM modela upitnika *Rotterdam Symptom Checklist* (23)

Pre samog testiranja modela neophodno je dizajnirati model koji će jasno razgraničiti razlike između indikatorskih i kauzalnih varijabli. U suprotnom, zaključci izvedeni na osnovu rezultata analiza mogu da budu pogrešni.

Kada se model kreira, potrebno je ispitati kakav je novi model, koliko se podudara sa nultom hipotezom H_0 (da korelacija između domena ne postoji) i kako se kvantifikuje matriks kovarijanse. Postoje dve grupe parametara za ispitivanje modela: apsolutni i inkrementalni (nazivaju se još i komparativni) indeksi uklapanja (27, 28). Apsolutni parametri uklapanja objašnjavaju kakva su uklapanja podataka u dobijeni model i koji od modela ima najbolje uklapanje pitanja (koliko dobro model predstavlja podatke prikupljene upitnikom). Za razliku od njih, komparativne mere porede targetovani model sa restriktivnijim, osnovnim modelom. Osnovnom (nultom) modelu je dozvoljeno da parametri imaju varijanse, ali da korelacija između njih ne postoji (28).

Grupi apsolutnih indeksa uklapanja pripadaju: *Chi*-kvadrat, *Root Mean Square Error of Approximation* (RMSEA), *Goodness-of-fit Statistic* (GFI), *Adjusted Goodness-of-fit Statistic* (AGFI), *Root Mean Square Residual* (RMR), *Standardised Root Mean Square Residual* (SRMR) i *Hoelter's Critical N Index* (CN).

Chi-kvadrat test testira uklapanje podataka strukturnom analizom kovarijanse procenjujući uklapanje uzoraka i matriksa kovarijanse. Budući da se očekuje da razlika između uzoraka i matriksa kovarijanse ne postoji, očekuju se niske vrednosti *chi*-kvadrat testa (28). Ograničenje primene *chi*-kvadrat testa, koje može da dovede do pogrešnih zaključaka, jeste to što ovaj test zavisi od veličine uzorka. Ukoliko je uzorak manji, standardna greška je velika, što dovodi do težeg dokazivanja statistički značajne razlike između modela i hipoteze (20). Kada je uzorak suviše veliki ($N > 500$), čak i manje razlike između ispitivanog modela i hipoteze mogu da budu značajne (20, 21). U suviše velikom uzorku može biti otkriveno previše domena. U suviše malom uzorku ($N < 100$), test može da ukazuje na previše malo domena budući da postoji mala moć detekcije (21). *Chi*-kvadrat test zavisi i od distribucije varijabli i izbačenih varijabli iz modela. Iz navedenih razloga, nije poželjno oslanjanje samo na vrednost jednog parametra uklapanja, već se ispituju i drugi parametri uklapanja (29). Viton (*Wheaton*) i autori su dali preporuku za eliminaciju uticaja veličine uzorka na vrednosti *chi*-kvadrata time što su uveli korektivni faktor stepen slobode (χ^2/df). Ova vrednost predstavlja relativni/normirani *chi*-kvadrat (27).

Indeks RMSEA uzima u obzir grešku aproksimacije u populaciji i preciznost uklapanja. Za razliku od *chi*-kvadrata koji predstavlja centralni parametar (testira nultu hipotezu), RMSEA pripada grupi necentralizovanih parametara, odnosno testira alternativnu hipotezu. Ovaj parametar favorizuje modele sa manjim brojem parametara (domena). Formula za izračunavanje indeksa RMSEA uzima u obzir *chi*-kvadrat, stepene slobode modela i veličinu uzorka (30):

$$RMSEA = \sqrt{(\chi^2 - df) / [df (N - 1)]}$$

Ukoliko je vrednost stepena slobode veća od *chi*-kvadrata, RMSEA indeks je jednak nuli. Kazna kompleksnosti modela se ogleda u odnosu *chi*-kvadrata i stepena slobode. Preciznost RMSEA indeksa može da se proceni intervalom pouzdanosti, koji se uobičajeno prikazuje pri izračunavanju ovog indeksa (30). Granične vrednosti RMSEA veće od 0,01 opisuju model kao odličan; veće od 0,05 kao dobar; veće od 0,08 kao prihvatljiv, dok vrednosti veće od 0,1 ukazuju na model koji ima nedovoljno dobro uklapanje pitanja u sam upitnik.

Kako GFI i AGFI zavise od veličine uzorka, preporuka je da se ovi indeksi uklapanja ne tumače pri ocenjivanju modela (30).

Kvadratni koren srednjih vrednosti kvadrata rezidua – RMR opisuje razliku između posmatrane kovarijanse i kovarijanse modela. SRMR je korigovani indeks brojem ishoda (31):

$$SRMR = \sqrt{\sum_j \sum_{kr} r_{jk}^2 / e}$$

$$r_{jk} = (s_{jk} / \sqrt{s_{jj}} \sqrt{s_{kk}}) - (\hat{\sigma}_{jk} / \sqrt{\hat{\sigma}_{jj}} \sqrt{\hat{\sigma}_{kk}})$$

$$e = p(p+1) / 2$$

U formulama simboli označavaju: p - broj varijabli; r - rezidual u korelacionom matriksu; s_{ij} – kovarijansu uzorka, $\hat{\sigma}_{ij}$ – kovarijansu modela koji se procenjuje. Nulte vrednosti SRMR označavaju savršeni model (slučaj u kom se kovarijanse ne razlikuju). Ukoliko su vrednosti indeksa SRMR manje od 0,08, model može da se prihvati (30, 31).

Hoelter's Critical N indeks se izračunava kod modela koji imaju više od 200 podataka i kada je pokazano da je *chi*-kvadrat značajan. Pri izračunavanju ovog indeksa razmatra se i vrednost *chi*-kvadrata:

$$CN = [(N-1) \chi^2_{(crit)} / \chi^2] + 1$$

Vrednost χ^2 predstavlja *chi*-kvadrat modela, dok je $\chi^2_{(crit)}$ kritična vrednost *chi*-kvadrata. Kako ovaj indeks zavisi od vrednosti *chi*-kvadrata i veličine uzorka, koji treba da bude u rasponu od 75 do 200, ovaj parametar se ne koristi često u studijama.

Inkrementalni *fit*-indeksi su slični r^2 u multiploj regresiji. Oni imaju za cilj da kvantifikuju stepen uklapanja u model, za razliku od, na primer, *chi*-kvadrata koji testira nultu hipotezu. Oni kvantifikuju stepen varijanse ili kovarijanse modela. Slično kao i r^2 , najgori model će imati vrednost fit indeksa blizak nuli, za razliku od najboljeg modela, koji ima vrednosti bliske jedinici. Ovoj grupi indeksa pripadaju: *Bentler-Bonett Index* ili *Normed Fit Index* (NFI), *Tucker Lewis Index* ili *Non-normed Fit Index* (TLI ili NNFI), *Bollen's incremental fit index* (IFI), *Bentler's Comparative Fit Index* (CFI), *Akaike Information Criterion* (AIC), *Bayesian Information Criterion* (BIC) i *Sample Size Adjusted Bayesian Information Criterion* (SABIC).

Indeks mere uklapanja podataka u model, NFI, pojavio se 1980. godine pod nazivom *Bentler-Bonett Index*. Formula za izračunavanje NFI indeksa je vrlo jednostavna i obuhvata razliku *chi*-kvadrata nultog modela (hipoteze) i posmatranog modela:

$$NFI = (\chi^2_{(nultog\ modela)} - \chi^2_{(posmatranog\ modela)}) / \chi^2_{(nultog\ modela)}$$

Budući da na ovaj indeks utiče veličina uzorka (isto kao i na *chi*-kvadrat), njegova upotreba nije preporučljiva.

Indeks koji prevazilazi probleme koje ima NFI indeks je *Tucker Lewis Index* u kom je *chi*-kvadrat korigovan stepenom slobode:

$$TLI = (\chi^2_{(nultog\ modela)} / df - \chi^2_{(posmatranog\ modela)} / df) / (\chi^2_{(nultog\ modela)} / df)$$

Da bi model bio prihvatljiv potrebno je da vrednost TLI bude viša od 0,9, dok je za odličan model potrebno da TLI vrednost bude viša od 0,95.

Još jedan indeks koji predstavlja modifikaciju NFI indeksa je *Bollen's incremental fit index* (IFI), koji je takođe relativno neosetljiv na veličinu uzorka:

$$IFI = (\chi^2_{(nultog\ modela)} - \chi^2_{(posmatranog\ modela)}) / (\chi^2_{(nultog\ modela)} - df_{(posmatranog\ modela)})$$

Bentler's Comparative Fit Index je necentralizovani parametar koji umesto *chi*-kvadrata u jednačinu uvodi razliku *chi*-kvadrata i stepena slobode:

$$CFI = (d_{(nultog\ modela)} - d_{(posmatranog\ modela)}) / d_{(nultog\ modela)}; \text{ gde je } d = \chi^2 - df.$$

Da bi model bio prihvatljiv potrebno je da vrednost CFI bude viša od 0,9, dok je za odličan model potrebno da CFI vrednost bude viša od 0,95.

Akaike Information Criterion se koristi kada se procenjuju dva modela. AIC posmatra funkciju verovatnoće modela (*Likelihood Function* - L) i broj procenjenih slobodnih parametara u modelu (r):

$$AIC = -2\log L + 2r$$

Kada se posmatra set potencijalnih modela, najpogodniji model ima najnižu vrednost AIC. Drugi deo zbira (2r) je komponenta „kazne“ modela i predstavlja meru kompleksnosti modela ili kompenzaciju za u slučaju nedostatka uklapanja podataka u model kada se koristi funkcija verovatnoće modela (32). AIC se zasniva na teoriji informacija Kulbak Lajbera (*Kullback–Leibler*). Naime, izračunavanjem koliko se

informacija gubi ukoliko se prihvati jedan model (izračunavanjem *Kullback–Leibler* divergence), nudi se mogućnost odabira modela sa najmanjim gubitkom.

Bayesian Information Criterion određuje se na sličan način kao AIC. Za razliku od procene modela na osnovu AIC indeksa u kom „kazna“ modela ima fiksni umnožak 2, kod izračunavanja BIC indeksa, „kazna“ modela se povećava sa povećanjem broja podataka:

$$\text{BIC} = -2\log L + \ln n$$

Veličina uzorka može da se prilagodi u odnosu na broj uzoraka, kada se n izražava kao $n^* = (n+2)/24$. Ubacivanjem vrednost n^* u formulu dobija se SABIC indeks. Vrednost indeksa SABIC vrednosti je samim tim, za razliku od BIC vrednosti, prilagodljiva razlici u broju uzorka (30).

Sami istraživači mogu da donesu odluku o izboru indeksa uklapanja. U svakom slučaju, poželjno je izabrati bar dva indeksa uklapanja kako bi se izbegli nedostaci svakog od navedenih indeksa.

1.2.2. Psihometrijsko testiranje upitnika

Određene vrste parametara koji mogu lako da se izmere, mogu da ukažu na karakteristike ishoda ili da opišu ishode. Međutim, postoje ishodi koji se teško mere (npr. kvalitet života pacijenata, stepen uznemirenosti pacijenata, jačina bola, adherenca pacijenata i sl.). Za ovakva istraživanja poželjno je koristiti upitnike koje pacijenti sami popunjavaju, odnosno upitnike koji mere ishode koje pacijenti sami prijavljuju (PRO).

U istraživanjima koja se sprovode uz pomoć instrumenata kao što su upitnici, prvo pitanje koje se postavlja je da li upitnik meri ono što treba da meri? Upitnici treba da omoguće da pri merenjima, više istraživača interpretira rezultate što približnije, kao i da se nakon više merenja ponovo dobiju slični rezultati.

Upitnici čije su metričke osobine proverene i kod kojih je pokazano da finalni rezultati odražavaju realno stanje, mogu da se okarakterišu kao „standardizovani“. Upitnik treba da zadovolji sledeće zahteve: da bude validan, pouzdan, sposoban i dovoljno osetljiv da detektuje promene kod samih pacijenata, i ponovljiv (njegovi rezultati su ponovljivi na istoj populaciji ispitanika u periodu kada ne dolazi do promene u zdravstvenom stanju

ispitanika). Minimalni zahtevi za upotrebu upitnika jesu validnost i pouzdanost. Rezultati istraživanja, dobijeni korišćenjem standardizovanih upitnika, mogu da se prihvate kao relevantni i pouzdani.

U naučnoj literaturi postoji veliki broj standardizovanih opštih i specifičnih upitnika, ali je većina njih kreirana na engleskom jeziku. Stoga je na samom početku pripreme istraživanja potrebno da se prevod upitnika prilagodi jeziku na kojem se sprovodi istraživanje i populaciji ispitanika. Postoji više publikovanih smernica za prevođenje i kulturološku adaptaciju upitnika (33-39). Jedna od smernica koja se često koristi je smernica Međunarodnog društva za farmakoekonomiju i istraživanje ishoda (engl. *International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research – ISPOR*). Prema ISPOR smernicama postupak prevođenja i adaptacije upitnika sprovodi se u nekoliko koraka: priprema (definisane koncepta istraživanja i dobijanje licence za korišćenje upitnika), prevođenje „unapred“ (dva nezavisna prevoda sa matičnog jezika upitnika na jezik na kojem se sprovodi istraživanje), usaglašavanje prevedenih verzija i originalne verzije, prevođenje „unazad“ (sa jezika na kojem se sprovodi istraživanje na matični jezik upitnika), harmonizacija svih prevedenih verzija, kognitivno ispitivanje (testiranje upitnika na populaciji do 10 ispitanika u cilju provere interpretacije, jasnoće i razumevanja pitanja), unošenje ispravki, kontrolno čitanje upitnika i pisanje završnog izveštaja (33). Ostale publikovane smernice predstavljaju varijacije ISPOR smernica, i razlikuju se u broju i tipu prevodilaca (u koracima prevođenja „unapred“ i „unazad“), kao i u broju potrebnih ispitanika za proces kulturološke adaptacije upitnika (40).

Pouzdanost (engl. *Reliability*) i validnost upitnika su međusobno povezane veličine. Pouzdanost je u pozitivnom odnosu sa validnošću – sa povećanjem pouzdanosti upitnika, povećava se i njegova validnost. Objašnjenje validnosti i pouzdanosti je povezano sa posmatranjem varijanse rezultata. Ukupna varijansa rezultata objašnjava se kao zbir kvadrata prave varijanse uzorka i greške same varijanse:

$$\sigma^2_{\text{ukupna}} = \sigma^2_{\text{uzorka}} + \sigma^2_{\text{greške}}$$

Pouzdanost predstavlja stepen do kog je određeni upitnik slobodan od greške merenja i predstavlja odnos varijanse uzorka i ukupne varijanse (41). Pouzdanost se objašnjava pomoću formule:

$$\text{Pouzdanost} = (\sigma^2_{\text{uzorka}} + \sigma^2_{\text{greške}}) / \sigma^2_{\text{ukupna}}$$

Validnost upitnika, za razliku od pouzdanosti, ne uzima u razmatranje varijaciju greške:

$$\text{Validnost} = \sigma^2_{\text{uzorka}} / \sigma^2_{\text{ukupna}}$$

Razmatranje pouzdanosti upitnika uključuje određivanje da li se upitnikom mogu dobiti konzistentni i ponovljivi rezultati.

Konzistentnost rezultata se procenjuje ako se posmatra da li sva pitanja u upitniku mere isti koncept. Interna konzistentnost upitnika je mera povezanosti između pitanja koja čine upitnik. Za izražavanje interne konzistencije koristi se *Cronbach* alfa koeficijent (α_{cronbach}). Ova veličina se, takođe, objašnjava tako što se posmatraju varijanse skora i svakog pitanja, pa iz tog razloga predstavlja jednu formu određivanja pouzdanosti. *Cronbach* alfa je u funkciji korelacije između pitanja i broja pitanja u upitniku (23).

$$\alpha_{\text{cronbach}} = (m / m-1) [1 - (\sum \sigma(x_i) / \sigma(S))]$$

m - broj pitanja u upitniku; $\sigma(x_i)$ – varijansa i-tog pitanja iz upitnika; $\sigma(S)$ – ukupna varijansa upitnika.

U slučaju da ne postoji korelacija između pitanja, ukupna varijansa će biti jednaka sumi varijansi svakog pojedinačnog pitanja, tako da će α_{cronbach} imati vrednost 0. Nasuprot tome, vrednost $\alpha_{\text{cronbach}}=1$ označava da su sva pitanja u korelaciji. Vrednosti α_{cronbach} iznad 0,7 su prihvatljive, preko 0,8 označavaju dobru konzistentnost, a preko 0,9 odličnu konzistentnost upitnika (23).

Pouzdanost upitnika može da se opiše i pomoću ponovljivosti rezultata i stabilnosti merenja. Ponovljivost rezultata se zasniva na analizi korelacija između ponovljenih merenja koja mogu da se izvrše: posle određenog vremena (pouzdanost testiranja-retestiranja) od strane dva ispitanika (pouzdanost između ocenjivača) ili upotrebom više sličnih upitnika (pouzdanost ekvivalentnih formi) (23). Kod ponovljivosti se očekuje da rezultat meren nekoliko puta u periodu kada se ne menja zdravstveno stanje pacijenta, ostane isti tokom tog perioda. Ponovljivost može da se proceni izračunavanjem međuklasnog korelacionog koeficijenta (engl. *Intraclass Correlation Coefficient* - ICC) ili *Cohen's kappa* (κ) koeficijenta.

Jačina veze između rezultata pri ispitivanju pouzdanosti testiranja-retestiranja, najčešće se vrši izračunavanjem ICC. Koeficijent ICC se koristi za procenu pouzdanosti

kontinuiranih varijabli i zasniva se na proceni varijanse u odgovorima nakon određenog vremena:

$$ICC = \sigma^2_{pacijenata} / (\sigma^2_{pacijenata} + \sigma^2_{ponavljanja} + \sigma^2_{greške})$$

Koeficijent ICC se izračunava na osnovu tabele slične tabeli varijansi koja se razmatra u analizi varijansi (ANOVA) (23). Varijansa „ $\sigma^2_{pacijenata}$ “ predstavlja varijansu između odgovora više pacijenata, varijansa „ $\sigma^2_{ponavljanja}$ “ između odgovora jednog pacijenta nakon dva merenja i varijansa „ $\sigma^2_{greške}$ “ varijansu greške. Preporučena granična vrednost je $ICC > 0,7$.

Cohen's kappa koeficijent se koristi kada se posmatraju binarni podaci. Zasniva se na proceni verovatnoće relativnog podudaranja u odgovorima između dva ocenjivača i hipotetičke verovatnoće podudaranja (42):

$$\kappa = (p - p_e) / (1 - p_e)$$

U jednačini p predstavlja verovatnoću relativnog podudaranja, dok je p_e hipotetička verovatnoća. Obe verovatnoće se izračunavaju na osnovu broja pozitivnih i negativnih odgovora datih od strane dva ocenjivača (43). Vrednost $\kappa > 0,61$ odražava dobro podudaranje, dok vrednost $\kappa > 0,81$ odražava visoko podudaranje podataka.

Pouzdanost ekvivalentnih formi razmatra podudaranje rezultata dobijenih korišćenjem dva upitnika koja su dizajnirana da mere isti koncept. Pouzdanost ekvivalentnih formi ispituje se izračunavanjem korelacije između rezultata.

Karakteristike ponovljivosti su senzitivnost i sposobnost upitnika da detektuje promene (engl. *Responsiveness*). Senzitivnost upitnika predstavlja sposobnost upitnika da otkrije razlike između više grupa ispitanika različitog zdravstvenog stanja. Sposobnost upitnika da detektuje promene jeste sposobnost upitnika da otkrije razlike u odgovorima unutar jedne grupe ispitanika usled promena u zdravstvenom stanju. Specifični upitnici bi trebalo da pokažu visoku senzitivnost i sposobnost upitnika da detektuje promene.

Sve do kraja 70-tih godina prošlog veka, u literaturi su se pojavljivala tri tipa validnosti upitnika: validnost sadržaja (engl. *Content Validity*), kriterijumska validnost (engl. *Criterion Validity*) i validnost strukture (engl. *Construct Validity*) (44). Validnost sadržaja objašnjava do koje su mere pitanja osetljiva i odražavaju domen kojem pripadaju. Podvrsta validnosti sadržaja je pregledna validnost (engl. *Face Validity*).

Kriterijumska validnost razmatra da li je upitnik empirijski povezan sa eksternim kriterijumima (na primer sa drugim upitnicima). Kriterijumska validnost deli se na konkurentnu validnost (engl. *Concurrent Validity*) i prediktivnu validnost (engl. *Predictive Validity*). Validnost strukture ispituje teoretsku povezanost među pitanjima i između svakog pitanja i upitnika u celini (23). U literaturi se navode konvergentna (engl. *Convergent Validity*) i diskriminativna validnost (engl. *Discriminant Validity*) kao podgrupe validnosti strukture (13, 45).

Validnost sadržaja odražava da li upitnik sadrži pitanja, a time i domene od interesa. Što je bolja validnost sadržaja, postoji veća verovatnoća za donošenje pravilnih zaključaka na osnovu rezultata upitnika kada su upitnici popunjavani pod različitim uslovima i u različitim situacijama (44). Validacija sadržaja zahteva kritičko razmatranje osnovne strukture upitnika, pregled procedura koje su korišćene tokom kreiranja upitnika, kao i razmatranje primenljivosti/zanimljivosti teme koja se istražuje. Da bi se garantovala validnost sadržaja, procesi dizajniranja i razvoja instrumenta treba da prate rigorozne procedure. Procena validnosti sadržaja vrši se tokom dizajniranja upitnika (23).

Pregledna validnost zahteva proveru pitanja, odnosno da li pitanja jasno i nedvosmisleno ispituju definisanu temu upitnika. Za razliku od validnosti sadržaja, pregledna validnost obuhvata kritičko razmatranje upitnika nakon završenog procesa dizajniranja upitnika. I pregledna validnost i validnost sadržaja zahtevaju da više osoba kritički razmatra pitanja koja čine upitnik. Poželjno je da u ovaj proces budu uključeni istraživači, kliničari i pacijenti kojima je upitnik namenjen. Takođe, veoma je važno da se prilikom prijavljivanja pregledne validnosti ili validnosti sadržaja opiše postupak razmatranja i navedu osobe koje su učestvovala u pregledanju upitnika (23).

Kriterijumska validnost ispituje koliko se rezultati ispitivanja podudaraju sa pravim rezultatima upitnika, ili sa drugim postavljenim standardima za koje se smatra da odražavaju prave rezultate (npr. podudaranje rezultata istraživanja sa prethodno obavljenim validiranim merenjima ili sa kriterijumima koje su definisali drugi istraživači).

Konkurentna validnost zahteva poređenje rezultata istraživanja sa postavljenim standardima. Komparacija rezultata može da se izvrši sa sličnim upitnikom (koji meri isti koncept) koji služi kao standard. Ova vrsta validnosti može da se koristi i kada se

smatra da je opravdano da se postojeći upitnik skрати tako da sadrži manji broj pitanja. U slučajevima da ne postoji adekvatan standard za poređenje, kao standard mogu da posluže rezultati istraživanja dobijeni pomoću druge tehnike merenja istog koncepta (npr. sprovođenjem intervjua sa pacijentima) ili se sprovodi kontrolna studija u kojoj će se rezultati interventne grupe porediti sa rezultatima kontrolne grupe (takozvana validacija poznatih grupa - engl. *Known-groups Validation*). Ukoliko je slaganje rezultata istraživanja prema standardu zadovoljavajuće, konkurentna validnost je visoka. Ukoliko je podudaranje nisko, to ukazuje da upitnik nije adekvatan za merenje određenog koncepta (23). Step en slaganja u merenju se određuje korelacijom između rezultata dva upitnika koja mere isti koncept.

Prediktivna validnost vrši poređenje rezultata istraživanja sa budućim ishodima. Prediktivna validnost se naziva „prediktivna“ zato što se od upitnika očekuje da predvidi buduće zdravstveno stanje, buduće ishode ili rezultate istraživanja u budućnosti. Za buduće zdravstveno stanje polazi se od pretpostavke da će ono biti bolje u odnosu na sadašnje, na osnovu čega se formira kriterijum za poređenje rezultata (23).

Validnost strukture ispituje do koje mere upitnik meri koncept za koji se smatra da treba da meri. Validnost strukture obuhvata ispitivanje:

1. dimenzionalnosti upitnika – ispituje da li su pitanja koja pripadaju jednom domenu u relaciji sa tim domenom. Na osnovu relacije se procenjuje da li u upitniku postoji još domena, čime se opisuje dimenzionalnost upitnika.
2. homogenost upitnika – da li pitanja iz jednog domena podjednako odražavaju taj domen
3. preklapanje domena – ispituje da li su pitanja u većoj korelaciji sa domenom kome pripadaju u odnosu na korelaciju sa drugim domenima (23).

Konvergentna validnost ispituje da li su domeni upitnika, za koje se u teoriji smatra da mogu biti u vezi, u međusobnoj korelaciji. Ukoliko se dokaže da su dva domena u korelaciji i da mere sličan koncept, može se izvršiti spajanje tih domena u jedan.

Diskriminativna validnost (u literaturi se navodi i kao divergentna validnost) prepoznaje koji domeni ne bi trebalo da budu u korelaciji. Problem koji je prepoznat kod diskriminativne validnosti je moguće postojanje trećeg faktora. Na primer, dva domena

pokazuju određenu korelaciju, ali ta korelacija (tzv. lažna korelacija) zapravo može da bude uzrokovana nekim trećim, neprepoznatim faktorom koji povezuje ova dva domena. Diskriminativna validnost se uobičajeno radi u paru sa konvergentnom validnošću. Najčešća tehnika za proveru ove dve vrste validnosti je *multitrait-multimethod* analiza (23).

1.3. Osteoporoza i troškovi lečenja

Bolest osteoporoza sve više okupira pažnju stručne i opšte javnosti budući da pored kliničkih ima socioekonomske posledice time što dovodi do fizičkih, psiholoških i finansijskih posledica značajno pogađa pojedince, članove njihovih porodica i društva (46).

Osteoporoza je sistemska bolest skeleta koja se karakteriše smanjenom gustinom kosti i poremećajem mikroarhitekture tkiva kosti što dovodi do povećane fragilnosti (krтости, lomljivosti) kosti (47-51). Koštanu snagu čine mineralna koštana gustina i kvalitet kosti koji se odražavaju kroz: mikroarhitekturu kosti (trabekularni volumen kosti i veze, kortikalna debljina i poroznost), mineralnu masu/mineralno koštanu gustinu (grami minerala po površini ili gustini kosti koji utiču na veličinu i geometriju kosti) i osobine koštanog tkiva (mineralizacija, struktura i međusobne veze kolagenih vlakana, mikroostećenja) (49, 52). Postoji pogrešna interpretacija da osteoporoza uvek dovodi do gubitka koštanog tkiva. Do gubitka koštanog tkiva normalno dolazi tokom procesa starenja. Ukoliko ne dođe do stvaranja maksimalne koštane gustine tokom perioda detinjstva i adolescencije, u kasnijem životnom dobu može doći do razvoja osteoporoze i bez ubrzanog smanjenja koštane mase (46). Promene oblika i veličine skeleta završavaju se zatvaranjem epifiza dugih kostiju pri kraju perioda puberteta. Nakon toga potrebno je još 5 do 10 godina da bi se postigao maksimum koštane gustine, što je period pri kraju puberteta i početkom dvadesetih godina starosti (53).

Trenutno ne postoji način za precizno merenje koštane snage (54). Jedino što može da se izmeri je mineralna koštana gustina (engl. *Bone Mineral Density* - BMD) (49) na osnovu koje je Svetska zdravstvena organizacija (SZO) postavila kriterijum procene osteoporoze. Prema ovom kriterijumu osteoporoza se definiše kao smanjenje mineralne

koštane gustine za više od 2,5SD (T-skor < -2,5SD) u području kičme, vrata femura (butne kosti) ili kuka, u odnosu na prosečnu vrednost mlade, zdrave, ženske populacije bele rase, u slučaju da nije prisutna nijedna fraktura (19, 53, 54). Osteoporoza se definiše i prisustvom preloma kuka ili kičme koje nastaju spontano ili pri maloj traumi (53). Kriterijum SZO osteodenzitometrijske definicije osteoporoze ima široku primenu u dijagnostici osteoporoze jer se smatra da BMD odražava oko 70% koštane snage (52).

Široko primenjivana, validirana tehnika za merenje BMD je apsorpciometrija rendgenskih zraka dvostruke energije (*Dual Energy X-ray Absorptiometry – DXA*) (19). Postoje i druge metode za merenje, ali je ovo jedini metod koji preporučuju SZO i Američko udruženje kliničkih endokrinologa. Merenje mineralne gustine kostiju DXA metodom na kuku, vratu femura ili celom lumbalnom delu kičme pruža relevantne podatke za postavljanje dijagnoze kao i za sprovođenje kliničkih i farmakoekonomskih istraživanja. Pri prvom merenju BMD, preporučuje se merenje gustine na oba regiona, kuku i lumbalnoj kičmi. Merenja na drugim mestima skeleta bez jednog od gore navedenih područja nisu validirana, a samim tim ni preporučljiva. Merenje BMD na petnoj kosti može se koristiti samo kao skrining metoda (53).

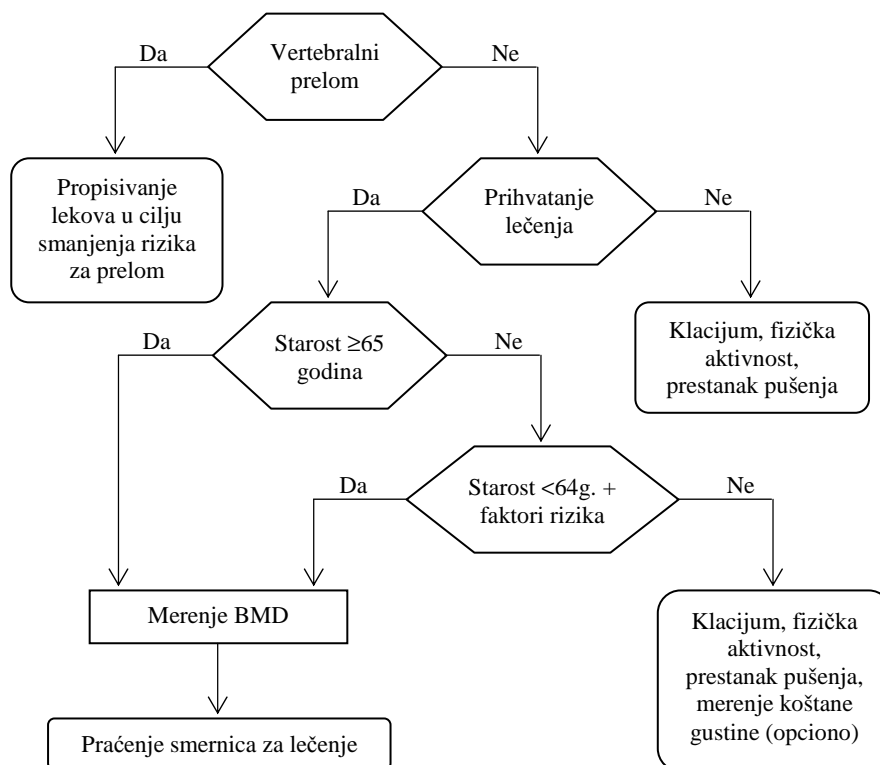
Rezultati merenja BMD mogu da se izraze kao odstupanje od srednje vrednosti mineralne koštane gustine mladih i zdravih osoba, izraženo brojem standardnih devijacija (T-skor) (53, 54). Referentna vrednost T-skora koju preporučuju Internacionalna fondacija za osteoporozu i Internacionalno društvo kliničke denzitometrije odnosi se na raspon vrednosti merenja BMD na vratu femura žena starosti od 20 do 29 godina (55). Odstupanje može da se izrazi i prema srednjoj vrednosti mineralne koštane gustine zdravih osoba istih godina (Z-skor) (53), što je parametar kojim se procenjuje BMD kod dece.

Godine starosti i BMD su najjači prediktori preloma kuka. Ova dva faktora su relativno nezavisna tako da apsolutne vrednosti BMD imaju različitu značajnost u različitim godinama života. Prednost upotrebe srednje vrednosti BMD mladih, zdravih osoba kao referentne vrednosti ogleda se u eksponencionalnom rastu prevalence osteoporoze i broja fraktura starenjem. Kako Z-skor uzima za referentnu vrednost srednju vrednost BMD zdravih osoba istih godina kao i osoba na kojima se vrši merenje, prevalenca osteoporoze i broj fraktura bivaju zanemareni. Iz ovog razloga je T-skor mnogo pouzdaniji. Sa druge strane, T-skor potcenjuje važnost godina koje doprinose

frakturinom riziku (iako mogu da imaju istu vrednost T-skora, značaj T-skora razlikuje se kod žena starosti 50 i 70 godina) (56). Iz ovog razloga pored T-skora treba razmotriti i druge faktore rizika za osteoporozu i osteoporotične prelome.

Rendgenski snimci mogu da detektuju smanjenje koštane gustine jedino kada je gubitak minerala veći od 30%. Iz ovog razloga rendgenski snimci imaju ograničenu vrednost u postavljanju dijagnoze osteoporoze. Međutim, rendgenski snimci se dosta koriste u proceni vertebralnih fraktura i deformiteta kosti (54). Metoda DXA takođe može da se koristi za lateralnu vizuelizaciju regiona T4 do L4 u cilju detekcije preloma (visinskog sniženja) kičmenih pršljenova (engl. *Vertebral Fracture Assessment* - VFA) (57).

Internacionalna fondacija za osteoporozu i Američke službe za prevenciju predlažu da sve žene bele rase starosti 65 godina i više, a koje prethodno nisu lečene od osteoporoze treba uputiti na skrining test. U načelu, oko 80% ovih žena treba uputiti na denzitometriju na osnovu algoritma prikazanog na slici 5. Međutim, konsenzus za upućivanje žena mlađih od 65 godina na merenje BMD ne postoji. Kod ovih žena je neophodno uzeti u obzir broj prisutnih faktora rizika, na osnovu kog se donosi odluka o daljem preventivnom postupanju i/ili lečenju (58). Takođe, nije u potpunosti jasno kako kriterijum postavljanja dijagnoze osteoporoze na osnovu merenja BMD može da se primeni kod dece, muškaraca i pripadnika drugih rasa. Merenja BMD različitim uređajima i na različitim područjima skeleta dodatno doprinose nepreciznosti ovog indikatora (52).



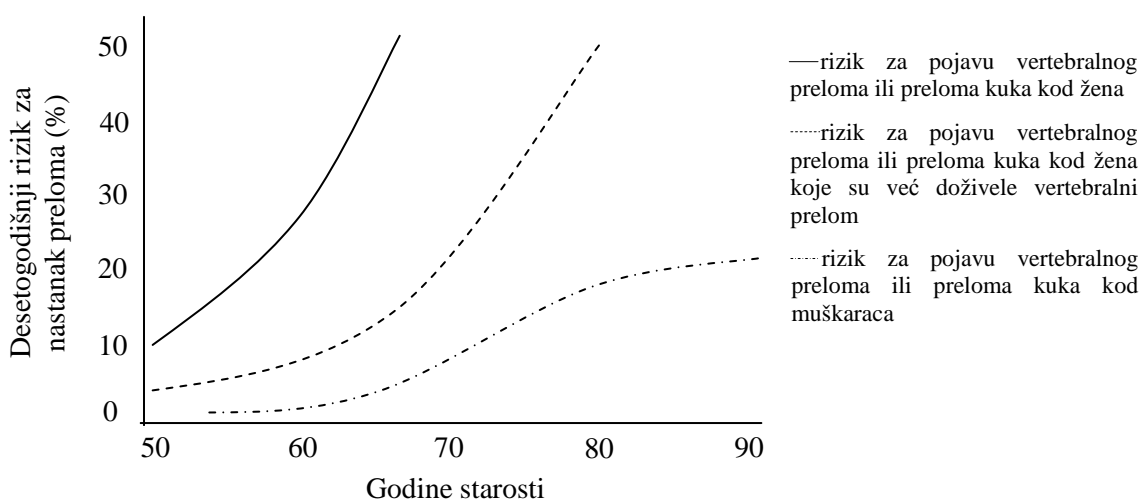
Slika 5. Procena faktora rizika za razvoj osteoporoze (58)

Osteoporoza može biti primarna i sekundarna. Primarna osteoporoza može da se razvije kod oba pola, uobičajeno se javlja sa starenjem, ali se najčešće javlja kod žena u menopauzi ili kod muškaraca u kasnijoj životnoj dobi. Sekundarna se može razviti kao jatrogena (usled upotrebe lekova), kao rezultat drugih bolesti (npr. celijakija) ili tokom određenih zdravstvenih stanja (npr. hipogonadizam) (52). Osteoporotični prelomi mogu da nastanu spontano (vertebralni prelomi) ili pri manjoj traumi (prelom kuka i drugi nevertebralni prelomi) (51). Iz perspektive pacijenata, nakon preloma usled smanjene pokretljivosti i samostalnosti dolazi do umanjenja kvaliteta života (50).

Od osteoporoze obolevaju osobe oba pola, pretežno žene kod kojih se rizik za oboljevanje naročito povećava u menopauzi. Prema dostupnoj literaturi, zabeleženo je da oko 30% žena u menopauzi ima osteoporozu (59). Osteoporoza je bolest povezana sa starenjem (59-61). Trend starenja je poznat i stoga se danas intenzivno istražuju i sagledavaju buduća događanja u ovoj sferi, kako iz perspektive kliničkih, tako i socijalno ekonomskih događanja tj. implikacija. Procenjeno je da će broj žena starijih od 50 godina porasti do 2050. godine za 26% (62). Postoje i procene da će u

Sjedinjenim američkim državama do 2050. godine broj ljudi starijih od 65 godina porasti na 32 do 69 miliona, a više od 15 miliona ljudi živeće preko 85 godina (53).

Rizik za prelom je značajno veći kod žena u odnosu na muškarce i višestruko se povećava kod osoba koje su već doživele jedan prelom (63). Studija koja je posmatrala broj nastalih preloma kuka u Beogradu u periodu od 1990. do 2000. godine, zabeležila je 8904 preloma, sa incidencom od 51,7 na 1000 odraslih stanovnika (incidenca kod žena iznosila je 62,2, a kod muškaraca 35,5). Oko 65% fraktura zabeleženo je kod žena prosečne starosti 72,6 godina. Kod muškaraca je zabeležena pojava preloma u mlađim godinama, prosečne starosti 59,3 godina (64). Kod osoba starijih od 50 godina koje žive u razvijenim zemljama, rizik za prelom do kraja života približno iznosi 50% za žene i 20% za muškarce (65). Na osnovu podataka objavljenih u Sjedinjenim američkim državama došlo je do desetstrukog povećanja broja obolelih od osteoporoze u periodu između 1994. i 2003. godine (66). Širom sveta godišnje se beleži 1,6 miliona osteoporotičnih fraktura (67). Stopa vertebralnih preloma i kuka na desetogodišnjem nivou raste eksponencijalno sa starenjem (slika 6) (63).



Slika 6. Rizik za pojavu preloma usled osteoporoze kod žena i muškaraca (adaptirano prema referenci (63))

Prelom kuka i vertebralni prelom najviše pogađaju žene između 70 i 80 godina starosti, prelom ručja se najčešće javlja u starosnoj populaciji između 50 i 70 godina, dok su svi ostali nevertebralni prelomi povezani sa periodom menopauze (46). Najveći broj preloma povezan je sa morbiditetom, a ne mortalitetom. Osteoporotični prelomi, pre svega vertebralni, povezani su sa hroničnim bolom. Jedino je prelom kuka značajno

povezan sa mortalitetom (68). Nakon preloma kuka, najveći broj pacijenata biva hospitalizovan. Oporavak od preloma kuka je dugotrajan sa visokom incidencom smrtnih ishoda koja kod žena iznosi između 12% do 20% u toku dve godine nakon preloma, dok je kod muškaraca mortalitet skoro udvostručen u tom periodu. Više od 50% pacijenata koji prežive prelom kuka biva onesposobljeno za samostalni život (53).

Osteoporozna ima veliki ekonomski uticaj na zdravstvene sisteme usled smanjene produktivnosti pacijenata, angažovanja drugih osoba da brinu o pacijentima nakon preloma, troškova za lečenje i lekove. Ukupni troškovi za lečenje osteoporoze u 1995. godini u Americi iznosili su 13,8 miliona dolara, dok su troškovi u 2002. godini dostigli vrednost od 18 miliona dolara (69). U Americi je zabeleženo 70000 hospitalizacija na godišnjem nivou usled vertebralnih preloma. Usled vertebralnih preloma godišnje se zakaže oko 66000 pregleda (53).

Visina troškova lečenja incidentnih osteoporotičnih preloma slična je visini troškova lečenja hroničnih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti ili bolesti srca (70). Procenjeno je da će direktni troškovi za lečenje preloma usled osteoporoze do 2050. godine dostići vrednost na godišnjem nivou od 25,5 miliona dolara (71).

Povećanje adherence pacijenata zahteva dodatne troškove zdravstvenih usluga i lečenja, ali doprinosi boljoj efektivnosti terapije. Retke su studije koje su ispitivale uticaj adherence pacijenata na troškove lečenja. Jedna od njih je sprovedena u Švedskoj. Ova studija je pokazala da lečenje žene starosti 70 godina, kod koje u poslednjih 5 godina nije bio dijagnostifikovan vertebralni prelom i koja dosledno prati režim terapije (komplijansa i perzistencija 100%), iziskuje trošak od 544 EUR godišnje. Trošak po godini života korigovane u odnosu na kvalitet (engl. *Quality-adjusted Life-Years* – QALY) iznosi 17445 EUR (72). Umanjenje adherence dovodi do smanjenja efektivnosti terapije (ishodi lečenja ne postižu maksimum), a time i do povećanja troškova lečenja (tabela 1) (73).

Tabela 1. Efekat komplikacije na troškove lečenja žena (73)

| Početni scenario: nije prisutan prethodni vertebralni prelom | | | |
|---|-------------|-----------|-----------|
| | Bez lečenja | Lečenje | |
| Ukupan trošak | 278,06 | 279,47 | |
| Inkrementalni trošak | 1415,00 | | |
| HRQL ^a | 8,96 | 9,04 | |
| Inkrementalni HRQL ^a | 0,08 | | |
| LYG ^b | 12,00 | | |
| Inkrementalni LYG ^b | 0,05 | | |
| Trošak po dodatnom QALY ^c | 17,45 | | |
| Trošak po dodatnom LYG ^b | 28,74 | | |
| Efektivnost terapije | | | |
| | 80% | 50% | 30% |
| Ukupan trošak | 279739,00 | 279967,00 | 280170,00 |
| HRQL ^a | 9,02 | 9,00 | 8,98 |
| Trošak po dodatnom QALY ^c u poređenju bez terapije | 25061,00 | 48025,00 | 88979,00 |
| Odnos troška i efektivnosti | 683,00 | 1100,00 | (1795,00) |
| Granična vrednost troška intervencije | 832,00 | 1262,00 | 1545,00 |

^aHRQL - Kvalitet života povezan sa zdravljem

^bLYG – dodatna godina života

^cQALY – godina života korigovana u odnosu na kvalitet

Smanjenjem efikasnosti terapije, troškovi rastu do 88979 EUR, što prevazilazi graničnu vrednost od 65000 EUR koju je odredila država Švedska za jedan dodatni QALY. Maksimalna cena intervencije zahteva komplikaciju koja dovodi do optimalnih efekata (50% efekata). Na osnovu rezultata studije izveden je zaključak da posete lekaru i merenje mineralne koštane gustine nemaju efekta na lečenje ukoliko se lekovi uzimaju neadekvatno (73).

Pri donošenju odluke o terapiji, treba razmotriti efektivnost i isplativost terapije u zavisnosti od broja prisutnih faktora rizika i starosti pacijenata. Meta analiza koja je obuhvatila 90 randomiziranih kontrolisanih studija pokazala je da lekovi alendronat, etidronat, risedronat, raloksifen i teriparatid utiču na povećanje QALY. Vrednosti QALY su u tesnoj vezi sa godinama života pacijenata. Isplativost terapije se može proceniti na osnovu odnosa troška i efektivnosti (engl. *Incremental Cost-effectiveness Ratio* – ICER). Uglavnom svaki zdravstveni sistem ima određenu graničnu vrednost troška po QALY. Zdravstveni sistem Velike Britanije je odredio graničnu vrednost troška po QALY u iznosu od 30000 britanskih funti. Pri izračunavanju ICER,

komparacija je izvršena u odnosu na žene koje imaju dovoljne količine kalcijuma i vitamina D i kod kojih nije primenjena terapija (tabela 2) (74).

Tabela 2. Trošak –efektivnost lekova za lečenje teške osteoporoze kod žena (T-skor = -2,5; prisutan prelom) (74)

| Godine starosti | Trošak po QALY (£) | | | |
|-----------------------|--------------------|---------|---------|---------|
| | 50 | 60 | 70 | 80 |
| Alendronat | 33,621 | 39,733 | 16,934 | 697 |
| Etidronat | 78,960 | 89,079 | 29,742 | 48,521 |
| Risedronat | 42,268 | 46,596 | 22,001 | 5,022 |
| Raloksifen | 31,189 | 20,696 | 29,993 | 21,183 |
| Teriparatid | 227,976 | 268,104 | 134,728 | 123,205 |
| Estrogen ^a | 616,891 | - | 24,584 | 13,258 |

^aUzimajući u obzir frakture kuka, ručnog zgloba i proksimalnog femura

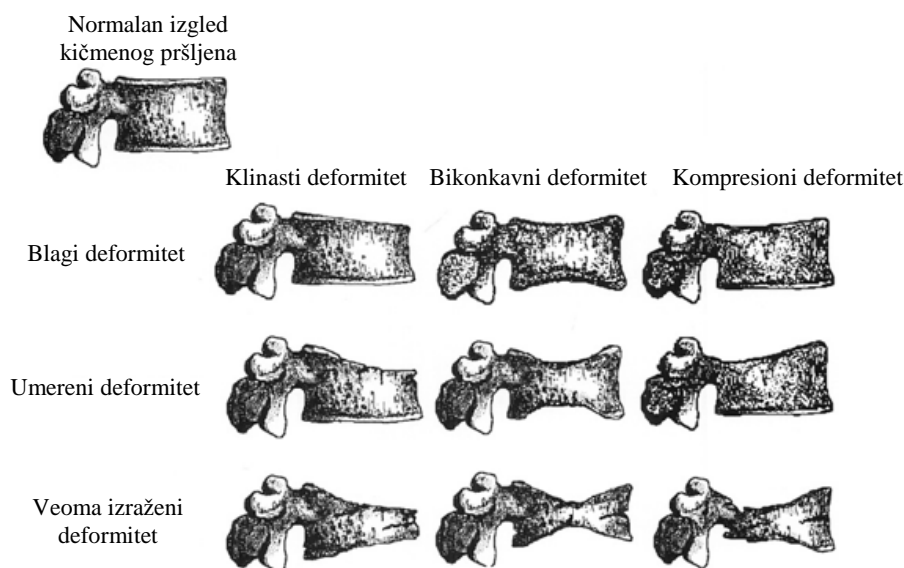
Na osnovu rezultata prikazanih u tabeli 2, izveden je zaključak da je kod žena sa teškom osteoporozom u 50 i 60 godina života najisplativija terapija raloksifenom, u 70 godina alendronatom, i u 80 godina alendronatom i risedronatom. Uzimajući u obzir postavljenu graničnu vrednost troška po QALY, nijedan od lekova nije optimalan za lečenje teške osteoporoze kod žena 50-tih godina. U 60 godina optimalan lek je raloksifen, u 70 godina to su alendronat, etidronat, risedronat, raloksifen i estrogen, i u 80 godina alendronat, risedronat, raloksifen i estrogen (74).

1.3.1 Vertebralni prelomi i kvalitet života

Najčešći prelomi koji nastaju usled osteoporoze su vertebralni (75, 76). Epidemiološka studija Dubo (engl. *The Dubbo Osteoporosis Epidemiology Study - DOES*) imala je za cilj da ispita učestalost pojave preloma usled osteoporoze u zavisnosti od lokalizacije preloma. Studija je uključila sve građane grada Dubo starije od 60 godina koji su dobrovoljno pristali da učestvuju. Studiji se odazvao 1581 muškarac i 2095 žena. Redosled preloma prema incidenci bio je: vertebralni prelomi (26,8%), prelomi kuka (15,6%), ručja (11,2%), podlaktice (10,3%), nadlaktice (9,8%), kosti karlice (3,6%),

rebara (3,6%), drugih kostiju – distalne i proksimalne tibije, distalne butne kosti, kolena, kosti stopala i ručja (19,2%) (76).

Dijagnoza vertebralnih preloma postavlja se u skladu sa Genantovom klasifikacijom. Na osnovu ove klasifikacije prelom postoji ukoliko je prednja, središnja ili zadnja visina kičmenog pršljena umanjena za više od 20%. Prema Genantovoj klasifikaciji, deformiteti kičmenih pršljenova dele se na: bikonkavne, klinaste i kompresivne (kraš) deformitete (slika 7) (75).



Slika 7. Semikvatnitativna vizuelna podela deformiteta prema Genant-u (75)

Blagi deformitet se karakteriše smanjenjem prednje (lat. *anterior* - A), srednje (lat. *middle* - M) i/ili zadnje (lat. *posterior* - P) visine kičmenog pršljena za 20-25% i smanjenjem površine za 10-20%. Umereni deformitet se karakteriše smanjenjem bilo koje visine kičmenog pršljena za 25-40% i smanjenjem površine za 20-40%. Smanjenje bilo koje visine kičmenog pršljena veće od 40% ukazuje na veoma izraženi deformitet (75).

Na osnovu posmatranja promene visine tokom vremena može da se prati napredovanje deformiteta. Za određivanje nivoa deformiteta izračunavaju se odnosi visina:

$$\text{Anterior-posterior odnos (APR)} = h_a/h_p$$

$$\text{Middle-posterior odnos (MPR)} = h_m/h_p$$

$$\text{Posterior-posterior odnos susednih pršljenova (HPR)} = h_p/h_{pa}$$

Prevalentna fraktura je fraktura koja je otkrivena pri prvom radiografskom pregledu i definiše se kao razlika od 15% između APR, MPR i HPR u odnosu na srednju vrednost visina normalne populacije. Incidentne frakture su frakture koje su napredovale za više od 15% nakon ponovnog pregleda (75).

Za klasifikaciju deformiteta vertebralnih preloma koristi se i Mek Kloski-Kanis (*McCloskey-Kanis*) algoritam (tabela 3) (77).

Tabela 3. *McCloskey-Kanis* algoritam klasifikacije deformiteta kičmenih pršljenova (77)

| Visina kičmenog pršljena | | | Klasifikacija deformiteta | |
|--------------------------|----------|----------|---------------------------|--------------------------|
| A | M | P | <i>McCloskey-Kanis</i> | Detaljnija klasifikacija |
| Normalna | Normalna | Normalna | Normalan | Normalan |
| Normalna | Normalna | Smanjena | Normalan | Normalan |
| Normalna | Smanjena | Normalna | Bikonkavan | Samo M |
| Smanjena | Normalna | Normalna | Klinasti | Samo A |
| Smanjena | Smanjena | Normalna | Klinasti | A + M |
| Normalna | Smanjena | Smanjena | Klinasti | M + P |
| Smanjena | Normalna | Smanjena | Kompresioni | A + P |
| Smanjena | Smanjena | Smanjena | Kompresioni | A + M + P |

Klasifikacija stepena vertebralnog deformiteta prema Ričard Estelu (*Richard Eastell*) zasniva se na odstupanju visine kičmenog pršljena od srednje vrednosti normalne visine kičmenog pršljena žene starosti 52 godine. Na osnovu ove klasifikacije deformitet nije prisutan ukoliko je visina u rasponu od $\pm 3SD$ od srednje vrednosti normalne visine kičmenog pršljena, prvi stepen frakture postoji ukoliko je $3SD < \text{deformitet} < 4SD$, drugi stepen frakture postoji ukoliko je $\text{deformitet} > 4SD$. Raspon od $\pm 3SD$ od srednje vrednosti normalne visine u skladu je sa odstupanjem od 15% vrednosti visine koja je određena kao granična, dok odstupanju od $4SD$ odgovara odstupanje od 25% visine, slično Genantovoj klasifikaciji (78).

Vertebralni prelomi mogu biti veoma malo izraženi i neprimetni pri kliničkom pregledu, dok u nekim situacijama mogu biti veoma izraženi i mogu dovesti do dugotrajne imobilizacije. Prema novijim podacima samo jedan od tri vertebralna preloma ima

klinički značaj, dok manje od 10% pacijenata biva hospitalizovano u cilju daljeg lečenja (79). Samo četvrtina vertebralnih preloma nastaje kao posledica pada, dok ostali nastaju tokom uobičajenih svakodnevnih aktivnosti (fraktura na malu traumu - pri nošenju ili podizanju teških predmeta) (79, 80). Ukoliko nastane vertebralni prelom, bez obzira na vrednost mineralno koštane gustine, verovatnoća za nastanak novih preloma raste tri do četiri puta i to ne samo vertebralnih već i preloma ekstremiteta (77, 80, 81). Rizik za nastanak novih preloma nije uslovljen samo mineralnom gustom kostiju, već i deformitetom skeleta koji uzrokuje prethodni prelom (77). Utvrđivanje postojanja preloma ukazuje na mogući razvoj osteoporoze. Nakon šezdesete godine života, kod žena se javlja skoro tri puta veći rizik za pojavu vertebralnih preloma u odnosu na muškarce (80).

Evropska prospektivna studija o osteoporozi (engl. *European Prospective Osteoporosis Study* – EPOS) imala je za cilj da pokaže: 1) povezanost rizika za novi prelom sa postojećim deformitetom pršljena, čime se omogućuje predviđanje verovatnoće razvoja osteoporoze u zavisnosti od lokaliteta deformiteta kičmenih pršljenova; 2) povezanost rizika za nastanak novog preloma pršljena i preloma pršljena koji je u njegovoj blizini, čime može da se sagleda mehanički uticaj deformiteta jednog pršljena na pršljenove u blizini; 3) da li oblik deformiteta prevalentne frakture (klinasti, bikonkavni ili kompresivni) ima uticaja na pojavu novih fraktura. Ova studija je uključila 3161 pacijenata muškog i 3506 pacijenata ženskog pola. Sprovedena je u 29 zdravstvenih centara u Evropi. Rezultati ove studije su pokazali da je rizik 6,1 put veći za pojavu incidentne frakture kod pacijenata kod kojih je već postojao prelom u odnosu na pacijente bez preloma na početku studije. Rizik za nastanak novog preloma je povećan i u vezi je sa brojem prisutnih deformiteta i iznosi: 3,2 ukoliko je bio prisutan jedan deformitet, 9,8 za dva i 23,3 za tri i više prisutnih deformiteta. Ukoliko je prevalentni deformitet bio zabeležen na lokalitetu T5 – T7 i L1 – L3, rizik za nastanak incidentnih fraktura je povećan (za lokalitet T5 - T7 od 2,3 - 4,6 puta, dok je za lokalitet L1 - L3 od 2,1 - 2,5 puta) (tabela 4) (77).

Tabela 4. Relativni rizik za pojavu incidentnih vertebralnih preloma u zavisnosti od lokalizacije početnog deformiteta (77)

| Kičmeni pršljen | Relativni rizik (95% CI) |
|-----------------|--------------------------|
| T4 | 0,8 (0,3- 2,6) |
| T5 | 4,6 (2,5- 8,2) |
| T6 | 2,9 (1,6- 5,3) |
| T7 | 2,3 (1,3- 4,2) |
| T8 | 1,8 (0,9- 3,4) |
| T9 | 1,2 (0,5- 2,5) |
| T10 | 1,3 (0,5- 3,1) |
| T11 | 1,2 (0,6- 2,6) |
| T12 | 1,8 (0,9- 3,7) |
| L1 | 2,5 (1,4- 4,4) |
| L2 | 2,1 (1,0- 4,7) |
| L3 | 2,4 (1,0- 5,5) |
| L4 | 0,8 (0,3- 2,3) |

Rezultati EPOS studije su, pored osnovnih ciljeva, pokazali da je najveća šansa za vertebralni prelom na pršljenu L1, na nivou 10000 posmatranih preloma godišnje kod žena starosti 65 godina (tabela 5) (77).

Tabela 5. Verovatnoće nastanka vertebralnih preloma u zavisnosti od lokalizacije preloma (77)

| Kičmeni pršljen | Broj fraktura na 10000 fraktura godišnje |
|-----------------|---|
| T4 | 1,7 |
| T5 | 1,4 |
| T6 | 6,3 |
| T7 | 8,0 |
| T8 | 11,6 |
| T9 | 6,8 |
| T10 | 9,1 |
| T11 | 11,5 |
| T12 | 16,6 |
| L1 | 28,0 |
| L2 | 12,0 |
| L3 | 10,5 |
| L4 | 12,2 |

Studija EPOS je pokazala da je rizik za nastanak preloma u statistički značajnoj vezi sa blizinom deformiteta i raste za 7,7 puta za susedna 3 kičmena pršljena a 4 puta za pršljenove koji su na većoj udaljenosti. Veza između oblika deformiteta i incidentnih

preloma, ukoliko se posmatra klasifikacija deformiteta prema *McCloskey-Kanis* algoritmu, nije statistički značajna. Međutim, ukoliko se posmatra detaljnija klasifikacija, pokazano je da je relativni rizik za pojavu incidentnih fraktura značajno povećan (za 5,9 puta), ukoliko je postojao klinasti deformitet A+M (77).

Vertebralni prelomi ne mogu da se izleče i uzrokuju deformitet kičme, smanjenje u visini, smanjeno rastojanje između grudnog koša i karlice, kifoza, povećan pritisak unutrašnjih organa (pre svega gastrointestinalnih i pluća), bol u leđima (akutni i hronični), poteškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti (53). Često se javljaju u osteoporozi i ne moraju kod svih bolesnika da budu udruženi sa bolom u leđima i nesposobnošću u funkcionisanju. Pacijenti ih često ne prijavljuju (77), pa se smatra da je incidenca preloma mnogo veća nego što se navodi u literaturi. Međutim, ukoliko se bol ispolji, postoji velika verovatnoća da može da traje 3 godine ili duže tokom života (82). Pored fizičkih posledica, posledice vertebralnih preloma koje utiču na psihi pacijenata su: nemogućnost fizičkog i mentalnog funkcionisanja, imobilizacija, društvena izolacija, gubitak samopouzdanja, osećaj smanjene energije i depresija (83-87). Sve ove posledice imaju uticaj na HRQL pacijenata (68, 83, 84, 86, 88). Stepenn ozbiljnosti ovih simptoma je u vezi sa veličinom i brojem vertebralnih preloma. U proseku, intenzitet bola u leđima ostaje nepromenjen tokom nekoliko godina od postavljanja dijagnoze, dok se ostale fizičke funkcije mogu pogoršati (85). Budući da vertebralni prelomi utiču na fizičko i mentalno funkcionisanje, uspešnost lečenja ne bi trebalo da se posmatra samo na osnovu kliničkih pokazatelja, već bi trebalo da se posmatraju i humanistički ishodi, kao što je kvalitet života povezan sa zdravljem (89).

Jedna od prvih studija koja je ispivala vezu između prisutnih vertebralnih fraktura i prisutnosti i intenziteta bola u leđima, funkcionalnog kapaciteta i subjektivnog shvatanja zdravlja, bila je Evropska studija o vertebralnoj osteoporozi (engl. *European Vertebral Osteoporosis Study – EVOS*) (90). Mereni ishodi ove studije predstavili su polaznu osnovu za kasnije dizajniranje specifičnih upitnika za merenje kvaliteta života pacijenata sa vertebralnim prelomima (91). Ova studija je sprovedena u 35 zdravstvenih centara širom Evrope i uključila je 15570 pacijenata oba pola starosti između 50 i 79 godina. Kategorizacija ozbiljnosti vertebralnih preloma izvršena je prema *McCloskey-Kanis* algoritmu. Rezultati studije su pokazali da je rizik za nastanak bola u leđima, smanjenja funkcionalnog kapaciteta i subjektivnog shvatanja zdravlja kod pacijenata sa

blago izraženim deformitetima veoma malo povišen (OR = 1,2 - 1,3). Kod pacijenata sa jednim ili više ozbiljnih deformiteta, rizik za pojavu merenih zdravstvenih ishoda je znatno povišen (OR = 1,3 - 2,1; OR= 1,7 – 4,2, prospektivno). Stepenn povezanosti između deformiteta kičmenih pršljenova i merenih zdravstvenih ishoda jači je kod muškaraca nego kod žena (90).

Vertebralni prelomi, prelomi kuka i nadkolenice dovode do značajnog smanjenja kvaliteta života pacijenata. Kod žena koje su doživele neku od ovih fraktura, ili višestruki prelom kvaliteta života je bio umanjn (vrednosti kvaliteta života određene upitnikom EQ-5D iznosile su: 0,62 za vertebralni prelom, 0,64 za prelom kuka, 0,61 za prelom natkolenice, 0,71 kod 1 preloma, 0,68 kod dva preloma i 0,58 kod ≥ 3 preloma) slično umanjnju kvaliteta života pacijenata koji boluju od drugih hroničnih bolesti (vrednosti kvaliteta života određene upitnikom EQ-5D iznosile su: 0,68 za dijabetes, 0,69 za artritis i 0,71 za hronične bolesti pluća) (92).

Prva klinička studija koja je uključila ispitivanje kvaliteta života pacijenata specifičnim upitnikom QUALEFFO-41 bila je MORE studija (engl. *Multiple Outcomes of Raloxifene Evaluation – MORE*). Ova studija je pokazala statistički značajne razlike u finalnom skoruu HRQL u zavisnosti od broja vertebralnih preloma (tabela 6). Kvalitet života meren je upitnicima QUALEFFO-41, *Nottingham Health Profile* i EQ-5D (68).

Tabela 6. Odnos između broja vertebralnih preloma i HRQL (adaptirano prema referenci 68)

| HRQL ^a | Broj prevalentnih vertebralnih preloma | | | | | p vrednost | | |
|---------------------------------------|--|----------------|----------------|----------------|----------------|------------|-----------|---------|
| | 0 | 1 | 2 | 3 | ≥ 4 | Ukupno | 0 vs. ≥ 1 | 0 vs. 1 |
| QUALEFFO-41 | | | | | | | | |
| Bol | 24,8 (24,7) | 35,2 (25,7) | 34,1 (26,2) | 40,6 (24,7) | 51,5 (27,6) | < 0,001 | < 0,001 | 0,01 |
| Fizičko funkcionisanje | 13,0 (11,9) | 17,6 (14,4) | 18,8 (16,1) | 22,3 (18,8) | 29,1 (18,6) | < 0,001 | < 0,001 | 0,04 |
| Slobodno vreme i društvene aktivnosti | 24,6 (22,5) | 30,1 (22,1) | 35,4 (24,4) | 33,2 (24,5) | 42,9 (26,5) | < 0,001 | 0,01 | 0,33 |
| Shvatanje zdravstvenog stanja | 37,6 (20,3) | 46,3 (19,5) | 48,8 (19,1) | 48,2 (21,8) | 57,9 (21,2) | < 0,001 | < 0,001 | 0,01 |
| Mentalno funkcionisanje | 28,1 (15,0) | 31,8 (15,8) | 35,8 (17,2) | 33,8 (17,4) | 35,4 (18,2) | 0,51 | 0,29 | 0,59 |
| Ukupni skor 1 | 25,6 (14,3) | 32,2 (15,1) | 34,6 (16,3) | 35,8 (17,5) | 43,9 (16,7) | < 0,001 | < 0,001 | 0,02 |
| Ukupni skor 2 | 21,3 (12,7) | 27,0 (14,1) | 29,5 (15,3) | 30,9 (17,0) | 37,6 (15,9) | < 0,001 | < 0,001 | 0,02 |
| NHP^b | | | | | | | | |
| | (n = 302) | (n = 190) | (n = 106) | (n = 57) | (n = 96) | | | |
| Emocionalna reakcija | 8,6 (16,6) | 14,0 (22,0) | 19,4 (24,5) | 16,7 (23,0) | 16,1 (22,0) | 0,24 | 0,16 | 0,38 |
| Energija | 14,5 (28,1) | 21,2 (32,7) | 29,1 (34,4) | 24,9 (31,5) | 39,7 (39,7) | 0,00 | 0,26 | 0,99 |
| Bol | 16,6 (25,7) | 22,5 (26,8) | 23,6 (28,2) | 23,0 (25,1) | 34,5 (32,6) | 0,00 | 0,12 | 0,72 |
| Pokretljivost | 10,7 (16,0) | 16,4 (18,1) | 19,2 (21,3) | 20,1 (20,2) | 30,8 (23,2) | < 0,001 | 0,00 | 0,24 |
| Spavanje | 22,9 (27,7) | 28,9 (30,8) | 29,6 (31,4) | 30,0 (32,3) | 29,3 (28,9) | 0,98 | 0,51 | 0,52 |
| Društvena izolacija | 4,0 (13,0) | 9,0 (19,9) | (20,1) | (24,7) | (20,9) | 0,26 | 0,14 | 0,32 |
| EQ-5D | | | | | | | | |
| | (n = 293) | (n = 130) | (n = 69) | (n = 36) | (n = 60) | | | |
| Korisnost (%) | 82,2 (20,5) | 74,7 (23,1) | 73,9 (24,9) | 80,6 (18,1) | 65,7 (29,8) | < 0,001 | < 0,001 | 0,01 |

^aHRQL - Kvalitet života povezan sa zdravljem

^bNHP – Upitnik *Nottingham Health Profile*

MORE studija je pokazala da se kvalitet života pacijenata sa vertebralnim prelomima u lumbalnom, ali ne i u torakalnom regionu, statistički značajno razlikuje od pacijenata bez preloma (68). Slični rezultati pokazani su i u Italijanskoj multicentričnoj studiji o osteoporotičnim frakturama (engl. *Italian Multicentre Osteoporotic Fracture Study* - IMOF). Ovom studijom je pokazano da je najjača determinanta niske vrednosti kvaliteta života fizičko funkcionisanje i da najčešće komorbiditetna stanja pogađaju mentalno i fizičko zdravlje (93).

Studija koja je ispitala razlike u kvalitetu života pacijenata sa i bez vertebralne frakture u zavisnosti od geografskih regiona, pokazala je da postoje razlike u zavisnosti od kontinenta i etničke pripadnosti naroda. Najniže vrednosti kvaliteta života nakon vertebralnih preloma su registrovane u Kanadi, Danskoj, Holandiji, Norveškoj i Sjedinjenim američkim državama (94).

Utjecaj preloma kuka, kičme ili nadlaktice na kvalitet života određen je empirijski. Za druge prelome nastale usled osteoporoze ovaj utjecaj je procenjen na osnovu ekspertskog mišljenja. Kvalitet života pacijenata koji su doživeli prelom nadlaktice ne smanjuje se tokom nekoliko godina nakon preloma. Međutim, usled preloma kuka kvalitet života pacijenata smanjuje se za 9% godišnje (u poređenju sa zdravim osobama), dok se nakon vertebralnih preloma smanjuje za 7,1%. Prema procenama Nacionalnog instituta za zdravlje i kliničku izvrsnost (engl. *National Institute for Health and Clinical Excellence* – NICE) Velike Britanije, umnožak korisnosti (engl. *Utility Multiplier*) za prvu godinu nakon vertebralnog preloma kreće se u rasponu od 0,626 do 0,792 (95).

Objavljeno je nekoliko studija koje su ispitivale utjecaj lečenja osteoporoze na kvalitet života pacijenata. Nedavno objavljena studija ROSE (engl. *Rapid Onset and Sustained Efficacy*) pokazala je da ne postoji razlika u kvalitetu života pacijenata koji boluju od osteoporoze nakon jednogodišnje terapije zolendronskom i alendronskom kiselinom. Za ispitivanje kvaliteta života korišćen je upitnik QUALEFFO-41. U grupi pacijenata bez preloma, oba leka su pokazala statistički značajno povećanje u svim domenima kvaliteta života izuzev domena „mentalno funkcionisanje“. Najveće povećanje zapaženo je u domenu „bol“. Kod pacijenata sa prelomima, samo je zolendronska kiselina pokazala poboljšanje u celokupnom kvalitetu života u odnosu na početnu vrednost (96). Studija koja je poredila efekte teriparatida i alendronata tokom osamnaestomesečnog lečenja pacijenata sa osteoporozom pokazala je da oba leka dovode do značajnog poboljšanja kvaliteta života (97). Studija sprovedena u 14 zdravstvenih centara u Hrvatskoj pokazala je poboljšanje u kvalitetu života pacijenata sa osteoporozom koji su sa nedeljnog režima primene bisfosfonata prevedeni na mesečnu terapiju ibandronatom. Domeni upitnika EQ-5D kod kojih je zapaženo statistički značajno poboljšanje bili su fizička aktivnost, uobičajene aktivnosti, bol/neprijatnost, i anksioznost/depresija (98). Nakon trogodišnjeg lečenja stroncijum ranelatom pacijenata sa vertebralnim prelomom zabeleženo je poboljšanje ukupnog rezultata kvaliteta života i domena fizička aktivnost i emocionalno zdravlje (99).

1.3.2. Upitnici za procenu kvaliteta života pacijenata obolelih od osteoporoze sa prisutnim vertebralnim prelomima

Kvalitet života se najčešće meri putem upitnika. Upitnici se dele na opšte (generičke) i specifične. Opšti mere opšte determinante kvaliteta života i namenjeni su svakoj populaciji bez obzira na zdravstveno stanje, dok specifični mere kvalitet života specifičnih populacija (specifični u odnosu na populaciju, funkciju ili zdravstveno stanje). Najpoznatiji opšti upitnici su: *Short Form Health Survey* (SF-36), *EuroQol* (EQ-5D), *Nottingham Health Profile* (NHP), *Sickness Impact Profile* (SIP).

Za potrebe procene kvaliteta života kod pacijenata koji boluju od osteoporoze kreirano je više upitnika usled porasta broja interventnih studija koje imaju za cilj proučavanje troškova lečenja i efikasnost terapije. Najčešće korišćeni upitnici u studijama su: *International Osteoporosis Foundation Quality of Life questionnaire* (QUALEFFO-41), *Osteoporosis Quality-of-Life Questionnaire* (OQLQ), *Osteoporosis Assessment Questionnaire* (OPAQ), *Osteoporosis-Targeted Quality-of-Life Questionnaire* (OPTQoL), *Osteoporosis Functional Disability Questionnaire* (OFDQ), *Quality-of-Life Questionnaire in Osteoporosis* (QUALIOST). Svi navedeni upitnici namenjeni su pacijentima koji imaju vertebralne prelome i razlikuju se po broju pitanja, domena i ciljnoj populaciji (100).

Na osnovu dostupne literature, upitnik koji je najčešće korišćen u studijama za procenu kvaliteta života pacijenata koji boluju od osteoporoze sa prisutnim vertebralnim prelomima je upitnik o kvalitetu života Internacionalne fondacije za osteoporozu QUALEFFO-41 (68, 94, 101-106). Upitnik QUALEFFO-41 je specifičan i osetljiv, tako da može da napravi razliku u rezultatima merenja kvaliteta života između pacijenata sa i bez vertebralnih preloma (100). Takođe, pokazano je da je ovaj upitnik osetljiv prema broju prisutnih vertebralnih preloma čime konačni rezultat upitnika raste sa porastom broja preloma (tabela 6)(68, 86).

Upitnik QUALEFFO-41 obuhvata sve aspekte kvaliteta života: bol, fizičko funkcionisanje, društvene aktivnosti, sveobuhvatan stav o zdravlju i mentalno zdravlje (103). Postoji nekoliko verzija ovog upitnika koje se razlikuju u broju pitanja. Prvobitna verzija od 48 pitanja skraćena je na verziju od 41 pitanja (91). Takođe, postoji i kraća

verzija od 31 pitanja (107). Najčešća korišćena verzija upitnika u studijama je verzija od 41 pitanja (91, 102, 103, 106-110).

1.4. Faktori rizika za razvoj osteoporoze

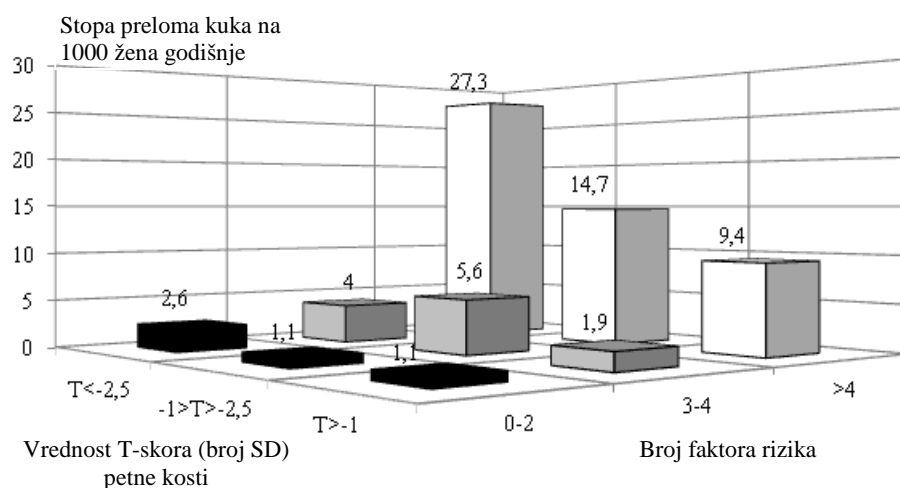
Prediktori niske koštane gustine su ženski pol, starost, nizak nivo estrogena, bela rasa, nizak indeks telesne mase, porodična istorija osteoporotičnih preloma, pušenje i raniji prelomi kosti. Kasna menarha, rani ulazak u menopauzu i nizak nivo endogenog estrogena pokazali su jasnu vezu sa niskom mineralnom gustinom kostiju (52). Rezultati studije o osteoporotičnim prelomima (engl. *Study of Osteoprotic Fractures – SOF*) pokazali su da mineralna koštana gustina predstavlja kontinuirani faktor rizika za prelome (niži BMD je u vezi sa većim rizikom za nastanak preloma) (111). Klinički faktori rizika koji mogu uticati na BMD prikazani su u tabeli 7 (19).

Tabela 7. Faktori rizika za osteoporotični prelom koji imaju uticaj na BMD (19)

| Klinički faktori visokog rizika za prelom | Klinički faktori umerenog rizika za prelom |
|---|--|
| Starost (> 70 godina) | Ženski pol |
| Mala telesna masa | Trenutni status pušača |
| Gubitak telesne mase/mršavljenje | Nedovoljno izlaganje sunčevim zracima |
| Fizička neaktivnost | Porodična istorija osteoporotičnih preloma |
| Kortikosteroidi | Hirurška menopauza |
| Antikonvulzivni lekovi | Kratak reproduktivni period (< 30 godina) |
| Primarni hiperparatireoidizam | Izostanak laktacije |
| <i>Diabetes mellitus</i> (tip I) | Nizak unos kalcijuma (< 500-850 mg/dan) |
| <i>Anorexia nervosa</i> | Hiperparatireoidizam |
| Gastrektomija | Hipertireoidizam |
| Perniciozna anemija | <i>Diabetes mellitus</i> (tip II) |
| Prethodni osteoporotični prelom | Reumatoidni artritis |

Od velike je važnosti da se pri postavljanju dijagnoze osteoporoze procene i prisutni faktora rizika. Procena pojedinačnih faktora rizika nije dovoljna da bi se adekvatno procenio ukupni rizik za osteoporotični prelom. Jedino kombinacija svih prisutnih

faktora rizika može da pruži pouzdanu procenu ukupnog frakturnog rizika (53). Incidenca preloma kuka 17 puta je veća kod starijih žena koje imaju pet i više faktora rizika u odnosu na žene sa dva faktora rizika, ne uzimajući u obzir vrednost BMD. Ukoliko je kod žena sa prisutnih 5 i više faktora rizika prisutna i niska vrednost BMD, rizik za prelom se drastično povećava (slika 8) (19).



Slika 8. Godišnji rizik za nastanak preloma kuka u odnosu na broj faktora rizika i vrednost BMD (19)

Prisutni klinički faktori rizika mogu da doprinesu boljoj predikciji rizika za prelom, međutim, nije dovoljno jasno koliki doprinos ima svaki od faktora. Kritičko razmatranje prisutnih faktora rizika ukazuje na to da podaci o kliničkim faktorima mogu biti dvosmisleni, dok neki faktori rizika mogu biti u međusobnoj korelaciji. Takođe, u istraživanjima se navode različiti faktori rizika. Sa druge strane, određeni faktori rizika (npr. Kušingov sindrom) retko se pojavljuju kao nezavisni faktori rizika (19). U svakom slučaju, kombinovanje faktora rizika i vrednosti BMD može da poboljša tačnost i senzitivnost predikcije rizika za prelom (19, 112). Kanadsko udruženje za osteoporozu dalo je preporuke lekarima o ograničenom broju kliničkih faktora rizika na koje treba obratiti pažnju pri postavljanju dijagnoze osteoporoze (tabela 8) (19).

Tabela 8. Faktori rizika za identifikaciju pacijenata sa osteoporozom

| Važni faktori rizika | Manje važni faktori rizika |
|---|---|
| Starost > 65 godina | Reumatoidni artritis |
| Kompresivna vertebralna fraktura | Bolovanje od kliničkog hipertireoidizma u prošlosti |
| Fraktura na malu traumu nastala posle 40. godine života | Hronična primena antikonvulzivne terapije |
| Porodična anamneza osteoporotičnog preloma (naročito prelom kuka kod majke) | Nizak unos kalcijuma |
| Primena sistemske terapije glukokortikoida duže od 3 meseca | Pušenje |
| Sindrom malapsorpcije | Preteran unos alkohola |
| Primarni hiperparatireoidizam | Preteran unos kofeina |
| Sklonost padu | Telesna masa < 57 kg |
| Osteopenija dijagnostifikovana x-zračenjem | Gubitak telesne mase >10 kg u 25. godini života |
| Hipogonadizam | Hronična terapija heparinom |
| Rana menopauza (pre 45 godine) | |

Tokom godina razvijena je ideja o pronalaženju algoritma koji izražava apsolutni rizik ili verovatnoću nastanka preloma za određeni vremenski period, slično algoritmima drugih bolesti (npr. Framingam skor za procenu desetogodišnjeg rizika za razvoj koronarnih srčanih bolesti) (112). Svetska zdravstvena organizacija sprovela je obimnu analizu sa ciljem otkrivanja faktora rizika koji nezavisno od BMD utiču na rizik za pojavu preloma. Za analizu su korišćeni podaci nekoliko epidemioloških studija sprovedenih u Sjedinjenim američkim državama, Evropi, Aziji i Australiji (Roterdamska studija, EVOS/EPOS, Kanadska multicentrična studija osteoporoze (CaMos), Ročester studija, Šefild studija, Dubo studija, kohortna studija sprovedena u Hirošimi i dve kohortne studije sprovedene u Gothenburgu) (112, 113). Rezultati „mega“ analize omogućili su procenu doprinosa svakog pojedinačnog kliničkog faktora u nastanku preloma kod muškaraca i žena starosti 65 godina. Na osnovu prepoznatih

faktora rizika, dizajniran je algoritam za procenu rizika za prelom (engl. *Fracture Risk Assessment Tool* – FRAX). Algoritam FRAX izračunava verovatnoću nastanka preloma i potrebu za lečenjem kod žena i muškaraca, na osnovu faktora rizika koji lako mogu da se identifikuju. Pomoću ovog algoritma procenjuje se desetogodišnji rizik za nastanak preloma kuka i drugih osteoporotičnih preloma (vertebralnih, humerusa i naručja). FRAX je pre svega namenjen zdravstvenim radnicima na primarnom nivou zdravstvene zaštite, budući da je upotreba drugih parametara kao što su T-skor (BMD), gradijenti rizika i relativni rizik teška za tumačenje (114). Najznačajnije prediktore preloma, bez obzira na vrednost BMD, predstavljaju prisustvo preloma kuka kod roditelja i prethodni prelom na malu traumu kod bolesnika (112). U odsustvu podatka o BMD, rizici za nastanak preloma se razlikuju (tabela 9).

Tabela 9. Desetogodišnja verovatnoća nastanka osteoporotičnih preloma na osnovu prisustva kliničkih faktora rizika (112)

| | Bez BMD | | | | T-skor = -2,5 | | | |
|-------------------------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|
| | Muškarci | | Žene | | Muškarci | | Žene | |
| | OF ^a | K ^b | OF ^a | K ^b | OF ^a | K ^b | OF ^a | K ^b |
| Bez prisustva kliničkih faktora | 4,9 | 0,8 | 8,6 | 1,3 | 9,8 | 3,6 | 12,4 | 3,0 |
| Istorija preloma kuka kod roditelja | 9,3 | 1,0 | 16,0 | 1,7 | 16,5 | 3,7 | 22,1 | 3,2 |
| Trenutan status pušača | 5,1 | 1,1 | 9,2 | 1,9 | 11,0 | 5,6 | 13,7 | 5,1 |
| Unos alkohola (≥2 jedinice dnevno) | 6,0 | 1,2 | 10,4 | 2,0 | 12,5 | 5,4 | 15,4 | 4,6 |
| Reumatoidni artritis | 6,8 | 1,4 | 11,7 | 2,3 | 12,8 | 5,0 | 16,1 | 4,3 |
| Oralni glukokortikoidi | 7,5 | 1,5 | 13,7 | 2,7 | 15,0 | 6,1 | 19,7 | 5,5 |
| Prethodni fragilni prelom | 9,6 | 1,9 | 16,4 | 3,2 | 16,0 | 5,9 | 20,2 | 5,0 |

^aOF – osteoporotični prelom (kuka, vertebralni prelom, prelom humerusa ili ručja)

^bK – prelom kuka

Mnoge studije su pokazale da je moguće sprečiti nastanak osteoporoze. Nekoliko studija pokazalo je jasnu vezu između zdravih životnih navika, kao što su fizička aktivnost, prestanak pušenja i dovoljan unos kalcijuma i vitamina D, i smanjenja rizika za razvoj osteoporoze (52, 115). Unos umerene količine alkohola i kofeina pokazali su skromnu vezu sa razvojem osteoporoze kao i fizička aktivnost tokom detinjstva i perioda adolescencije (52, 116).

Neke od faktora rizika za razvoj osteoporoze moguće je umanjiti ili eliminisati nakon prepoznavanja. Takvi faktori rizika pripadaju grupi promenljivih faktora rizika. U promenljive faktore rizika ubrajaju se: nedovoljan unos kalcijuma, pušenje, prekomeran unos alkohola i kofeina, mala telesna masa, sklonost padovima, nedovoljno izlaganje suncu, nedovoljan unos mleka i mlečnih proizvoda (117-119). Ove faktore mogu prepoznati i sami pacijenti koji su edukovani o osteoporozi i faktorima rizika. Iz tog razloga, znanje o osteoporozi se ubraja u promenljive faktore rizika za razvoj osteoporoze (119).

1.4.1. Promenljiv faktor rizika „znanje o osteoporozi“ i upitnici za ispitivanje znanja

Prevalenca nastanka osteoporoze povećana je tokom poslednjih decenija. Iz tog razloga, zdravstveni radnici i građani/pacijenti bi trebalo da budu upoznati sa činjenicama o samoj bolesti i njenim posledicama, kao i faktorima rizika za njen nastanak (120).

Zdravstveni radnici na primarnom nivou zdravstvene zaštite odgovorni su za aktivnosti koje uključuju promociju zdravlja, identifikaciju i praćenje osoba kod kojih je prisutan visok rizik za razvoj bolesti, dijagnostičke intervencije, menadžment pacijenata, pružanje saveta i adekvatno lečenje bolesti. Edukacija zdravstvenih radnika doprinosi propisivanju adekvatne terapije pacijentima i adekvatnom zbrinjavanju pacijenata, što doprinosi poboljšanju komplijanse pacijenata. Edukacija zdravstvenih radnika zahteva koordinaciju nacionalnih tela i lokalnih organizacija. Edukacija zdravstvenih radnika je potrebna na svim nivoima zdravstvenog sistema i kod radnika različitih profesija, i može se sprovesti kroz programe kontinuirane edukacije, kurseve, seminare, programe dodiplomskog i posle diplomskog obrazovanja (47). Specijalisti viših nivoa zdravstvene zaštite trebalo bi da pruže podršku zdravstvenim radnicima primarnog nivoa (47).

Pored intervencija u cilju lečenja pacijenta, zdravstveni radnici su odgovorni i za edukaciju građana/pacijenata o bolesti, merama prevencije i terapije (120, 121). Ciljevi edukacije pacijenata su povećanje razumevanja bolesti, veština, zadovoljstva lečenjem, samopouzdanja, samokontrole u lečenju, komplijanse i perzistence. Povećanjem znanja pacijenata adekvatnim načinom edukacije postiže se razvoj preventivnog ponašanja, smanjenje faktora rizika i poboljšanje saradljivosti pacijenata tokom lečenja (115, 120). Tokom edukacije pacijenata treba uticati na razvoj partnerskog odnosa pacijenata sa zdravstvenim radnicima i pacijenata i članovima njihovih porodica, kako bi pacijenti

mogli da aktivno učestvuju u lečenju. Znanje o osteoporozi može da doprinese smanjenju morbiditeta, mortaliteta, radni vek može biti produžen i direktni medicinski troškovi mogu biti umanjeni. Kontinuitet u primeni lekova kod pacijenata koji boluju od osteoporoze može biti održan ukoliko pacijenti veruju da: osteoporoza može biti značajan zdravstveni problem, da su u rizičnoj populaciji, da je lečenje bezbedno, da su pod kontrolom zdravstvenih radnika i da imaju kontrolu nad lečenjem, da postoji dobra komunikacija između pacijenata i zdravstvenih radnika. Faktori koji mogu da utiču na lošu komplijansu pacijenata mogu se podeliti na faktore u vezi sa lekom i druge faktore (tabela 10) (47).

Tabela 10. Faktori koji utiču na lošu komplijansu pacijenata (47)

| Faktori u vezi sa lekom | Drugi faktori |
|---|--|
| <ul style="list-style-type: none"> • Cena lečenja • Stav pacijenta o leku/lečenju • Neodgovarajući režim doziranja leka • Ispoljene neželjene reakcije na lek • Neodgovarajući farmaceutski oblik leka (nazalni sprej, injekcije i sl.) • Procena ozbiljnosti lečenja • Gnev pacijenta izazvan zdravstvenim stanjem ili lečenjem | <ul style="list-style-type: none"> • Udaljenost apoteke • Nerazumevanje načina upotrebe leka ili nedostatak uputstva za upotrebu • Nezadovoljstvo pruženim uslugama zdravstvenih radnika • Loše nagledanje ili obuka pacijenata tokom terapije • Neodgovarajuća očekivanja pacijenata • Kulturološke navike ili religijska ubeđenja pacijenata • Zaboravnost pacijenata |

Osnovne informacije koje treba pružiti pacijentima jesu informacije o samoj bolesti i njenim posledicama, metodama dijagnostike, rezultatima BMD merenja, tipovima dostupnih tretmana, očekivanjima u vezi sa tretmanom i bolešću, dijeti, fizičkoj aktivnosti (vežbama), životnim stilovima, metodama prevencije pada, metodama prevencije preloma, individualnom planu aktivnosti, redovnom nadzoru i podršci. Informacije treba pružiti na način primeren pacijentima (usmeni i/ili pisani način) (47).

U svetu je razvijeno nekoliko upitnika za procenu znanja o osteoporozu (122-132). Ovi upitnici ispituju nekoliko aspekata bolesti: prevenciju, faktore rizika, lečenje, karakteristike same bolesti i posledice bolesti. Upitnici su korišćeni u studijama koje su ispitivale znanje o osteoporozu nekoliko različitih populacija: adolescenata (122), mladih ljudi (123), žena različitih godina i nivoa obrazovanja (124-126, 132), muškaraca (127), medicinskih sestara (129, 133) i farmaceuta (131). Nekoliko studija je uključilo populaciju studenata (123, 124, 134). Važnost istraživanja na populaciji studenata medicinskih nauka ogleda se u njihovom budućem profesionalnom pozivu koji obuhvata edukaciju građana o prevenciji bolesti i pravilnom lečenju pacijenata (47).

Upitnici za procenu znanja su uglavnom namenjeni populaciji žena budući da žene češće oboljevaju od osteoporoze. Upitnici su prilagođeni različitim populacijama žena: u periodu adolescencije do srednjih godina: *Osteoporosis Knowledge Test* - OKT (123, 124, 134); u periodu menopauze: *Osteoporosis Questionnaire* – OPQ, *Malaysian Osteoporosis Knowledge Toll* – MOKT i *Osteoporosis and You* (120, 121, 135); i žena starijih od 22 godine: *Facts on Osteoporosis Quiz* – FOOQ (126, 129). Upitnik *The Osteoporosis Knowledge Assessment Tool* - OKAT dizajniran je i testiran na populaciji žena Australije, starosti od 25 do 44 godina (130).

Znanje o osteoporozu do sada nije ispitano na populaciji žena Srbije. Tokom 2010. godine započeta je prva studija validacije upitnika za procenu znanja žena o osteoporozu (136).

2. Ciljevi doktorske disertacije

Postavljeni su sledeći ciljevi disertacije:

1. adaptacija upitnika za ispitivanje znanja o osteoporozi OKAT za populaciju žena Srbije primenom faktorske analize
2. validacija upitnika za procenu kvaliteta života QUALEFFO-41 na populaciji pacijenata sa osteoporozom sa prisutnim vertebralnim prelomima primenom psihometrijskih testova
3. primena adaptirane verzije OKAT upitnika u ispitivanju faktora rizika za razvoj osteoporoze u populaciji žena Srbije
4. analiza ekonomske opravdanosti lečenja poređenjem troškova lečenja alendronskom i ibandronskom kiselinom, i terapijske efektivnosti izražene kao kvalitet života pacijenata

3. Metodologija naučnog istraživanja

U skladu sa postavljenim ciljevima dizajnirane su tri studije. Metodologija svake od studija objašnjena je prema redosledu ciljeva.

3.1. Adaptacija upitnika za ispitivanje znanja o osteoporozi za populaciju žena Srbije primenom faktorske analize

Provera i adaptacija OKAT upitnika sprovedena je na populaciji studenata Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Proces adaptacije izvršen je kroz dve studije: prevalidacije i validacije.

Studija prevalidacije sprovedena je sa manjim brojem studenata. U studiji prevalidacije studenti su popunjavali upitnik bez pomoći glavnog istraživača. Nakon predaje upitnika izvršen je kratak intervju sa studentima sa ciljem provere da li su sva pitanja bila dovoljno jasna, precizna i razumljiva i da li su potrebne korekcije pitanja iz upitnika. Upitnik je adaptiran u skladu sa komentarima studenata. Na kraju studije prevalidacije, provereno je da li upitnik sadrži jezičke i gramatičke greške. Ovaj upitnik je dalje korišćen za studiju validacije.

3.1.1 Ispitanici

Studija prevalidacije izvršena je na manjem uzorku studenata koji su se dobrovoljno prijavili da učestvuju.

Studija validacije uključila je mnogo veći broj studenata. Za izračunavanje veličine uzorka (broja studenata) korišćen je kriterijum za sprovođenje faktorske analize, odnosno minimum deset puta veći broj ispitanika u odnosu na broj pitanja u upitniku (23). Kriterijumi za uključivanje studenata u studiju bili su ženski pol i starost između 18 i 25 godina. Sa svake godine studija nasumično je odabran približno isti broj studenata. Studenti su kontaktirani u toku praktične nastave, kada im je objašnjen cilj studije i način popunjavanja upitnika. Studenti su samostalno popunjavali upitnik bez

pomoći drugih studenata ili asistenata. Za statističku analizu korišćeni su podaci 250 upitnika.

3.1.2. OKAT upitnik

OKAT upitnik sadrži 20 pitanja koja procenjuju znanje o merama prevencije, faktorima rizika, lečenju i posledicama osteoporoze (prilog 1). Svako od pitanja nudi tri odgovora: tačno, netačno i ne znam. Tačan odgovor je bodovan jedinicom, dok su netačan odgovor i odgovor „ne znam“ bodovani nulom. Ukupan skor upitnika predstavlja sumu svih tačnih odgovora. Ukupan skor kreće se u rasponu od 0 (najniže znanje o osteoporozi) do 20 poena (najviše znanje o osteoporozi).

3.1.3. Prevođenje i kulturološka adaptacija upitnika

Proces prevođenja i kulturološke adaptacije upitnika izvršen je u skladu sa ISPOR smernicama: „Principi dobre prakse prevođenja i adaptacije alata za merenje ishoda prijavljenih od strane pacijenata“ (33). Smernice obuhvataju više principa:

- dobijanje licence za upotrebu upitnika od autora upitnika,
- prevođenje upitnika sa originalnog jezika upitnika na srpski jezik (prevod unapred). Ovaj korak sprovode dva prevodioca čiji je maternji jezik srpski i koji su upoznati sa konceptom istraživanja,
- formiranje objedinjene verzije prevoda,
- prevođenje sa srpskog na jezik originalnog upitnika (prevod unazad). Ovaj korak sprovode dva prevodioca čiji je maternji jezik jezik originalnog upitnika i koji nisu upoznati sa konceptom istraživanja,
- upoređivanje svih verzija, unošenje korekcija, kontrola jezičkih grešaka i formiranje verzije za fazu pretestiranja (studiju prevalidacije),
- sprovođenje studije prevalidacije
- organizovanje sastanka svih autora da bi se sprovela validacija sadržaja (procena uklapanja svakog pitanja u koncept upitnika) i formirala konačna verzija upitnika. Tokom validacije sadržaja razmatraju su sledeći aspekti upitnika:

preciznost i jasnoća pitanja, da li pitanja navode na pogrešan odgovor i da li je za pružanje odgovora potrebno da ispitanici posедуju klinička znanja o bolesti koju ispituje upitnik. U ovom koraku razmatra se brisanje pitanja koja ne odgovaraju navedenim aspektima.

Poštovanje navedenih principa ima za cilj postizanje približno sličnog značenja pitanja originalne i prevedene verzije upitnika.

3.1.4. Statistička analiza

Statistička analiza obuhvatila je analizu osnovnih karakteristika pitanja (deskriptivnu statistiku), proveru psihometrijskih karakteristika upitnika i ispitivanje strukture OKAT upitnika primenom CFA analize.

Deskriptivnom statističkom analizom proverena je srednja vrednost, standardna devijacija odgovora i indeks težine svakog pitanja. Prihvaćeno je da granična vrednost indeksa težine pitanja iznosi 75% (130). Indeks težine pitanja iznad ove vrednosti ukazuje da se tačan odgovor pojavljuje u više od 75% odgovora svih ispitanika, odnosno da je pitanje previše lako. U tom slučaju razmatrano je brisanje pitanja iz upitnika. Suprotno ovome, pitanja koja su imala indeks težine manji od 10% ukazivala su da je pitanje suviše teško, što je opet dovelo do razmatranja brisanja pitanja.

Odnos između svakog pojedinačnog pitanja i finalnog rezultata proveren je izračunavanjem *Spearman*-ovog korelacionog koeficijenta. Vrednost korelacionog koeficijenta niža od 0,2 ukazivala je da pitanje meri drugačiji koncept u odnosu na upitnik u celini, što je opravdalo brisanje pitanja iz upitnika (29).

Interna konzistencija upitnika proverena je izračunavanjem koeficijenta *Cronbach* α za ceo upitnik. Vrednosti *Cronbach* α koeficijenta veće ili jednake 0,7 ukazuju na zadovoljavajuću konzistentnost upitnika (137). Uticaj svakog pitanja na konzistentnost upitnika proveren je izračunavanjem *Cronbach* α koeficijenta nakon brisanja svakog pojedinačnog pitanja.

Za validaciju strukture upitnika korišćena je faktorska analiza. Postoji preporuka da se pri prvom ispitivanju validnosti sastava upitnika sprovedu analize EFA i CFA. Obzirom

da je originalnom studijom dizajniranja i validacije upitnika potvrđena struktura upitnika, sprovedena je samo analiza CFA (23). Analiza CFA omogućila je upoređivanje hipoteze (prvog modela) i drugih mogućih modela. U CFA analizi posmatrani su parametri: *Chi*-kvadrat, TLI, CFI i RMSEA indeksi. Model je prihvaćen kao „zadovoljavajuć“ ukoliko su vrednosti parametara TLI i CFI bile veće od 0,9 i vrednosti RMSEA niže od 0,08, i „odličan“ (najbolje uklapanje sa pretpostavljenim modelom) ukoliko su vrednosti TLI i CFI bile veće od 0,95 i vrednosti RMSEA niže od 0,05 (28, 138). Vrednost *Loading* faktora niža od 0,2 ukazala je na lošu korelaciju pojedinačnog pitanja sa glavnim domenom „znanje o osteoporozi“.

3.2. Validacija upitnika za procenu kvaliteta života QUALEFFO-41 na populaciji pacijenata sa osteoporozom sa prisutnim vertebralnim prelomima primenom psihometrijskih testova

Druga studija sprovedena je po dizajnu kontrolne studije. Studija je sprovedena tokom 17 meseci (jun 2010 – oktobar 2011. godine). Pacijenti uključeni u studiju regrutovani su u dva medicinska centra: Institutu za reumatologiju, Univerziteta u Beogradu-Medicinski fakultet i Institutu za lečenje i rehabilitaciju Niška banja, Univerziteta u Nišu-Medicinski fakultet. Studiju su odobrili etički odbori oba instituta (Institut za reumatologiju, broj odluke 29/1-52 izdate 25.11.2010. godine i Institut za lečenje i rehabilitaciju Niška banja, broj odluke 03-11075/1 izdate 13.10.2010. godine).

Provera i adaptacija QUALEFFO-41 upitnika sprovedena je na populaciji pacijenata obolelih od osteoporoze sa i bez vertebralnih preloma. Proces adaptacije izvršen je kroz dve studije: prevalidacije i validacije.

3.2.1 Ispitanici

Studija prevalidacije izvršena je na manjem uzorku pacijenata obolelih od osteoporoze nezavisno od postojanja vertebralnih preloma. Rezultati pacijenata koji su učestvovali u studiji prevalidacije nisu razmatrani u studiji validacije.

Studija validacije sprovedena je po dizajnu kontrolne studije. Studija je uključila dve grupe pacijenata: interventnu grupu (pacijenti oboleli od osteoporoze sa prisutnim vertebralnim prelomima) i kontrolnu grupu (pacijenti oboleli od osteoporoze bez vertebralnih preloma).

Broj pacijenata potreban za studiju validacije određen je na osnovu potrebnog broja pacijenata kako bi se utvrdila statistički značajna razlika primenom t-testa za parove. Za parametre $\alpha = 0,05$ i 80% moći testa, bilo je potrebno 33 pacijenata (139). Budući da je studija obuhvatila i proveru razlika između odgovora pacijenata nakon prvog i ponovnog popunjavanja upitnika, broj pacijenata svake grupe potreban da bi se detektovala razlika u odgovorima iznosio je 50 (140).

Kriterijumi za uključivanje pacijenata u studiju validacije bili su:

- postavljena dijagnoza primarne osteoporoze (za obe grupe pacijenata) i prisutna najmanje jedna vertebralna fraktura (za interventnu grupu pacijenata);
- pacijenti ženskog pola stariji od 45 godina;
- prisutna menopauza (amenoreja u trajanju ≥ 12 meseci);
- pacijenti sposobni da pročitaju i popune upitnik samostalno.

Kriterijumi za isključivanje pacijenata iz studije validacije:

- prisustvo bola u leđima koji je uzrokovan drugim poremećajima/bolestima;
- prisustvo zapaljenskih reumatskih bolesti;
- prisustvo malignih ili metaboličkih bolesti kostiju;
- upotreba glukokortikoida.

Pacijente su regrutovali lekari tokom lekarskog pregleda. Svako od pacijenata je potpisao obrazac za dobrovoljni pristanak za učešće u studiji.

Dijagnostičke procedure kod pacijenata

Mineralna koštana gustina kostiju određena je metodom DXA kuka i lumbalnog regiona (od L1 do L4 pršljena). Merenje BMD DXA metodom obavljeno je na aparatu GE *Lunar Prodigy*. Klasifikacija bolesnica shodno DXA nalazu urađena je prema kriterijumima SZO (19). Dijagnozu vertebralnog preloma postavio je radiolog lateralnom radiografijom torakalnog i lumbalnog dela kičme (od T4 do L5 pršljena), prema klasifikaciji *Genanta*. Na osnovu ove klasifikacije, prelom postoji ukoliko je prednja, srednja ili zadnja visina kičmenog pršljena smanjena za više od 20% (75).

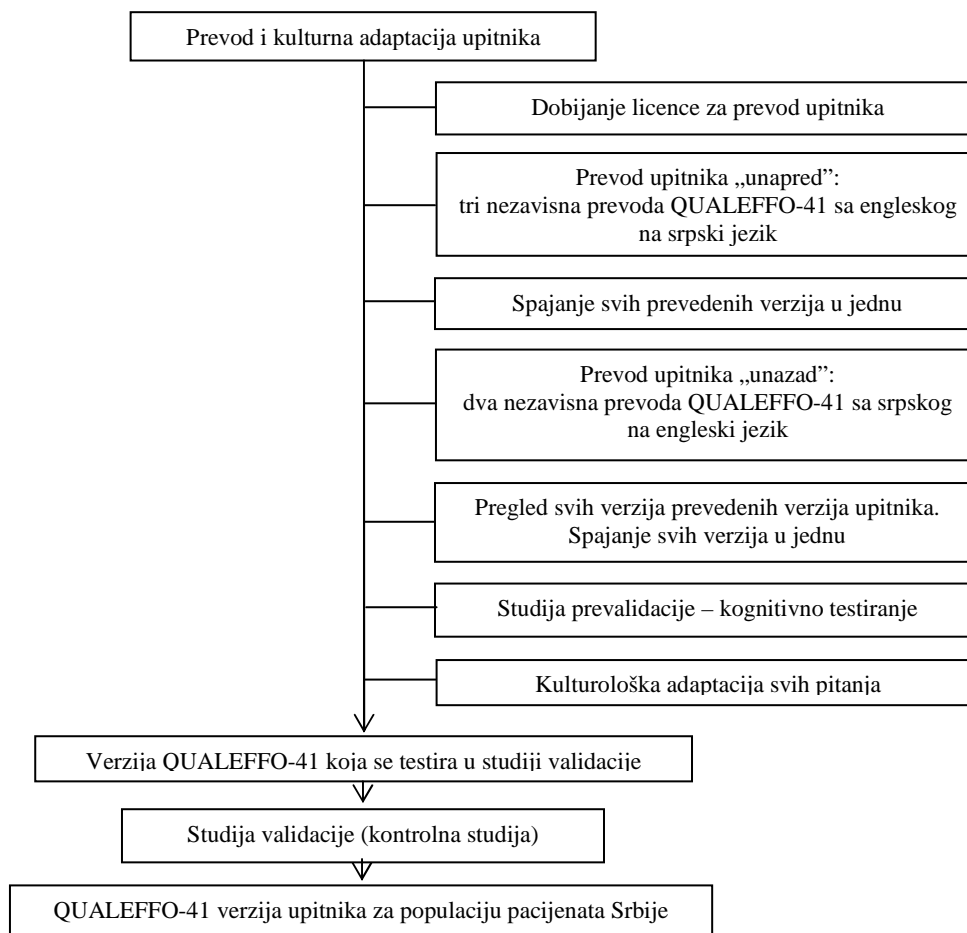
3.2.2. Prevođenje i adaptacija upitnika

Prevođenje i kulturološka adaptacija upitnika izvršena je prema ISPOR smernicama (33). Na samom početku studije, za svaki upitnik dobijena je licenca za korišćenje: licencu za EQ-5D srpske verzije izdala je EuroQol grupa (26.07.2010.godine), dok je za

QUALEFFO-41 licencu izdala Internacionalna fondacija za osteoporozu (21.07.2010.godine).

Sledeći korak bio je prevođenje „unapred“. Tri prevodioca su nezavisno jedan od drugog preveli upitnik QUALEFFO-41 sa engleskog na srpski jezik. Nakon upoređivanja sve tri verzije kreirana je jedinstvena verzija upitnika. U koraku „prevod unazad“ učestvovala su dva nezavisna prevodioca. Nakon toga, izvršeno je poređenje svih prevedenih verzija i izvršene su potrebne korekcije u upitniku.

Konačna verzija upitnika testirana je na malom broju pacijenata. Nakon popunjavanja upitnika izvršen je intervju sa pacijentima kako bi se procenila jednostavnost, jasnoća i relevantnost svakog od pitanja. Proces prevođenja, kulturološke adaptacije i validacije prikazan je na slici 9.



Slika 9. Proces prevođenja, kulturološke adaptacije i validacije upitnika QUALEFFO-41

3.2.3. Upitnici

Upitnik QUALEFFO-41 je specifičan upitnik za bolest osteoporoza sa prisutnim vertebralnim prelomima (prilog 2) (103). Većina pitanja u upitniku kreirana su na osnovu kliničkog iskustva lekara članova Evropske fondacije za osteoporozu, dok su dva pitanja preuzeta iz upitnika Mediteranske studije o osteoporozi (*Mediterranean Osteoporosis Study* - MEDOS) i upitnika Evropske studije o vertebralnoj osteoporozi (*European Vertebral Osteoporosis Study* – EVOS) (91). Upitnik QUALEFFO-41 sastoji se od četrdeset jednog pitanja koja su grupisana u pet domena: bol (sadrži 5 pitanja), fizičko funkcionisanje (sadrži 17 pitanja), slobodno vreme i društvene aktivnosti (sadrži 7 pitanja), shvatanje zdravstvenog stanja (sadrži 3 pitanja), mentalno funkcionisanje (sadrži 9 pitanja). Većina pitanja u upitniku imaju pet ponuđenih odgovora. Izuzetak su pitanja br. 23, 24, 25 i 26 sa tri, i pitanja br. 27, 28 i 29 sa četiri ponuđena odgovora. Pitanja su bodovana obrnutom skalom (odgovori koji odražavaju najbolje zdravstveno stanje bodovani su najnižim brojem poena), osim pitanja br. 33, 34, 35, 37, 39 i 40. Rezultat svakog domena predstavlja se kao linearna transformacija srednje vrednosti rezultata domena na skali od 1 do 100. Viša vrednost rezultata domena odražava gore zdravstveno stanje. Algoritam za izračunavanje omogućuje korekciju nedostajućih odgovora na pitanja. Nedostajući odgovori ne bi trebalo da budu prisutni u procentu većem od 30%. U suprotnom, rezultat bi mogao da navede na pogrešne zaključke.

Upitnik EQ-5D je opšti upitnik koji omogućuje procenu i poređenje zdravstvenih stanja različitih populacija, odnosno različitih bolesti. Sastoji se iz pet pitanja i vizuelno-analogne skale (VAS). Svako pitanje sadrži tri ponuđena odgovora. Svaki domen (pitanje) nudi tri nivoa odgovora: nivo 1 – odgovor „nema problema“ (boduje se brojem 1), nivo 2 – odgovor „postoje određeni problemi“ (boduje se brojem 2), nivo 3 – odgovor „ekstremni problemi“ (boduje se brojem 3). Konačan rezultat EQ-5D upitnika iskazan je šifrom od 5 brojeva. Postoji ukupno 245 mogućih kombinacija, pri čemu stanje 11111 odražava savršeno zdravlje, dok 33333 predstavlja hipotetički najgore zdravstveno stanje (smrt). Vrednost zdravstvenog stanja (engl. *Health State Value* – HSV) izračunava se prevođenjem kombinacije brojeva zdravstvenog stanja uz pomoć algoritma prilagođenog za područje Evrope, prema uputstvu za upotrebu upitnika (141, 142). Vrednost HSV izražava se na skali od 0 (najgore moguće zdravstveno stanje) do 1 (najbolje moguće zdravstveno stanje). VAS skala je skala nalik termometru sa

podeocima od 0 do 100 (podeok 0 predstavlja najgore, dok podeok 100 predstavlja najbolje zdravstveno stanje). Ispitanik sam precrtava skalu na onom mestu koje najbolje opisuje njegovo trenutno zdravstveno stanje, i ta vrednost predstavlja VAS vrednost.

U studiji validacije, pacijenti su popunjavali upitnike dva puta: na početku studije i nakon mesec dana. Upitnici su uvek bili popunjeni istim redosledom: QUALEFFO-41 potom EQ-5D. Prvo popunjavanje upitnika izvršeno je nakon pregleda lekara (ispred ordinacije lekara). Svako od pacijenata je samostalno popunio upitnik. Pri predaji upitnika, svaki pacijent je dobio još jedan set upitnika koji je trebalo da popuni nakon mesec dana. Glavni istraživač je nakon mesec dana telefonskim putem podsetio svakog pacijenta o datumu ponovnog popunjavanja upitnika, uz molbu da upitnike pošalje poštom.

3.2.4. Statistička analiza

Demografski podaci pacijenata, prikupljeni tokom faze uključivanja pacijenata u studiju, uključili su podatke o: starosti, dužini trajanja menopauze, bračnom stanju, zaposlenju, stepenu obrazovanja, broju vertebralnih preloma i lokalizaciji preloma. Deskriptivna statistika obuhvatila je izračunavanje: srednje vrednosti, standardne devijacije, distribucije nedostajućih podataka, efekta „poda“ i efekta „plafona“.

Efekat „plafona“ prikazuje procenat zastupljenosti najviših vrednosti odgovora, za razliku od efekta „poda“. Prisustvo visokog procenta najviših ili najnižih vrednosti ukazuje na lošu diskriminativnost pitanja, odnosno da je umanjena osetljivost upitnika (23). Potrebno je da efekat „plafona“ i „poda“ bude niži od 15%, čime se dokazuje da je na svako pitanje prisutan raspon svih odgovora (140).

Razlike u demografskim karakteristikama ispitanice su primenom t-testa. Razlike u rezultatima domena različitih grupa ispitanika ispitanice su primenom ANCOVA testa. Test je korigovan u odnosu na sve varijable za koje je t-test pokazao da se statistički značajno razlikuju među grupama pacijenata.

Interna konzistencija upitnika proverena je izračunavanjem indeksa *Cronbach* alfa za ceo upitnik. Upitnik poseduje zadovoljavajuću internu konzistentnost ukoliko je *Cronbach* alfa koeficijent veći ili jednak 0,7 (137).

Konvergentna validnost proverena je izračunavanjem *Pirson*-ovog koeficijenta između svih pitanja i rezultata domena kojima pripadaju. Da bi konvergentna validnost bila zadovoljavajuća, potrebno je da vrednost *Pirson*-ovog koeficijenta bude veća od 0,4. Diskriminativna validnost proverena je izračunavanjem *Pirson*-ovog korelacionog koeficijenta između pitanja i rezultata domena kojima ne pripadaju. Korelacioni koeficijent diskriminativne validnosti trebalo bi da bude niži od korelacionog koeficijenta konvergentne validnosti (23).

Ponovljivost je proverena između odgovora na početku studije i nakon mesec dana. Jačina podudaranja (engl. *Strength of Agreement*) odgovora ispitana je izračunavanjem međuklasnog korelacionog koeficijenta (ICC). Da bi se pokazalo dobro podudaranje odgovora potrebno je da vrednost ICC bude viša od 0,7, ali se može prihvatiti i ukoliko je veća od 0,6 (23).

Konkurentna validnost ispitana je korelacijom između rezultata upitnika QUALEFFO-41 i EQ-5D. Budući da EQ-5D sadrži mnogo manji broj pitanja, odnosno svako pitanje odražava jedan domen, proverena je korelacija samo između finalnih rezultata upitnika. Najbolji način ispitivanja konkurentne validnosti je upoređivanje rezultata dva specifična upitnika. Kako u Srbiji ne postoji validirani specifični upitnik za osteoporozu, za poređenje je korišćen generički upitnik EQ-5D.

Osetljivost upitnika ispitana je analizom *Receiver Operating Characteristics* (ROC) krive. Ova analiza ispituje moć diskriminativnosti upitnika. ROC kriva je definisana parametrima osetljivosti i specifičnosti upitnika. Senzitivnost upitnika predstavlja moć upitnika da detektuje obolele pacijente, za razliku od specifičnosti koja predstavlja moć upitnika da detektuje osobe bez bolesti. Analiza obuhvata merenje površine ispod krive (engl. *Areas Under the Curves* – AUC) za sve moguće granične vrednosti rezultata upitnika (103, 143, 144). Osetljiv upitnik ima AUC vrednosti iznad 0,7 (140).

3.3. Primena adaptirane verzije OKAT upitnika u ispitivanju faktora rizika za razvoj osteoporoze u populaciji žena Srbije

Kratka verzija upitnika za procenu znanja o osteoporozi OKAT-S (prilog 3) testirana je na većem uzorku ispitanika u okviru prospektivne multicentrične studije. Studija je sprovedena sa ispitanicima (korisnicima zdravstvenih usluga) u 7 domova zdravlja i 16 apoteka u tri različita grada u Srbiji (Novi Sad, Kikinda i Sombor). Pored građana u istraživanju su učestvovali i zdravstveni radnici. Ispitanike su regrutovala dva istraživača.

Istraživanje je sprovedeno putem upitnika OKAT-S validiranog za populaciju žena u Srbiji (136). Kriterijum za uključivanje ispitanika bili su: ispitanice ženskog pola (budući da je OKAT-S upitnik validiran na ispitanicama ženskog pola) koje govore Srpski, i ispitanice sposobne da pročitaju i samostalno popune upitnik. Pre početka popunjavanja upitnika, ispitanice su upoznate sa ciljem istraživanja. Svaka ispitanica je dala usmenu saglasnost o dobrovoljnom pristanku za učestvovanje u studiji. Istraživanja je trajalo mesec dana (tokom novembra 2011. godine).

Upitnik, koji je korišćen za ovo istraživanje, sastojao se iz 3 dela. Prvi deo je imao za cilj da ispita demografske karakteristike ispitanica. Ovaj deo upitnika sadržao je i pitanja koja su ispitivala: starost, indeks telesne mase i godine početka menopauze. Drugi deo obuhvatio je pitanja OKAT-S upitnika, dok je treći deo obuhvatio pitanja o prisutnim faktorima rizika. Budući da se OKAT-S verzija upitnika sastoji iz 9 pitanja, rezultat upitnika izražen je na skali od 1-9. Loše znanje je definisano kao skor manji od 50% (manje od 5 tačnih odgovora na pitanja).

Treći deo upitnika sastavljen je na osnovu ekspertskog mišljenja i pitanja FRAX upitnika (145). Sva pitanja u upitniku mogu da se podele u dve grupe: pitanja koja ispituju zastupljenost promenljivih (6 pitanja) i zastupljenost nepromenljivih faktora rizika (7 pitanja) (prilog 4).

Broj prisutnih faktora rizika izražen je kao ukupan broj faktora rizika.

3.3.1. Statistička obrada podataka

Podaci prikupljeni tokom istraživanja podeljeni su u dve grupe: grupe ispitanika nižeg obrazovanja (bez škole, osnovna, srednja i viša škola) i fakultetskog ili višeg

obrazovanja (završen fakultet, specijalizacija, magistratura, doktorat). Ovakva podela izvršena je sa ciljem ispitivanja razlika u znanju ispitanika ove dve grupe, budući da je OKAT-S upitnik testiran na populaciji studenata (budućeg fakultetskog i višeg obrazovanja).

Analiza demografskih karakteristika ispitanika obuhvatila je analizu sledećih varijabli: starost, godine početka menopauze, reproduktivni status, telesna masa, telesna visina, indeks telesne mase, radni status, bračni status, porodični status, broj članova domaćinstva, obrazovanje, prihodi. Pored mera centralne tendencije prikazane su i vrednosti testova kojima je testirana razlika među grupama (t-test i *chi*-kvadrat test).

Interna konzistencija drugog dela upitnika (OKAT-S) proverena je izračunavanjem indeksa *Cronbach a* za obe populacije. Pored osnovne provere interne konzistencije, *Cronbach a* koeficijent izračunat je i nakon svakog izbrisanog pitanja kako bi se proverio uticaj svakog pitanja na konzistentnost upitnika.

Težina pitanja proverena je izračunavanjem indeksa težine.

Razlike između dve populacije u znanju o osteoporozu, testirane su *chi*-kvadrat testom.

3.4. Troškovi i efektivnost terapije pacijenata sa osteoporozom

3.4.1. Izračunavanje troškova

Pri izračunavanju troškova terapije korišćeni su podaci pacijenata koji su učestvovali u studiji validacije upitnika QUALEFFO-41 (89). Posmatrani su podaci pacijenata lečenih alendronskom i ibandronskom kiselinom. Troškovi lečenja i terapije razvrstani su prema grupama pacijenata u zavisnosti od prisustva vertebralnih preloma.

Korišćeni pristup za analizu troškova je *bottom-up*. Troškovi su posmatrani iz perspektive Republičkog fonda za zdravstveno osiguranje Republike Srbije (RFZO). Evidentirani su troškovi svakog pojedinačnog pacijenta. U proceni troškova posmatrani su varijabilni troškovi lečenja. Za izračunavanje troškova lekarskih pregleda i dijagnostičkih procedura korišćene su propisane cene RFZO za fiskalnu 2012. godinu. U tabelama 11, 12 i 13 prikazane su cene lekarskih pregleda, dijagnostičkih procedura i lekova.

Tabela 11. Cene lekarskih pregleda i dijagnostičkih procedura

| Pregled | Cena (RSD) |
|---|------------|
| Pregled lekara specijaliste reumatologije (prosečna cena pregleda lekara specijaliste, docenta i univerzitetskog profesora) | 366,06 |
| Ponovni pregled lekara specijaliste reumatologije (prosečna cena pregleda lekara specijaliste, docenta i univerzitetskog profesora) | 242,36 |
| Pregled lekara opšte prakse | 236,68 |
| Ponovni pregled lekara opšte prakse | 153,84 |
| Pregled lekara specijaliste ortopedije | 284,10 |
| Pregled lekara specijaliste fizijatrije | 357,36 |
| Pregled endokrinologa | 284,10 |
| Fizikalna procedura | 110,00 |
| RTG kičme | 142,00 |
| DXA | 1800,00 |
| Mider gipsani rasteretni torako-lumbalni | 353,82 |

Tabela 12. Cene testova biohemijske laboratorije

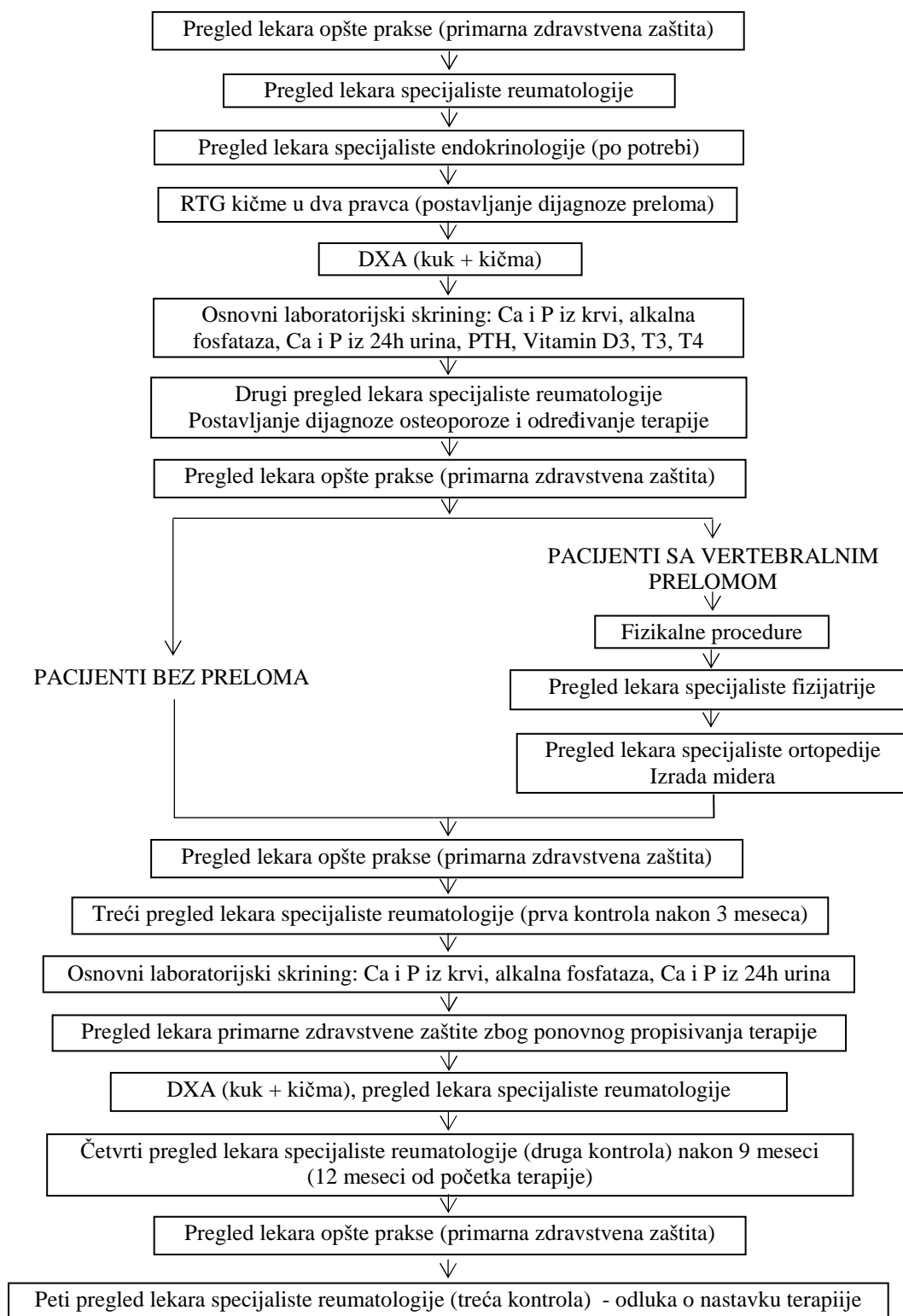
| Vrsta testa | Cena (RSD) |
|-------------------|------------|
| Ca iz krvi | 105,32 |
| P iz krvi | 105,32 |
| Alkalna fosfataza | 140,00 |
| Ca u 24h urinu | 133,72 |
| P u 24h urinu | 133,72 |
| PTH | 1552,00 |
| Vitamin D3 | 962,09 |
| T3 | 2872,05 |
| T4 | 1505,25 |

Cene lekova, navedene u tabeli 13, su cene koje nisu uvećane za visinu poreza na dodatu vrednost i troškova prometa na malo. Cene su u skladu sa cenama koje priznaje RFZO i koje se primenjuju u maloprodajnoj mreži državnih apoteka. Neki od lekova nalaze se na Pozitivnoj listi RFZO (146, 147). Na osnovu raspoloživih podataka pacijenata možemo zaključiti da su pacijenti imali osnovni paket obaveznog zdravstvenog osiguranja koji je pokrio troškove lečenja, postavljanja dijagnoze i određenog broja lekova. Za pojedine lekove pacijenti su sami snosili troškove (npr. tablete ibandronske kiseline).

Tabela 13. Cene lekova

| Vrsta leka | Cena (RSD) |
|---|------------|
| Alendronska kiselina (tabl. 20 x 10mg) | 459,70 |
| Alendronska kiselina (tabl. 4 x 70mg) | 639,90 |
| Alendronska kiselina + holekalciferol (tabl. 4 x (70mg + 5600IJ)) | 777,80 |
| Ibandronska kiselina (film tabl. 1 x 150mg) | 2229,20 |
| Ibandronska kiselina (rastvor za inj. 1 x 3mg/3ml) | 7854,40 |

Obuhvat troškova lečenja pacijenata izvršen je prema algoritmu postavljenom na osnovu ekspertskog mišljenja (slika 10).



Slika 10. Algoritam protokola lečenja pacijenata sa osteoporozom

Efektivnost terapije procenjena je na osnovu vrednosti zdravstvenog stanja (engl. *Health State Value* – HSV) određene putem EQ-5D upitnika, za svakog pacijenta.

3.4.2. Inkrementalna analiza odnosa troškova i efektivnosti

Analiza trošak-efektivnost je sistemski metod za poređenje dva ili više alternativna tretmana merenjem troškova i posledica svakog od njih. Razlika u troškovima tretmana (Δ troškovi) u poređenju sa razlikom njihovih ishoda (Δ efektivnost) predstavlja inkrementalnu analizu odnosa troškova i efektivnosti (ICER) (8). Za poređenje dve terapijske alternative neophodno je poređenje troškova alternativa čiji je krajnji rezultat izmeren istim pokazateljem (148). Da bi se izvršila ova analiza, primenjeno je nekoliko koraka:

- identifikovani su klinički koraci u postavljanju dijagnoze i lečenju pacijenata obolelih od osteoporoze na osnovu ekspertskeg mišljenja
- za svaki korak utvrđen je trošak prema cenovniku RFZO
- identifikovana je terapija za svakog pacijenta
- pacijenti su razvrstani u dve grupe u zavisnosti od toga da li koriste alendronsku ili ibandronsku kiselinu
- troškovi lečenja izračunati su za svakog pacijenta pojedinačno uključujući varijabilne troškove (troškove lekova, biohemijskih testova i lekarskih pregleda koji su bili stalni u dužem vremenskom periodu)
- za svakog pojedinačnog pacijenta izračunata je HSV vrednost na osnovu rezultata EQ-5D upitnika
- izvršeno je poređenje prosečnih odnosa troškova dve terapijske alternative i njihovih HSV vrednosti.

Inkrementalni troškovi dobijaju se iz odnosa Δ troškovi/ Δ efektivnost i govore koliko dodatno košta svaki dodatni efekat efektivnije alternative u odnosu na alternativu sa manjim efektom (148).

3.5. Programi za statističku obradu podataka

Statistička obrada podataka svih studija opisanih u doktorskoj disertaciji izvršena je u programskim paketima: *Statistical Package for Social Sciences* (SPSS) verzija 18, AMOS, *Microsoft Office Excel* 2003 i *MedCalc* verzija 11.6.1.

4. Rezultati

4.1. Rezultati studije adaptacije upitnika za ispitivanje znanja o osteoporozu

Nakon faze prevođenja i usklađivanja upitnika OKAT sprovedena je studija prevalidacije. Upitnik OKAT testiran je na uzorku od 20 studenata. Tokom testiranja studenti nisu imali značajne primedbe koje bi dovele do promene ili izbacivanja pitanja iz upitnika.

U studiji validacije učestvovalo je 250 studenata ženskog pola. Prosečna starost studenata iznosila je 21,29 godina (SD=1,83 godina). Srednja vrednost rezultata znanja iznosila je 8,31 (SD=2,85) na skali od 1 do 20. Studentima je za popunjavanje upitnika bilo potrebno oko 3 minuta.

Svako pitanje procenjeno je izračunavanjem indeksa težine, koeficijenta korelacije između pitanja i konačnog rezultata upitnika. Najviši indeks težine zabeležen je za pitanja broj 1 („Osteoporoza dovodi do povećanja rizika za prelom kosti“) i broj 7 („Mala čvrstina kosti je podjednako važna, kao i padovi iz stojećeg ili sedećeg položaja, za nastanak preloma“) (0,97 i 0,79, po redosledu). Za pitanja broj 10 („Fizička aktivnost doprinosi prevenciji osteoporoze“) i broj 13 („Adekvatan unos kalcijuma se može obezbediti konzumiranjem dve čaše mleka ili jogurta dnevno“) zabeležen je izuzetno nizak indeks težine (0,09 i 0,07, po redosledu). Dvanaest pitanja imala su korelacioni koeficijent veći ili jednak 0,2 (tabela 14).

Interna konzistentnost pitanja proverena je izračunavanjem *Cronbach* alfa koeficijenta za ceo upitnik i nakon izbacivanja svakog pojedinačnog pitanja iz upitnika. *Cronbach* alfa koeficijent za ceo upitnik iznosio je 0,57. *Cronbach* alfa koeficijent imao je vrednosti od 0,54 do 0,59 nakon izbacivanja svakog pojedinačnog pitanja, što je ukazalo na lošu konzistentnost upitnika (tabela 14).

Tabela 14. Osnovne karakteristike OKAT upitnika

| | | Indeks težine | Korelacija između pitanja i finalnog rezultata | Cronbach alfa ^a |
|-----|---|---------------|--|----------------------------|
| 1. | Osteoporozna dovodi do povećanja rizika za prelom kosti | 0,97 | 0,34 | 0,56 |
| 2. | Osteoporozna je često praćena simptomima (npr. bolom), pre nego što nastane prelom kosti | 0,30 | 0,22 | 0,56 |
| 3. | Velika gustina koštane mase na kraju perioda razvoja (između 25. i 30. godine života), ne štiti osobu od razvoja osteoporoze u starijem životnom dobu | 0,28 | 0,16 | 0,57 |
| 4. | Osteoporozna se češće javlja kod muškaraca | 0,74 | 0,22 | 0,56 |
| 5. | Pušenje doprinosi razvoju osteoporoze | 0,54 | 0,25 | 0,55 |
| 6. | Žene bele rase, u poređenju sa ženama drugih rasa, imaju veći rizik za nastanak preloma | 0,18 | 0,20 | 0,56 |
| 7. | Mala čvrstina kosti je podjednako važna kao i padovi (iz stojećeg ili sedećeg položaja) za nastanak preloma | 0,79 | 0,20 | 0,56 |
| 8. | Do 80. godine života, većina žena oboli od osteoporoze | 0,63 | 0,25 | 0,55 |
| 9. | Od 50. godine života, većina žena može da očekuje bar jedan prelom kosti | 0,37 | 0,15 | 0,57 |
| 10. | Fizička aktivnost doprinosi prevenciji osteoporoze | 0,09 | 0,06 | 0,58 |
| 11. | Lako je zaključiti da li sam pod rizikom da obolim od osteoporoze na osnovu mojih faktora rizika | 0,26 | 0,13 | 0,57 |
| 12. | Genetska predispozicija za osteoporozu je značajan faktor rizika | 0,71 | 0,26 | 0,55 |
| 13. | Adekvatan unos kalcijuma se može obezbediti konzumiranjem dve čase mleka ili jogurta dnevno | 0,07 | 0,09 | 0,57 |
| 14. | Sardine i brokoli su dobar izvor kalcijuma za osobe koje ne unose mleko i mlečne proizvode | 0,56 | 0,12 | 0,57 |
| 15. | Dijetetski suplementi (preparati u vidu tableta, šumećih tableta ili granula) koji sadrže kalcijum mogu da spreče gubitak koštane mase | 0,22 | 0,17 | 0,56 |
| 16. | Umerene količine alkohola dnevno (2 jedinice) imaju mali uticaj na nastanak osteoporoze | 0,38 | 0,20 | 0,56 |
| 17. | Unos velike količine soli je faktor rizika za nastanak osteoporoze | 0,20 | 0,01 | 0,59 |
| 18. | U prvih deset godina od početka menopauze, gubitak koštane mase je mali | 0,39 | 0,30 | 0,54 |
| 19. | Hormonska terapija, primenjena bilo kada nakon menopauze, sprečava dalji gubitak koštane mase | 0,38 | 0,23 | 0,55 |
| 20. | U Srbiji nije dostupan efikasan tretman osteoporoze | 0,25 | 0,27 | 0,55 |

^aCronbach alfa koeficijent kada se pitanje izbriše iz upitnika

Struktura upitnika od 20 pitanja (prvog modela) ispitana je faktorskom analizom. Pouzdanost izvođenja faktorske analize proverena je *Kaiser-Meyer-Olkin* testom adekvatnosti uzorka. Ovim testom proverena je proporcija varijansi varijabla (pitanja) koja može da bude uzrokovana postojanjem podfaktora. Vrednost *Kaiser-Meyer-Olkin* testa iznosila je 0,557 (granična vrednost je 0,5). Ovom je potvrđeno da faktorska analiza modela može da se sprovede.

Nulta hipoteza „korelacioni matriks potvrđuje strukturu upitnika“ ispitana je testom *Bartlett's Test of Sphericity* koji se sastoji u određivanju *chi*-kvadrata. Ovaj test omogućuje proveru korelacije među pitanjima (otkrivanje strukture upitnika otežano je ukoliko pitanja nisu u korelaciji). *Chi*-kvadrat iznosio je 382,53 ($p < 0,001$) čime je potvrđeno da faktorskom analizom može da se ispita struktura upitnika.

Primenom pravila „*Eigen* vrednosti veće od 1“ u faktorskoj analizi pokazano je da postoji 8 različitih faktora (tabela 15).

Tabela 15. Rezultati faktorske analize prvog modela

| Faktor | Inicijalne <i>Eigen</i> vrednosti | | | Rotacioni zbir kvadrata <i>loadings</i> vrednosti |
|--------|-----------------------------------|---------------|-----------------------|---|
| | Total | Varijansa (%) | Kumulativne vrednosti | Ukupno |
| 1 | 2,26 | 11,31 | 11,31 | 1,09 |
| 2 | 1,77 | 8,84 | 20,15 | 1,06 |
| 3 | 1,44 | 7,18 | 27,32 | 1,09 |
| 4 | 1,33 | 6,63 | 33,95 | 1,12 |
| 5 | 1,27 | 6,36 | 40,31 | 1,15 |
| 6 | 1,20 | 6,02 | 46,33 | 1,13 |
| 7 | 1,10 | 5,49 | 51,82 | 0,63 |
| 8 | 1,03 | 5,13 | 56,95 | 0,76 |
| 9 | 0,98 | 4,91 | 61,87 | |
| 10 | 0,92 | 4,59 | 66,46 | |
| 11 | 0,88 | 4,38 | 70,83 | |
| 12 | 0,83 | 4,16 | 74,99 | |
| 13 | 0,82 | 4,09 | 79,09 | |
| 14 | 0,74 | 3,68 | 82,77 | |
| 15 | 0,69 | 3,46 | 86,23 | |
| 16 | 0,66 | 3,31 | 89,54 | |
| 17 | 0,60 | 2,99 | 92,53 | |
| 18 | 0,56 | 2,81 | 95,34 | |
| 19 | 0,49 | 2,44 | 97,77 | |
| 20 | 0,45 | 2,23 | 100,00 | |

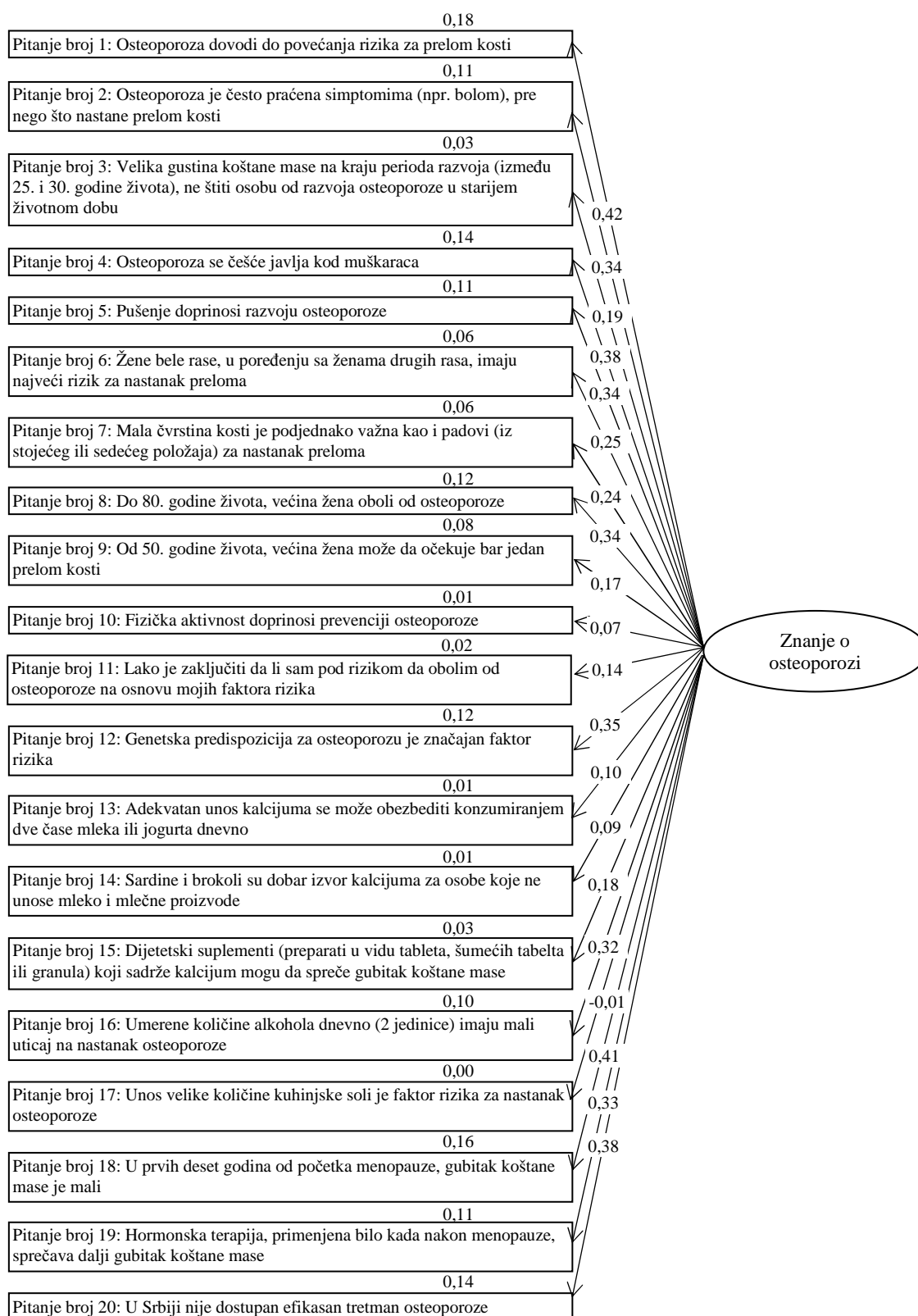
Tabela 16. Korelacioni koeficijenti (veći od 0,4) između pitanja i faktora

| Pitanja | Faktor | | | | | | | |
|--|--------|------|------|------|------|------|------|-------|
| | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 | 6 | 7 | 8 |
| 1. Osteoporoza dovodi do povećanja rizika za prelom kosti | | | 0,47 | | | | | |
| 2. Osteoporoza je često praćena simptomima (npr. bolom), pre nego što nastane prelom kosti | | | | | | | | |
| 3. Velika gustina koštane mase na kraju perioda razvoja (između 25. i 30. godine života), ne štiti osobu od razvoja osteoporoze u starijem životnom dobu | | | | | | | | |
| 4. Osteoporoza se češće javlja kod muškaraca | | | | | | | | |
| 5. Pušenje doprinosi razvoju osteoporoze | 0,54 | | | | | | | |
| 6. Žene bele rase, u poređenju sa ženama drugih rasa, imaju veći rizik za nastanak preloma | | | | | | 0,85 | | |
| 7. Mala čvrstina kosti je podjednako važna kao i padovi (iz stojećeg ili sedećeg položaja) za nastanak preloma | | | 0,72 | | | | | |
| 8. Do 80. godine života, većina žena oboli od osteoporoze | | | | | | | | |
| 9. Od 50. godine života, većina žena može da očekuje bar jedan prelom kosti | | | | | | | | |
| 10. Fizička aktivnost doprinosi prevenciji osteoporoze | | | | | | | | |
| 11. Lako je zaključiti da li sam pod rizikom da obolim od osteoporoze na osnovu mojih faktora rizika | | 0,90 | | | | | | |
| 12. Genetska predispozicija za osteoporozu je značajan faktor rizika | | | | | | | | |
| 13. Adekvatan unos kalcijuma se može obezbediti konzumiranjem dve čase mleka ili jogurta dnevno | | | | | | | | |
| 14. Sardine i brokoli su dobar izvor kalcijuma za osobe koje ne unose mleko i mlečne proizvode | | | | | | | | |
| 15. Dijetetski suplementi (preparati u vidu tableta, šumećih tableta ili granula) koji sadrže kalcijum mogu da spreče gubitak koštane mase | | | | | | | | |
| 16. Umerene količine alkohola dnevno (2 jedinice) imaju mali uticaj na nastanak osteoporoze | 0,60 | | | | | | 0,42 | -0,51 |
| 17. Unos velike količine soli je faktor rizika za nastanak osteoporoze | | | | | | | | |
| 18. U prvih deset godina od početka menopauze, gubitak koštane mase je mali | | | | 0,55 | | | | |
| 19. Hormonska terapija, primenjena bilo kada nakon menopauze, sprečava dalji gubitak koštane mase | | | | | | | | |
| 20. U Srbiji nije dostupan efikasan tretman osteoporoze | | | | | 0,75 | | | |

Metodom „*Principal Axis Factoring*“ sa *Promax* rotacijom izolovani su faktori (domeni) i pitanja koja ulaze u sastav svakog faktora. Vrednost korelacionog koeficijenta veća od 0,4 odredila je pripadanje pitanja faktorima (tabela 16).

Grupisanje pitanja prema faktorima nije izvršeno budući da prvi model sadrži 8 faktora. Primenjeno je pravilo da svaki faktor treba da sadrži najmanje tri pitanja (koeficijenta korelacije većih od 0,4) da bi se pouzdano identifikovao faktor (21, 149). Takođe, povećanjem broja pitanja unutar faktora povećava se i njegova stabilnost (150). Kako je već potvrđena struktura upitnika od 20 pitanja originalnom studijom (130), prednost nad analizom EFA data je analizi CFA (23).

Prvi model koji je testiran konfirmatornom faktorskom analizom sastojao se od 20 pitanja. Vrednosti indeksa uklapanja iznosili su: TLI = 0,538, CFI = 0,587, RMSEA = 0,048, $\chi^2 = 268,73$ ($p < 0,001$, SE = 0,609, za 2000 *bootstrap* uzoraka), *Bollen-Stine bootstrap* $p = 0,002$. Vrednosti *factor loadings* kretale su se u rasponu od -0,012 do 0,421 (slika 11).



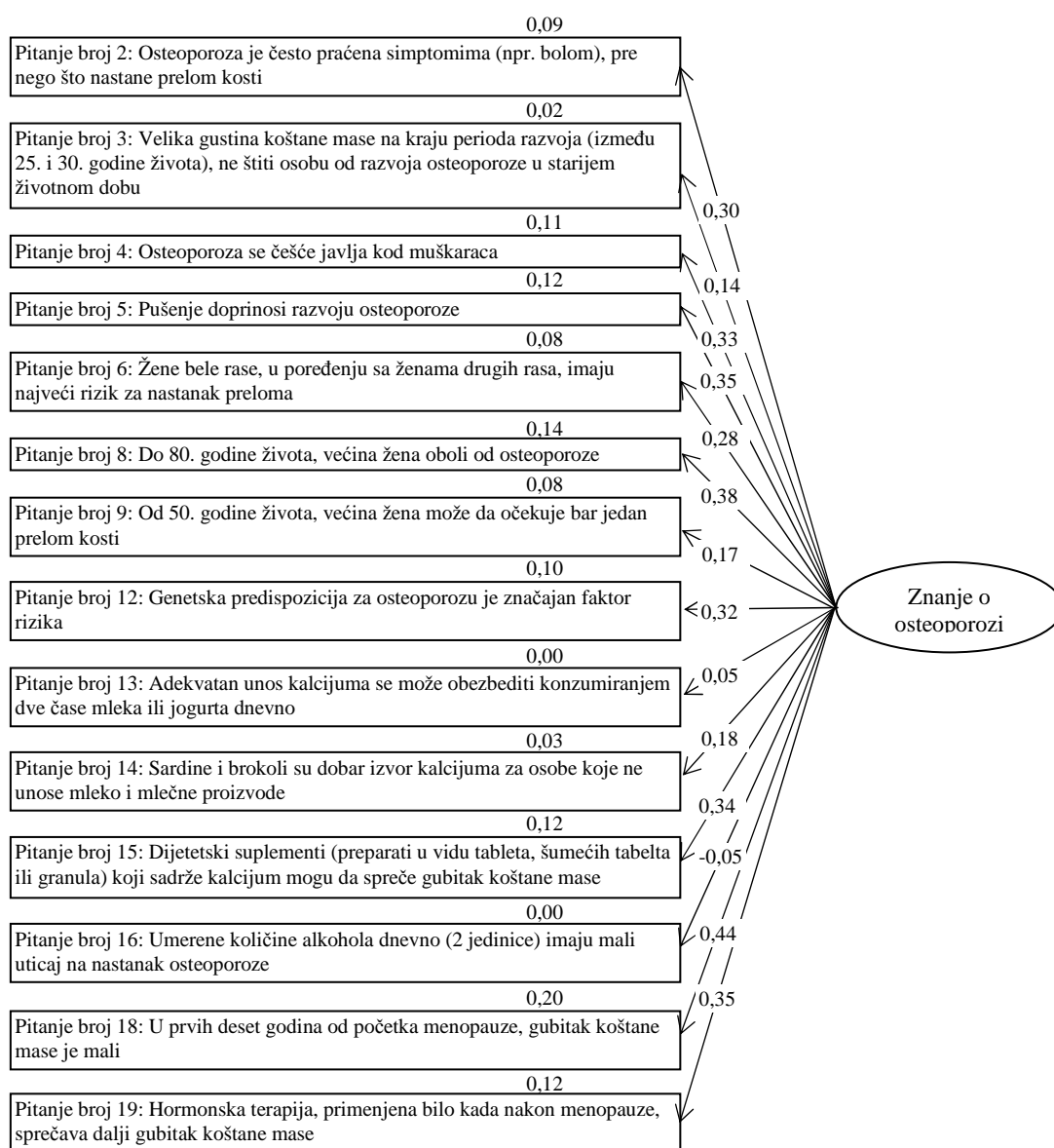
Slika 11. Prvi model OKAT upitnika

Vrednosti indeksa uklapanja za prvi model nisu bile zadovoljavajuće. Iz tog razloga je razmotreno izbacivanje nekih pitanja iz upitnika.

Validacija sadržaja ukazala je da upitnik OKAT sadrži pitanja koja nisu primerena opštoj populaciji ispitanika. Pitanja broj 11 („Lako je zaključiti da li sam pod rizikom da obolim od osteoporoze na osnovu mojih faktora rizika“) i broj 20 („U Srbiji nije dostupan efikasan tretman osteoporoze“) zahtevaju dodatno znanje o kliničkim faktorima rizika i postojećoj terapiji osteoporoze, koje ne može da se očekuje od opšte populacije ispitanika. Iz ovog razloga su ova dva pitanja izbačena iz upitnika.

Pitanja broj 1, 7, 10 i 13 izbačena su zbog suviše visokog, odnosno niskog indeksa težine pitanja.

Drugi model ispitan konfirmatornom faktorskom analizom sastojao se od 14 pitanja (slika 12).



Slika 12. Drugi model OKAT upitnika

Vrednosti indeksa uklapanja drugog modela bili su: TLI = 0,637, CFI = 0,693, RMSEA = 0,045, $\chi^2 = 115,216$ ($p = 0,003$, SE = 0,341, za 2000 *bootstrap* uzoraka), *Bollen-Stine bootstrap* $p = 0,021$.

Vrednosti *factor loadings* kretale su se u rasponu od -0,049 do 0,442. Pitanja broj 17, 14, 3, 9, i 15 imala su vrednosti *factor loadings* manje od 0,2 što je dovelo do njihovog isključivanja iz upitnika. Ova pitanja su postepeno isključivana iz upitnika tako da je ispitano još pet modela (3. - 7. model). Svaki model pokazivao je bolje karakteristike od prethodnog (tabela 17, 18).

Tabela 17. Vrednosti *factor loadings* različitih modela upitnika

| Pitanja | CFA model (isključena pitanja) | | | | | | |
|--|--------------------------------|---|------------|------------|-----------|-----------|------------|
| | 1. | 2. (1,7, 10, 11, 13, 20) | 3. (17) | 4. (14) | 5. (3) | 6. (9) | 7. (15) |
| 1. Osteoporoza dovodi do povećanja rizika za prelom kosti | 0,42 | | | | | | |
| 7. Mala čvrstina kosti je podjednako važna kao i padovi (iz stojećeg ili sedećeg položaja) za nastanak preloma | 0,24 | | | | | | |
| 10. Fizička aktivnost doprinosi prevenciji osteoporoze | 0,07 | | | | | | |
| 11. Lako je zaključiti da li sam pod rizikom da obolim od osteoporoze na osnovu mojih faktora rizika | 0,14 | | | | | | |
| 13. Adekvatan unos kalcijuma se može obezbediti konzumiranjem dve čase mleka ili jogurta dnevno | 0,10 | | | | | | |
| 20. U Srbiji nije dostupan efikasan tretman osteoporoze | 0,38 | | | | | | |
| 17. Unos velike količine soli je faktor rizika za nastanak osteoporoze | -0,01 | -0,05 | | | | | |
| 14. Sardine i brokoli su dobar izvor kalcijuma za osobe koje ne unose mleko i mlečne proizvode | 0,09 | 0,05 | 0,06 | | | | |
| 3. Velika gustina koštane mase na kraju perioda razvoja (između 25. i 30. godine života), ne štiti osobu od razvoja osteoporoze u starijem životnom dobu | 0,19 | 0,14 | 0,14 | 0,14 | | | |
| 9. Od 50. godine života, većina žena može da očekuje bar jedan prelom kosti | 0,17 | 0,17 | 0,18 | 0,17 | 0,16 | | |
| 15. Dijetetski suplementi (preparati u vidu tableta, šumećih tableta ili granula) koji sadrže kalcijum mogu da spreče gubitak koštane mase | 0,18 | 0,18 | 0,19 | 0,19 | 0,19 | 0,18 | |
| 2. Osteoporoza je često praćena simptomima (npr. bolom), pre nego što nastane prelom kosti | 0,34 | 0,30 | 0,29 | 0,29 | 0,29 | 0,31 | 0,33 |
| 4. Osteoporoza se češće javlja kod muškaraca | 0,38 | 0,33 | 0,33 | 0,33 | 0,34 | 0,37 | 0,38 |
| 5. Pušenje doprinosi razvoju osteoporoze | 0,34 | 0,35 | 0,36 | 0,36 | 0,35 | 0,35 | 0,34 |
| 6. Žene bele rase, u poređenju sa ženama drugih rasa, imaju veći rizik za nastanak preloma | 0,25 | 0,28 | 0,29 | 0,29 | 0,29 | 0,28 | 0,27 |
| 8. Do 80. godine života, većina žena oboli od osteoporoze | 0,34 | 0,38 | 0,37 | 0,37 | 0,39 | 0,39 | 0,40 |
| 12. Genetska predispozicija za osteoporozu je značajan faktor rizika | 0,35 | 0,32 | 0,33 | 0,33 | 0,32 | 0,30 | 0,27 |
| 16. Umerene količine alkohola dnevno (2 jedinice) imaju mali uticaj na nastanak osteoporoze | 0,32 | 0,34 | 0,34 | 0,35 | 0,34 | 0,33 | 0,33 |
| 18. U prvih deset godina od početka menopauze, gubitak koštane mase je mali | 0,41 | 0,44 | 0,44 | 0,44 | 0,44 | 0,44 | 0,42 |
| 19. Hormonska terapija, primenjena bilo kada nakon menopauze, sprečava dalji gubitak koštane mase | 0,33 | 0,35 | 0,34 | 0,34 | 0,35 | 0,36 | 0,36 |

Vrednosti indeksa uklapanja ukazale su da je sedmi model po redu imao najbolje karakteristike (TLI i CFI > 0,90, RMSEA < 0,05, $\chi^2 = 31,79$ (p=0,240, SE=0,176, za 2000 *bootstrap* uzoraka) (tabela 18).

Tabela 18. Karakteristike CFA modela

| CFA ^a model (broj pitanja) | Redni broj isključenog pitanja (iz 1. CFA modela i svakog prethodnog) | <i>Chi</i> -kvadrat (p) | <i>Bollen-Stine</i> <i>bootstrap</i> p | TLI ^b | CFI ^c | RMSEA ^d |
|--|--|----------------------------|---|------------------|------------------|--------------------|
| 1. (20) | | 268,734 (p<0,001) | 0,002 | 0,538 | 0,587 | 0,048 |
| 2. (14) | 1. , 7. 10. , 11., 13., 20. | 115,216 (p=0,003) | 0,021 | 0,637 | 0,693 | 0,045 |
| 3. (13) | 17. | 80,575 (p=0,092) | 0,159 | 0,817 | 0,848 | 0,031 |
| 4. (12) | 14. | 69,283 (p=0,079) | 0,132 | 0,818 | 0,851 | 0,034 |
| 5. (11) | 3. | 57,147 (p=0,088) | 0,122 | 0,834 | 0,867 | 0,035 |
| 6. (10) | 9. | 43,576 (p=0,152) | 0,167 | 0,88 | 0,907 | 0,031 |
| 7. (9) | 15. | 31,794 (p=0,24) | 0,249 | 0,925 | 0,944 | 0,027 |

^aCFA - Konfirmatorna faktorska analiza

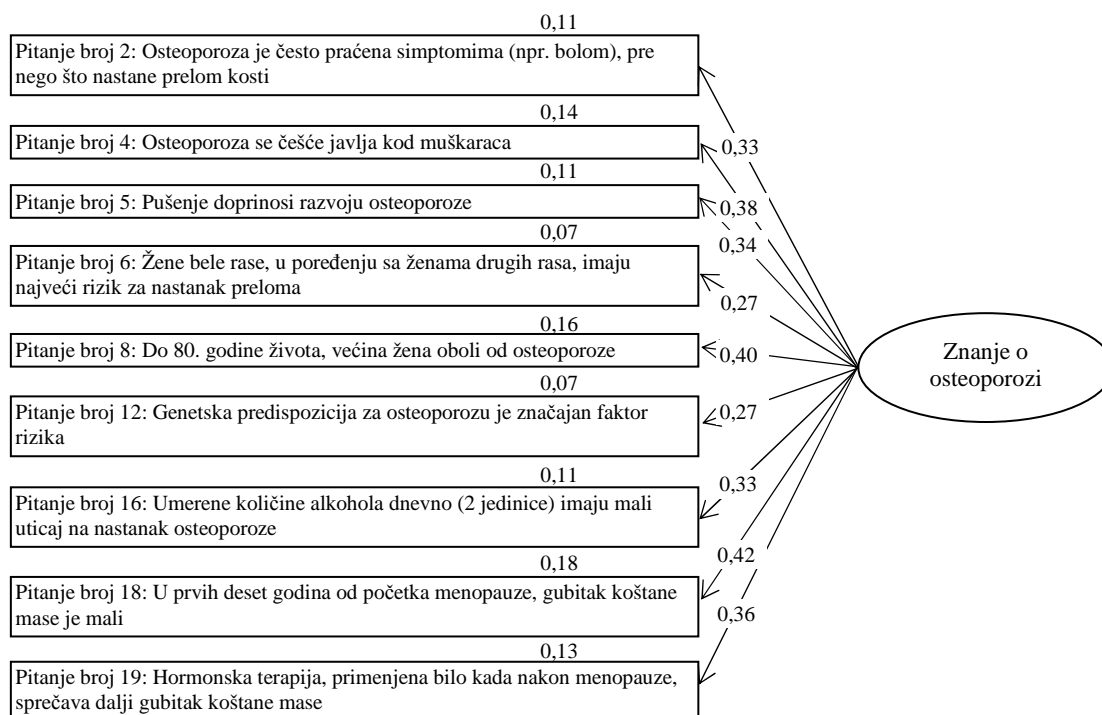
^bTLI - *Tucker Lewis* indeks

^cCFI - *Comparative Fit* indeks

^dRMSEA - *Root Mean Square Error of Approximation*

Sedmi model se sastoji od 9 pitanja (broj 2, 4, 5, 6, 8, 12, 16, 18 i 19) i nazvan je skraćeni model OKAT upitnika, odnosno OKAT-S.

Vrednosti *factor loadings* sedmog modela bile su iznad 0,2 (raspon od 0,27 do 0,42) (slika 13).



Slika 13. Sedmi model OKAT upitnika (OKAT-S)

Cronbach alfa koeficijent sedmog modela iznosio je 0,55.

Srednja vrednost znanja procenjena OKAT-S upitnikom iznosila je 4,25 (SD=1,95) što predstavlja 47,20% maksimalnog rezultata.

4.2. Rezultati studije validacije QUALEFFO-41 upitnika za procenu kvaliteta života pacijenata koji boluju od osteoporoze sa prisutnim vertebralnim prelomima

U okviru studije prevalidacije, nakon faze prevođenja i usklađivanja, upitnik QUALEFFO-41 testiran je na uzorku od 9 pacijenata kojima je postavljena dijagnoza osteoporoze. Prosečna starost pacijenata iznosila je 64,89 godina (SD = 3,48).

Prema rezultatima studije prevalidacije nijedno pitanje nije zamenjeno ili izbačeno iz upitnika. Na osnovu mišljenja pacijenata većina pitanja je precizna, razumljiva i relevantna za ispitivanje kvaliteta života. Tri pitanja su neznatno izmenjena:

- pitanje broj 14: „Da li možete da podižete predmete težine oko 20lbs (što je na primer 12 boca mleka ili jednogodišnje dete) i da ih nosite najmanje 10 jardi?“ - anglo-saksonske jedinice zamenjene su jedinicama internacionalnog sistema (lbs su zamenjene kilogramima, a jardi metrima).
- pitanje broj 18 „Da li možete da se popnete uz stepenice na prvi sprat kuće?“ - izmenjeno je u „Da li možete da se popnete uz stepenice na prvi sprat?“, bez navođenja određenog mesta uzimajući u obzir da svi pacijenti ne žive u kući.
- pitanje broj 26: „Da li možete da idete u pozorište ili bioskop?“ - dodat je još jedan odgovor: „nemam prilike za to“, u skladu sa životnim uslovima pacijenata.

Nijedna korekcija pitanja nije uticala na promenu značenja pitanja, čime svako od ovih pitanja i dalje odgovara domenu „fizička aktivnost“.

Za studiju validacije regrutovano je 110 pacijenata (52 za interventnu i 58 za kontrolnu grupu). Dva pacijenta interventne grupe nisu ispunila sve kriterijume za uključivanje (imali su dijagnozu sekundarne osteoporoze), tako da je procenat pacijenata koji je učestvovao u studiji 92,15%. Sedam pacijenata kontrolne grupe nisu vratili upitnike nakon inicijalnog uključivanja, dok jedan pacijent nije ispunio kriterijume za uključivanje. Time je procenat uključenih pacijenata kontrolne grupe iznosio 86,21%.

Upitnike je vratilo 80% pacijenata interventne i 52% pacijenata kontrolne grupe nakon drugog popunjavanja upitnika (nakon mesec dana). Prosečno vreme između prvog i drugog popunjavanja upitnika iznosilo je 30,40 dana (SD = 9,51) za interventnu i 32,48

dana (SD = 11,29) za kontrolnu grupu pacijenata. Pacijentima je bilo potrebno oko petnaest minuta da popune set upitnika.

Statistički značajne razlike između dve grupe pacijenata utvrđene su za varijable: godine starosti, dužina trajanja menopauze, radni i bračni status (tabela 19). Ove varijable su u daljim statističkim analizama predstavljale kontrolne varijable.

Tabela 19. Socio-demografske i kliničke karakteristike pacijenata interventne i kontrolne grupe

| | Interventna grupa (n = 50) | Kontrolna grupa (n = 50) | p-vrednost |
|---------------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------|
| | X (SD) | | |
| Starost (godine) | 71,84 (8,57) | 63,02 (7,49) | < 0,001* |
| Početak menopauze (godine) | 47,10 (5,13) | 47,02 (5,36) | 0,93* |
| Trajanje menopauze (godine) | 24,74 (8,98) | 16,00 (9,62) | < 0,001* |
| ITM ^a (kg/m ²) | 25,14 (4,53) | 25,71 (3,76) | 0,50* |
| Radni status | N, (%) | | 0,01** |
| Radi | 1 (2,00) | 7 (14,00) | |
| Ne radi | 5 (10,00) | 10 (20,00) | |
| Na bolovanju | 2 (4,00) | 0 (0,00) | |
| U penziji | 42 (84,00) | 33 (66,00) | |
| Obrazovanje ^b | N, (%) | | 0,62** |
| Bez škole | 0 (0,00) | 2 (4,00) | |
| Osnovna škola | 18 (36,73) | 15 (30,00) | |
| Srednja škola | 11 (22,45) | 22 (44,00) | |
| Viša škola/fakultet | 18 (36,73) | 10 (20,00) | |
| Specijalizacija/magistratura/doktorat | 2 (4,08) | 1 (2,00) | |
| Bračni status | N, (%) | | < 0,001** |
| Udata | 18 (36,00) | 38 (76,00) | |
| Neudata (uključujući i razvedene) | 8 (16,00) | 3 (6,00) | |
| Udovica | 24 (48,00) | 9 (18,00) | |

^aITM - Indeks telesne mase

^bJedan pacijent interventne grupe nije pružio odgovor o stepenu obrazovanja

* t-test

** *chi*-kvadrat test

Interventna grupa pacijenata imala je u proseku 2,12 vertebralnih preloma (SD = 1,70, u rasponu od 1 do 9 preloma). Pacijenti su najčešće imali prelom jednog kičmenog pršljena (55,10%) (tabela 20). Korelacija između broja vertebralnih preloma i ukupnog skora upitnika QUALEFFO-41 ($r = 0,06$, $p = 0,69$), vrednosti VAS skale ($r = -0,16$, $p = 0,27$) i HSV ($r = 0,03$, $p = 0,85$) nisu statistički značajne. Razlike u kvalitetu života pacijenata merenog različitim skalama upitnika u odnosu na broj preloma nisu bile

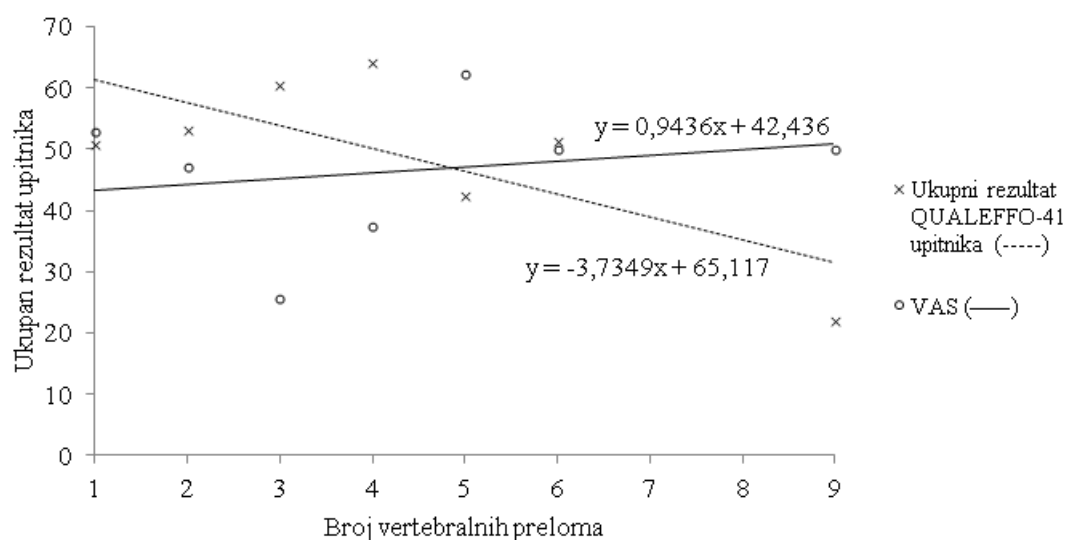
statistički značajne ($F = 0,98$, $p = 0,47$ QUALEFFO-41; $F = 1,43$, $p = 0,27$ HSV; $F = 0,97$, $p = 0,46$, VAS). Odnos rezultata QUALEFFO-41 upitnika i EQ-5D skala i broja fraktura prikazan je u tabeli 20.

Tabela 20. Broj vertebralnih preloma i prosečna vrednost rezultata upitnika QUALEFFO-41 i EQ-5D skala

| Broj vertebralnih preloma | Broj pacijenata ^a | QUALEFFO-41 skor | VAS | HSV |
|---------------------------|------------------------------|------------------|-------|------|
| 1 | 27 | 50,61 | 52,93 | 0,45 |
| 2 | 8 | 53,03 | 47,00 | 0,46 |
| 3 | 5 | 60,46 | 25,60 | 0,28 |
| 4 | 4 | 64,13 | 37,50 | 0,27 |
| 5 | 3 | 42,44 | 62,33 | 0,76 |
| 6 | 1 | 51,19 | 50,00 | 0,62 |
| 7 | 0 | - | - | - |
| 8 | 0 | - | - | - |
| 9 | 1 | 21,91 | 50,00 | 0,71 |

^aKod jednog pacijenta nije precizno zabeleženo mesto preloma

Porastom broja preloma rezultat upitnika QUALEFFO-41 raste za razliku od rezultata VAS skale, što odražava niži kvalitet života pacijenata (slika 14).



Slika 14. Odnos rezultata upitnika QUALEFFO-41 i VAS skale i broja prisutnih vertebralnih preloma

Najčešći prelom zabeležen je na 1. pršljenu lumbalnog dela kičme (L1) (tabela 21).

Tabela 21. Distribucija pacijenata prema mestu vertebralnog preloma

| Mesto preloma | Broj pacijenata (%) |
|---------------|---------------------|
| L1 | 25 (24,04) |
| L2 | 11 (10,58) |
| L3 | 6 (5,77) |
| L4 | 10 (9,62) |
| L5 | 4 (3,85) |
| T5 | 1 (0,96) |
| T6 | 2 (1,92) |
| T7 | 8 (7,69) |
| T8 | 8 (7,69) |
| T9 | 6 (5,77) |
| T10 | 2 (1,92) |
| T11 | 9 (8,65) |
| T12 | 12 (11,54) |

Deskriptivnom statistikom pokazano je da su se rezultati domena i ukupni rezultati upitnika (korigovani u odnosu na godine starosti, dužina trajanja menopauze, radnog i bračnog statusa) statistički značajno razlikovali između grupa pacijenata. Vrednosti HSV skale upitnika EQ-5D bile su statistički značajno različite između grupa pacijenata nasuprot vrednosti VAS skale.

Procenat nedostajućih odgovora na pitanja za obe grupe pacijenata bio je manji od 5,2%. Najveći procenat nedostajućih odgovora (22%) zabeležen je za domen „slobodno vreme i društvene aktivnosti“.

Domen „shvatanje zdravstvenog stanja“ imao je vrednost efekta „poda“ višu od 15% kod obe grupe pacijenata. Visoku vrednost efekta „plafona“ (30%) imao je domen „bol“ u kontrolnoj grupi pacijenata (tabela 22).

Tabela 22. Deskriptivna statistika upitnika QUALEFFO-41 i EQ-5D

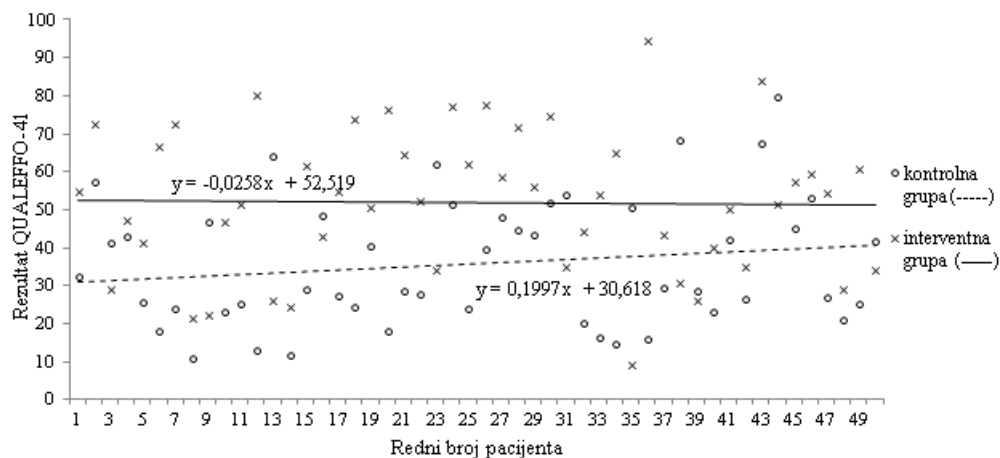
| Domen upitnika | Srednja vrednost (SD) | | Nedostajući odgovori unutar domena (%) | | Efekat „poda“ (%) | | Efekat „plafona“ (%) | |
|---------------------------------------|-----------------------|--------------------|--|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------|-------------------|
| | Kontrolna grupa | Interventna grupa | Kontrolna grupa | Interventna grupa | Kontrolna grupa | Interventna grupa | Kontrolna grupa | Interventna grupa |
| QUALEFFO-41 | | | | | | | | |
| Bol | 40,78 (32,58) | 55,20* (26,22) | 13 (5,20) | 9 (3,60) | 2,00 | 6,00 | 30,00 | 8,00 |
| Fizičko funkcionisanje | 23,65 (18,64) | 42,56** (22,26) | 10 (1,18) | 14 (1,65) | 4,00 | 4,00 | 10,00 | 2,00 |
| Slobodno vreme i društvene aktivnosti | 52,15 (23,16) | 67,70** (23,47) | 10 (1,18) | 77 (22,00) | 8,00 | 6,00 | 2,00 | 2,00 |
| Shvatanje zdravstvenog Stanja | 64,08 (19,69) | 74,33* (21,68) | 2 (1,33) | 1 (0,67) | 16,00 | 24,00 | 2,00 | 2,00 |
| Mentalno funkcionisanje | 28,40 (14,59) | 38,10* (15,66) | 4 (0,89) | 8 (1,78) | 2,00 | 2,00 | 2,00 | 4,00 |
| QUALEFFO-41 rezultat | 35,71 (16,73) | 51,86* (19,00) | | | | | | |
| EQ-5D | | | | | | | | |
| HSV ^a | 0,58 (0,20) | 0,46* (0,28) | 10 (4,00) | 10 (4,00) | | | | |
| VAS ^b | 50,46 (23,21) | 48,60 (21,54) | 4 (8,00) | 2 (4,00) | | | | |

*P<0,05, **P<0,001, ANCOVA (korekcije u odnosu na godine starosti, dužina trajanja menopauze, radnog i bračnog statusa)

^aHSV - Vrednost zdravstvenog stanja (engl. *Health State Value*)

^bVAS - Vizuelno analogna skala

Vrednost upitnika QUALEFFO-41 kontrolne grupe pacijenata blago se povećava povećanjem broja pacijenata za razliku od interventne grupe pacijenata (slika 15).



Slika 15. Odnos rezultata QUALEFFO-41 i broja uključenih pacijenata

Vrednosti *Cronbach* alfa za svaki domen QUALEFFO-41 upitnika kretale su se u rasponu od 0,79 do 0,93 za interventnu i u rasponu od 0,33 do 0,92 za kontrolnu grupu pacijenata. *Cronbach* alfa EQ-5D upitnika iznosio je 0,84 za interventnu i 0,75 za kontrolnu grupu pacijenata.

Sva pitanja su pokazala bolju korelaciju sa domenima kojima pripadaju u odnosu na druge domene.

Pouzdanost nakon ponovnog popunjavanja upitnika (ponovljivost rezultata) za obe grupe pacijenata bila je zadovoljavajuća (ICC vrednosti su bile veće od 0,6) osim za domen „shvatanje zdravstvenog stanja“ kontrolne grupe pacijenata (tabela 23).

Tabela 23. Rezultati *multi-trait* statistike QUALEFFO-41 domena i EQ-5D

| Upitnik/domen | <i>Cronbach α</i> | | Raspon koeficijenta korelacije | | | | ICC (n = 38) | |
|---|--------------------|----------------------|--|-----------------------|--|-----------------------|---------------------------|----------------------|
| | | | unutar pripadajućeg domena (%) ^a | | sa drugim domenima (%) ^a | | | |
| | Kontrolna grupa | Interventna grupa | Kontrolna grupa | Interventna grupa | Kontrolna grupa | Interventna grupa | Kontrolna grupa | Interventna grupa |
| QUALEFFO-41 | | | | | | | | |
| Bol | 0,82 | 0,86 | 0,21-0,92 (80,00) | 0,69-0,88 (100,00) | -0,21-0,47 (20,00) | 0,15-0,55 (60,00) | 0,78 (0,53-0,90) | 0,87 (0,76-0,87) |
| Fizičko funkcionisanje | 0,92 | 0,93 | 0,33-0,84 (94,12) | 0,32-0,86 (94,11) | 0,03-0,69 (45,59) | 0,01-0,66 (76,47) | 0,83 (0,62 - 0,92) | 0,94 (0,88-0,97) |
| Slobodno vreme i društvene aktivnosti | 0,33 | 0,80 | 0,03-0,71 (57,14) | 0,46-0,81 (100,00) | -0,29-0,60 (17,86) | -0,10-0,74 (50,00) | 0,78 (0,52 - 0,90) | 0,91 (0,82-0,95) |
| Shvatanje zdravstvenog stanja | 0,48 | 0,81 | 0,45-0,83 (100,00) | 0,77-0,91 (100,00) | -0,01-0,45 (25,00) | 0,38-0,73 (91,67) | 0,15 (-0,59 - 0,55) | 0,91 (0,84-0,95) |
| Mentalno funkcionisanje | 0,74 | 0,79 | 0,39-0,79 (55,56) | 0,37-0,81 (66,67) | -0,01-0,62 (27,78) | 0,01-0,65 (30,56) | 0,76 (0,47 - 0,89) | 0,89 (0,80-0,94) |
| QUALEFFO-41 rezultat | 0,91 | 0,83 | | | | | 0,82 (0,60 - 0,92) | 0,96 (0,92-0,98) |
| EQ-5D | | | | | | | | |
| HSV ^b | 0,75 | 0,84 | -0,77- (100,00) | -0,56- (100,00) | -0,82- (100,00) | -0,66 | | |

^aProcenat koeficijenata korelacije veći od 0,4^bHSV - Vrednost zdravstvenog stanja (engl. *Health State Value*)

Interna konzistentnost upitnika proverena je izračunavanjem koeficijenta *Cronbach* alfa nakon brisanja svakog pojedinačnog pitanja iz upitnika. Na ovaj način procenjen je uticaj svakog od pitanja na domene i konačni rezultat upitnika. U kontrolnog grupi pacijenata domen „Slobodno vreme i društvene aktivnosti“ imao je lošu internu konzistentnost. Niske vrednosti *Cronbach* alfa koeficijenata zabeležene su uglavnom u kontrolnog grupi pacijenata (tabela 24).

Tabela 24. Karakteristike pitanja unutar skale i domena

| Domen | Pitanje | <i>Cronbach a</i> unutar domena kada se izbriše pitanje | | <i>Cronbach a</i> unutar upitnika kada se izbriše pitanje | | Korelacija između pitanja i konačnog rezultata | |
|-------------------------------------|---|--|----------------------|--|----------------------|---|----------------------|
| | | Kontrolna grupa | Interventna grupa | Kontrolna grupa | Interventna grupa | Kontrolna grupa | Interventna grupa |
| | | | | | | | |
| Bol | Pitanje 1 | 0,73 | 0,81 | 0,91 | 0,81 | 0,79 | 0,76 |
| | Pitanje 2 | 0,77 | 0,81 | 0,91 | 0,81 | 0,68 | 0,77 |
| | Pitanje 3 | 0,76 | 0,83 | 0,91 | 0,81 | 0,73 | 0,71 |
| | Pitanje 4 | 0,87 | 0,86 | 0,92 | 0,81 | 0,24 | 0,59 |
| | Pitanje 5 | 0,77 | 0,84 | 0,91 | 0,77 | 0,68 | 0,70 |
| Fizičko funkcionisanje | Pitanje 6 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,81 | 0,57 | 0,64 |
| | Pitanje 7 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,79 | 0,70 | 0,84 |
| | Pitanje 8 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,81 | 0,60 | 0,73 |
| | Pitanje 9 | 0,93 | 0,94 | 0,91 | 0,81 | 0,24 | 0,38 |
| | Pitanje 10 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,81 | 0,77 | 0,69 |
| | Pitanje 11 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,77 | 0,80 | 0,82 |
| | Pitanje 12 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,77 | 0,65 | 0,82 |
| | Pitanje 13 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,79 | 0,68 | 0,68 |
| | Pitanje 14 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,79 | 0,62 | 0,50 |
| | Pitanje 15 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,81 | 0,81 | 0,67 |
| | Pitanje 16 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,77 | 0,77 | 0,73 |
| | Pitanje 17 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,76 | 0,65 | 0,66 |
| | Pitanje 18 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,81 | 0,82 | 0,77 |
| | Pitanje 19 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,83 | 0,55 | 0,71 |
| | Pitanje 20 | 0,93 | 0,93 | 0,91 | 0,76 | 0,44 | 0,63 |
| | Pitanje 21 | 0,92 | 0,93 | 0,91 | 0,81 | 0,73 | 0,83 |
| | Pitanje 22 | 0,92 | 0,94 | 0,91 | 0,83 | 0,48 | 0,09 |
| | Slobodno vreme i društvene aktivnosti | Pitanje 23 | 0,32 | 0,78 | 0,92 | 0,81 | 0,13 |
| Pitanje 24 | | 0,09 | 0,80 | 0,91 | 0,77 | 0,42 | 0,33 |
| Pitanje 25 | | 0,08 | 0,78 | 0,91 | 0,81 | 0,42 | 0,49 |
| Pitanje 26 | | 0,52 | 0,69 | 0,93 | 0,77 | -0,18 | 0,87 |
| Pitanje 27 | | 0,20 | 0,80 | 0,91 | 0,78 | 0,29 | 0,34 |
| Pitanje 28 | | 0,28 | 0,75 | 0,92 | 0,81 | 0,17 | 0,69 |
| Pitanje 29 | | 0,42 | 0,76 | 0,92 | 0,75 | -0,06 | 0,56 |
| Shvatanje zdravstvenog stanja | Pitanje 30 | 0,12 | 0,68 | 0,91 | 0,81 | 0,44 | 0,72 |
| | Pitanje 31 | 0,15 | 0,62 | 0,91 | 0,81 | 0,43 | 0,77 |
| | Pitanje 32 | 0,72 | 0,89 | 0,92 | 0,81 | 0,08 | 0,51 |
| Mentalno funkcionisanje | Pitanje 33 | 0,75 | 0,79 | 0,91 | 0,76 | 0,23 | 0,35 |
| | Pitanje 34 | 0,69 | 0,76 | 0,91 | 0,81 | 0,58 | 0,53 |
| | Pitanje 35 | 0,68 | 0,75 | 0,91 | 0,90 | 0,61 | 0,60 |
| | Pitanje 36 | 0,75 | 0,76 | 0,92 | 0,81 | 0,26 | 0,56 |
| | Pitanje 37 | 0,72 | 0,77 | 0,91 | 0,83 | 0,38 | 0,49 |
| | Pitanje 38 | 0,74 | 0,77 | 0,92 | 0,81 | 0,29 | 0,44 |
| | Pitanje 39 | 0,73 | 0,80 | 0,91 | 0,81 | 0,31 | 0,17 |
| | Pitanje 40 | 0,68 | 0,74 | 0,91 | 0,79 | 0,74 | 0,69 |
| | Pitanje 41 | 0,70 | 0,77 | 0,91 | 0,85 | 0,49 | 0,46 |

Upitnik EQ-5D određuje zdravstveni profil pacijenata. U tabelama 25 i 26 prikazani su zdravstveni profili obe grupe pacijenata i njihova učestalost.

Tabela 25. Distribucija zastupljenih EQ-5D profila interventne grupe pacijenata

| Profil EQ-5D | Učestalost profila | Procentualna vrednost (%) ^a | Kumulativni procenat | HSV ^b | Srednja vrednost VAS ^c skale |
|--------------------------|--------------------|--|----------------------|------------------|---|
| 11111 | 3 | 6,25 | 6,25 | 1,00 | 73,33 |
| 11112 | 1 | 2,08 | 8,33 | 0,78 | 100,00 |
| 11121 | 3 | 6,25 | 14,58 | 0,78 | 60,00 |
| 11122 | 1 | 2,08 | 16,67 | 0,69 | 75,00 |
| 11222 | 1 | 2,08 | 18,75 | 0,66 | 67,00 |
| 11223 | 1 | 2,08 | 20,83 | 0,21 | 50,00 |
| 12222 | 1 | 2,08 | 22,92 | 0,66 | 50,00 |
| 21121 | 2 | 4,17 | 27,08 | 0,55 | 55,00 |
| 21122 | 5 | 10,42 | 37,50 | 0,62 | 54,00 |
| 21221 | 1 | 2,08 | 39,58 | 0,69 | 49,00 |
| 21222 | 4 | 8,33 | 47,92 | 0,60 | 55,00 |
| 21231 | 1 | 2,08 | 50,00 | 0,39 | 50,00 |
| 22222 | 7 | 14,58 | 64,58 | 0,48 | 52,43 |
| 22223 | 3 | 6,25 | 70,83 | 0,21 | 43,33 |
| 22232 | 4 | 8,33 | 79,17 | 0,18 | 31,00 |
| 22233 | 1 | 2,08 | 81,25 | 0,14 | 50,00 |
| 22322 | 4 | 8,33 | 89,58 | 0,19 | 46,75 |
| 22332 | 1 | 2,08 | 91,67 | 0,12 | 20,00 |
| 23222 | 1 | 2,08 | 93,75 | 0,21 | 60,00 |
| 23322 | 1 | 2,08 | 95,83 | 0,15 | 10,00 |
| 33333 | 2 | 4,17 | 100,00 | -0,07 | 20,50 |
| Nedostajućih odgovora | 2 | | | | |
| Ukupno | 50 | | 100,00 | | |
| Prosečne vrednosti (±SD) | | | | 0,46±0,27 | 48,60±21,54 |

^a Izuzimajući nedostajuće vrednosti

^bHSV - Vrednost zdravstvenog stanja (engl. *Health State Value*)

^cVAS - Vizuelno analogna skala

Tabela 26. Distribucija zastupljenih EQ-5D profila kontrolne grupe pacijenata

| Profil EQ-5D | Učestalost profila | Procentualna vrednost (%) ^a | Kumulativni procenat | HSV ^b | Srednja vrednost VAS ^c skale |
|--------------------------|--------------------|--|----------------------|------------------|---|
| 11112 | 7 | 14,58 | 14,58 | 0,78 | 47,14 |
| 11121 | 6 | 12,50 | 27,08 | 0,78 | 82,50 |
| 11122 | 8 | 16,67 | 43,75 | 0,69 | 52,25 |
| 11123 | 2 | 4,17 | 47,92 | 0,41 | 65,00 |
| 11222 | 1 | 2,08 | 50,00 | 0,66 | 50,00 |
| 12222 | 1 | 2,08 | 52,08 | 0,48 | 20,00 |
| 21121 | 2 | 4,17 | 56,25 | 0,71 | 52,50 |
| 21222 | 7 | 14,58 | 70,83 | 0,60 | 49,29 |
| 22211 | 1 | 2,08 | 72,92 | 0,66 | 40,00 |
| 22213 | 1 | 2,08 | 75,00 | 0,31 | 20,00 |
| 22221 | 1 | 2,08 | 77,08 | 0,57 | 50,00 |
| 22222 | 5 | 10,42 | 87,50 | 0,48 | 49,80 |
| 22223 | 1 | 2,08 | 89,58 | 0,21 | 0,00 |
| 22232 | 2 | 4,17 | 93,75 | 0,18 | 37,50 |
| 22233 | 1 | 2,08 | 95,83 | 0,14 | 5,00 |
| 22322 | 1 | 2,08 | 97,92 | 0,19 | 50,00 |
| 22332 | 1 | 2,08 | 100,00 | 0,12 | 40,00 |
| Nedostajućih odgovora | 2 | | | | |
| Ukupno | 50 | | 100,00 | | |
| Prosečne vrednosti (±SD) | | | | 0,58±0,20 | 50,46±23,21 |

^a Izuzimajući nedostajuće vrednosti

^b HSV - Vrednost zdravstvenog stanja (engl. *Health State Value*)

^c VAS - Vizuelno analogna skala

Odnos vrednosti VAS skale i zdravstvenih profila prikazan je na slici 16.



Slika 16. Odnos srednjih vrednosti VAS skale i zdravstvenih profila određenih EQ-5D upitnikom

Domeni upitnika QUALEFFO-41 i EQ-5D mere slične funkcije koje imaju uticaja na kvalitet života. Izuzetke predstavljaju domeni „shvatanje zdravstvenog stanja“ upitnika QUALEFFO-41 i „briga o sebi“ upitnika EQ-5D. Nazivi svih domena i njihovi rezultati za obe posmatrane grupe pacijenata prikazani su u tabeli 27.

Tabela 27. Odnos domena QUALEFFO-41 i EQ-5D upitnika

| Naziv domena QUALEFFO-41 | Prosečan rezultat domena QUALEFFO-41 | | Naziv domena EQ-5D | Prosečan rezultat domena EQ-5D | |
|---------------------------------------|--------------------------------------|-------------------|---------------------------|--------------------------------|-------------------|
| | Kontrolna grupa | Interventna grupa | | Kontrolna grupa | Interventna grupa |
| Bol | 40,78 | 55,20 | Bol/nelagodnost | 1,42 | 1,74 |
| Fizičko funkcionisanje | 23,65 | 42,56 | Pokretljivost | 1,26 | 1,54 |
| Slobodno vreme i društvene aktivnosti | 52,15 | 67,70 | Aktivnosti | 1,46 | 1,78 |
| Shvatanje zdravstvenog stanja | 64,08 | 74,33 | Briga o sebi | 1,82 | 2,02 |
| Mentalno funkcionisanje | 28,40 | 38,10 | Briga/potištenost | 1,82 | 1,86 |
| QUALEFFO-41 skor | 35,71 | 51,86 | HSV ^a | 0,58 | 0,46 |
| | | | VAS ^b vrednost | 50,46 | 48,60 |

^aHSV - Vrednost zdravstvenog stanja (engl. *Health State Value*)

^bVAS - Vizuelno analogna skala

Između sličnih domena upitnika QUALEFFO-41 i EQ-5D postoji statistički značajna korelacija (tabela 28).

Tabela 28. Korelacija između domena skala QUALEFFO-41 i EQ-5D interventne grupe pacijenata (Spirmanov koeficijent korelacije)

| Domeni skale QUALEFFO-41 → | Bol | Fizičko funkcionisanje | Slobodno vreme i društvene aktivnosti | Shvatanje zdravstvenog stanja | Mentalno funkcionisanje | QUALEFFO-41 skor |
|----------------------------|---------|------------------------|---------------------------------------|-------------------------------|-------------------------|------------------|
| Domeni skale EQ-5D ↓ | | | | | | |
| Pokretljivost | 0,39** | 0,76** | 0,45** | 0,42** | 0,39** | 0,65** |
| Briga o sebi | 0,29* | 0,61** | 0,27 | 0,25 | 0,34* | 0,51** |
| Aktivnosti | 0,43** | 0,71** | 0,46** | 0,42** | 0,43** | 0,65** |
| Bol/nelagodnost | 0,42** | 0,43** | 0,21 | 0,15 | 0,18 | 0,40** |
| Briga/potištenost | 0,83 | 0,19 | 0,31 | 0,25 | 0,32* | 0,24 |
| HSV ^a | -0,68** | -0,73** | -0,79** | -0,63** | -0,50** | -0,73** |
| VAS ^b | -0,21 | -0,22 | -0,27 | 0,16 | -0,16 | -0,57** |

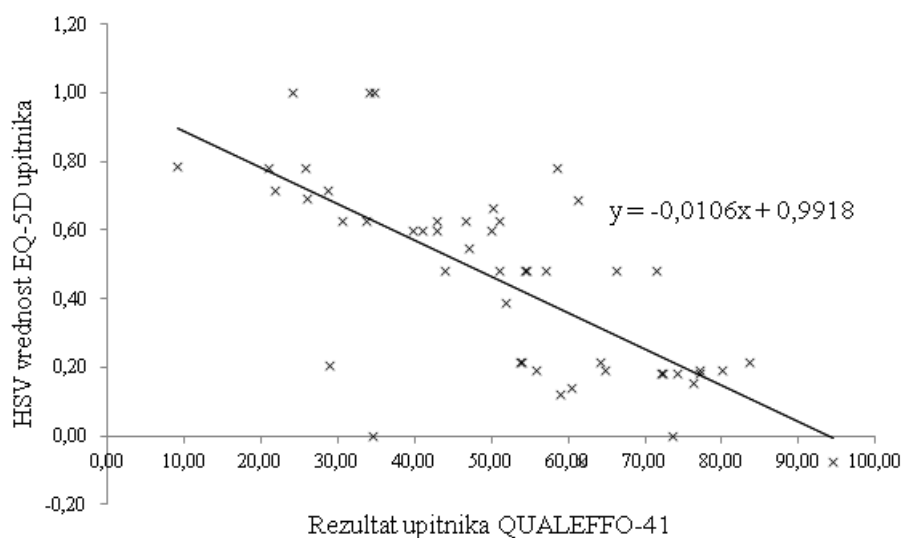
^aHSV - Vrednost zdravstvenog stanja (engl. *Health State Value*)

^bVAS - Vizuelno analogna skala

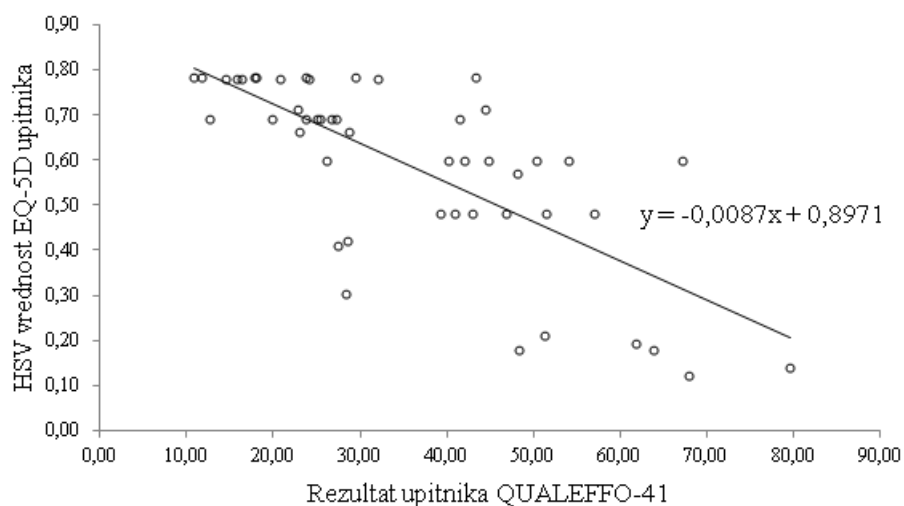
* Statistička značajnost određena za nivo verovatnoće 0,05

**Statistička značajnost određena za nivo verovatnoće 0,01

Vrednost HSV i ukupni rezultat QUALEFFO-41 upitnika su u negativnoj korelaciji kod obe grupe pacijenata (Spirmanov koeficijent korelacije za interventnu i kontrolnu grupu pacijenata iznosio je $r = -0,73$ ($p < 0,001$) i $r = -0,78$ ($p < 0,001$)). Odnos između rezultata QUALEFFO-41 i HSV vrednosti za interventnu i kontrolnu grupu pacijenata prikazan je na slici 17 i 18.



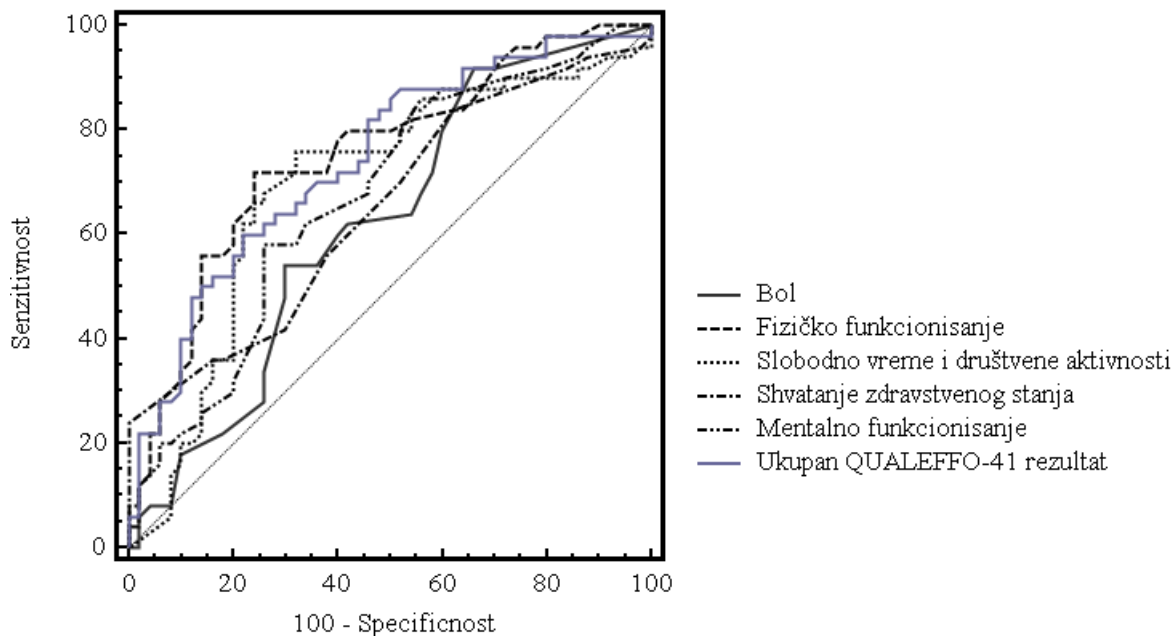
Slika 17. Odnos rezultata upitnika QUALEFFO-41 i HSV vrednosti interventne grupe pacijenata



Slika 18. Odnos rezultata upitnika QUALEFFO-41 i HSV vrednosti kontrolne grupe pacijenata

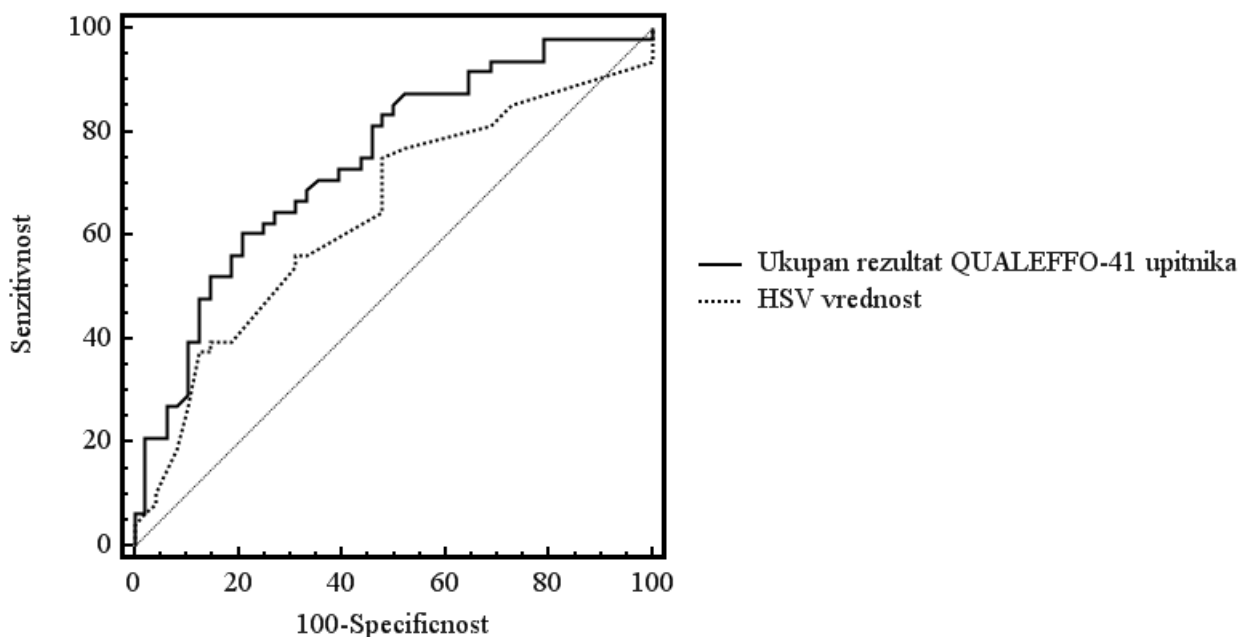
Upitnik QUALEFFO-41 nije dovoljno senzitivan da bi detektovao promene kvaliteta života pacijenata interventne grupe u poređenju sa kontrolnom grupom. Vrednosti

površina ispod kriva domena i konačnog rezultata QUALEFFO-41 upitnika potvrdile su nizak diskriminativni kapacitet upitnika (raspon AUC vrednosti iznosio je od 0.62 do 0.69) (slika 19).



Slika 19. ROC kriva QUALEFFO-41 domena i ukupnog rezultata upitnika

QUALEFFO-41 u poređenju sa EQ-5D upitnikom bolje predviđa vrednosti kvaliteta života interventne grupe pacijenata (slika 20, tabela 29).



Slika 20. ROC kriva QUALEFFO-41 i EQ-5D upitnika

Tabela 29. Analiza ROC za upitnike QUALEFFO-41 i HSV (EQ-5D)

| | QUALEFFO-41 površina (SE ^a) | CI ^b | HSV ^c površina (SE ^a) | CI ^b | Razlika između površina (SE ^a) | p-vrednost |
|---------------------------------------|---|-----------------|--|-----------------|--|------------|
| Bol | 0,62 (0,056) | 0,52 - 0,72 | | | | |
| Fizičko funkcionisanje | 0,75 (0,049) | 0,65 - 0,83 | | | | |
| Slobodno vreme i društvene aktivnosti | 0,69 (0,052) | 0,59 - 0,78 | | | | |
| Shvatanje zdravstvenog stanja | 0,65 (0,055) | 0,55 - 0,74 | | | | |
| Mentalno funkcionisanje | 0,67 (0,054) | 0,57 - 0,76 | | | | |
| QUALEFFO-41 rezultat | 0,74 (0,050) | 0,65 - 0,82 | 0,64 (0,056) | 0,54 - 0,74 | 0,099 (0,040) | 0,013 |

^aSE - Standardna greška^bCI - Interval pouzdanosti^cHSV - Vrednost zdravstvenog stanja (engl. *Health State Value*)

4.3. Rezultati studije primene adaptirane verzije OKAT upitnika u ispitivanju faktora rizika za razvoj osteoporoze

Studija primene validirane kratke verzije OKAT upitnika (OKAT-S) uključila je ukupno 495 ispitanika ženskog pola. Podaci ispitanika prikazani su u tabeli 30.

Tabela 30. Demografske karakteristike ispitanika

| | Celokupna populacija (n = 495) | Obrazovanje: do fakulteta (n = 293) | Obrazovanje: fakultet i više (n = 202) | Razlika između grupa |
|---|--------------------------------|-------------------------------------|--|---------------------------|
| Starost (godine) n±SD | 43,53 ± 11,43 | 45,61 ± 11,28 | 40,52±10,98 | t= 4,99 p<0,001 |
| Prisutna menopauza [n (%)] | 181 (36,57) | 129 (44,03) | 52 (25,74) | |
| Godine početka menopauze n±SD | 48,12 ± 4,57 | 47,85 ± 4,79 | 48,79±3,93 | t= -1,25 p=0,21 |
| Telesna masa (kg) n±SD | 67,12 ± 11,04 | 68,56 ± 10,99 | 65,02±10,80 | t=3,55 p<0,001 |
| Visina (cm) n±SD | 167,47 ± 6,29 | 166,33 ± 5,79 | 169,13±6,61 | t= -4,98 p<0,001 |
| Indeks telesne mase (kg/m ²) n±SD | 23,95 ± 3,85 | 24,79 ± 3,88 | 22,71±3,45 | t= 6,14 p<0,001 |
| Status zaposlenja [n (%)] | | | | $\chi^2 = 44,00$ p<0,001 |
| Zaposlena | 373 (75,35) | 180 (61,43) | 193 (95,54) | |
| Nije zaposlena | 77 (15,56) | 71 (24,23) | 6 (2,97) | |
| Na bolovanju | 12 (2,42) | 11 (3,75) | 1 (0,50) | |
| U penziji | 33 (6,67) | 31 (10,58) | 2 (0,99) | |
| Bračni status [n (%)] | | | | $\chi^2 = 12,67$ p<0,001 |
| Udata | 326 (65,86) | 207 (70,65) | 119 (58,91) | |
| Neudata | 137 (27,68) | 61 (20,82) | 76 (37,62) | |
| Udovica | 32 (6,46) | 25 (8,53) | 7 (3,47) | |
| Porodični status [n (%)] | | | | $\chi^2 = 2,27$ p=0,13 |
| Živi sama | 57 (11,52) | 28 (9,56) | 29 (14,36) | |
| Živi sa članovima porodice | 434 (87,68) | 263 (89,76) | 171 (84,65) | |
| Živi u staračkom domu | 1 (0,20) | 1 (0,34) | 0 (0,00) | |
| Drugo | 3 (0,61) | 1 (0,34) | 2 (0,99) | |
| Broj članova domaćinstva n±SD | 3,61 ± 1,35 | 3,82 ± 1,49 | 3,29 ± 1,00 | t= 4,11 p<0,001 |
| Obrazovanje [n (%)] | | | | |
| Osnovna škola | 33 (11,26) | 33 (11,26) | | |
| Srednja škola | 198 (67,58) | 198 (67,58) | | |
| Viša škola | 62 (21,16) | 62 (21,16) | | |
| Fakultet | 182 (90,09) | | 182 (90,09) | |
| Specijalizacija | 13 (6,43) | | 13 (6,43) | |
| Magistratura | 7 (3,46) | | 7 (3,46) | |
| Doktorat | 0 (0,00) | | 0 (0,00) | |
| Prihodi (dinara) [n (%)] | | | | $\chi^2 = 133,83$ p<0,001 |
| < 9.000 | 93 (18,79) | 88 (30,03) | 5 (2,48) | |
| Između 9.000 i 18.000 | 109 (22,02) | 84 (28,67) | 25 (12,38) | |
| Između 18.000 i 36.000 | 150 (30,30) | 85 (29,01) | 65 (32,18) | |
| Između 36.000 i 54.000 | 95 (19,19) | 28 (9,56) | 67 (33,17) | |
| Između 54.000 i 72.000 | 35 (7,07) | 6 (2,05) | 29 (14,36) | |
| >72.000 | 13 (2,63) | 2 (0,68) | 11 (5,45) | |

Cronbach alfa (interna konzistentnost) upitnika iznosio je = 0,65. Interna konzistentnost upitnika koji je popunjavala grupa ispitanika nižeg obrazovanja od fakultetskog iznosila je $\alpha_{\text{cronbach}} = 0,63$ (raspon vrednosti α_{cronbach} nakon brisanja svakog od pitanja iz upitnika iznosio je: 0,56 – 0,63). Interna konzistentnost upitnika koji je popunjavala grupa ispitanika fakultetskog i višeg obrazovanja iznosila je $\alpha_{\text{cronbach}} = 0,66$ (raspon vrednosti α_{cronbach} nakon brisanja svakog od pitanja iz upitnika iznosio je: 0,60 – 0,66).

Dva pitanja (2. i 6.) OKAT-S upitnika bila su previše laka za populaciju fakultetski obrazovanih ispitanika (indeks težine ovih pitanja iznosio je $> 0,75$). Sva pitanja OKAT-S upitnika bila su zadovoljavajuće težine za populaciju ispitanika nižeg obrazovanja (tabela 31).

Tabela 31. Osnovne karakteristike OKAT-S upitnika

| Pitanje | Indeks težine | Korelacija između pitanja i finalnog rezultata | | | | <i>Cronbach</i> alfa ^a | |
|--|---------------|--|---------------------------|------------------------|---------------------------|-----------------------------------|---------------------------|
| | | Stepen obrazovanja | | Stepen obrazovanja | | Stepen obrazovanja | |
| | | do fakulteta (n = 293) | fakultet i viši (n = 202) | do fakulteta (n = 293) | fakultet i viši (n = 202) | do fakulteta (n = 293) | fakultet i viši (n = 202) |
| 1. Osteoporozna je često praćena simptomima (npr. bolom), pre nego što nastane prelom kosti | 0,22 | 0,44 | 0,16 | 0,33 | 0,63 | 0,63 | |
| 2. Osteoporozna se češće javlja kod muškaraca | 0,68 | 0,86 | 0,47 | 0,51 | 0,56 | 0,60 | |
| 3. Pušenje doprinosi razvoju osteoporoze | 0,52 | 0,66 | 0,34 | 0,36 | 0,59 | 0,63 | |
| 4. Žene bele rase, u poređenju sa ženama drugih rasa, imaju najveći rizik za nastanak preloma | 0,27 | 0,35 | 0,26 | 0,42 | 0,61 | 0,61 | |
| 5. Do 80. godine života, većina žena oboli od osteoporoze | 0,63 | 0,60 | 0,47 | 0,39 | 0,56 | 0,62 | |
| 6. Genetska predispozicija za osteoporozu je značajan faktor rizika | 0,66 | 0,76 | 0,37 | 0,38 | 0,58 | 0,62 | |
| 7. Umerene količine alkohola dnevno (2 jedinice) imaju mali uticaj na nastanak osteoporoze | 0,25 | 0,34 | 0,27 | 0,28 | 0,61 | 0,64 | |
| 8. U prvih deset godina od početka menopauze, gubitak koštane mase je mali | 0,22 | 0,37 | 0,19 | 0,21 | 0,63 | 0,66 | |
| 9. Hormonska terapija, primenjena bilo kada nakon menopauze, sprečava dalji gubitak koštane mase | 0,34 | 0,33 | 0,25 | 0,20 | 0,62 | 0,66 | |

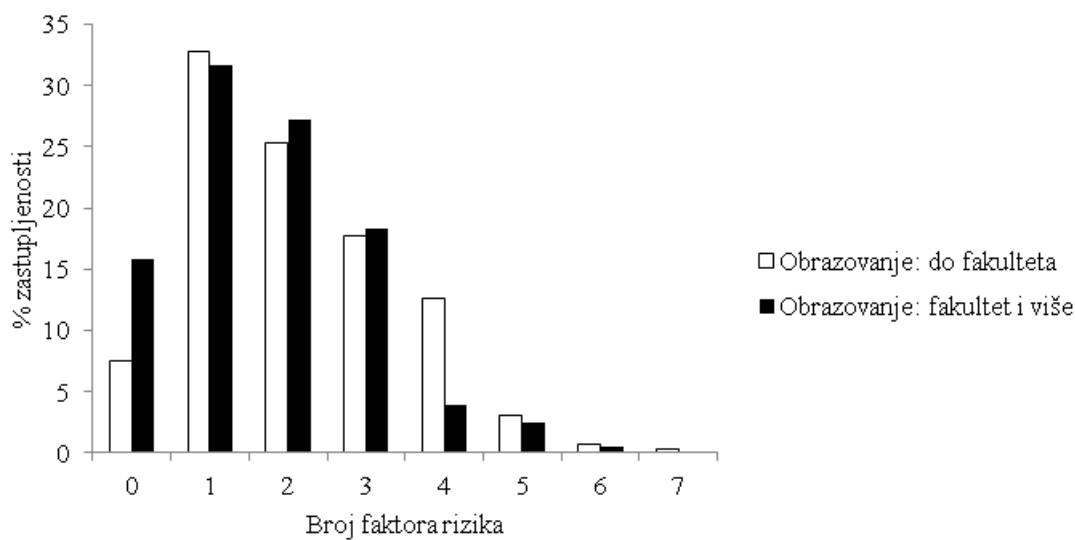
Chi-kvadrat testom pokazano je da ne postoji statistički značajna razlika u broju tačnih odgovora na pitanja OKAT-S upitnika između dve posmatrane populacije ($\chi^2=6,47$ $p=0,59$). Ispitanici obe grupe pokazali su približno slično znanje o osteoporozu. Najveći broj tačnih odgovora u obe populacije zabeležen je za pitanje broj 2, a najniži za pitanje broj 8 (tabela 32). Prosečan broj tačnih odgovora u populaciji ispitanika nižeg obrazovanja iznosio je 3,79 (SD = 2,06). U populaciji ispitanika višeg obrazovanja, prosečan broj tačnih odgovora iznosio je 4,71 (SD = 2,16).

Tabela 32. Rezultati OKAT-S upitnika

| Pitanja | Zastupljenost tačnih odgovora, n (%) | | |
|--|--------------------------------------|---|--|
| | Celokupna populacija (n = 495) | Stepen obrazovanja do fakulteta (n = 293) | Stepen obrazovanja fakultet i više (n = 202) |
| 1. Osteoporozu je često praćena simptomima (npr. bolom), pre nego što nastane prelom kosti | 153 (30,91) | 64 (21,84) | 89 (44,06) |
| 2. Osteoporozu se češće javlja kod muškaraca | 373 (75,35) | 200 (68,26) | 173 (85,64) |
| 3. Pušenje doprinosi razvoju osteoporoze | 286 (57,78) | 153 (52,22) | 133 (65,84) |
| 4. Žene bele rase, u poređenju sa ženama drugih rasa, imaju najveći rizik za nastanak preloma | 149 (30,10) | 79 (29,96) | 70 (34,65) |
| 5. Do 80. godine života, većina žena oboli od osteoporoze | 306 (61,82) | 184 (62,80) | 122 (60,40) |
| 6. Genetska predispozicija za osteoporozu je značajan faktor rizika | 345 (69,70) | 192 (65,53) | 153 (75,74) |
| 7. Umerene količine alkohola dnevno (2 jedinice) imaju mali uticaj na nastanak osteoporoze | 143 (28,89) | 74 (25,26) | 69 (34,16) |
| 8. U prvih deset godina od početka menopauze, gubitak koštane mase je mali | 138 (27,88) | 63 (21,50) | 75 (37,13) |
| 9. Hormonska terapija, primenjena bilo kada nakon menopauze, sprečava dalji gubitak koštane mase | 168 (33,94) | 101 (34,47) | 67 (33,17) |

Obzirom da znanje o osteoporozu predstavlja jedan od promenljivih faktora rizika, ispitana je i prisutnost ostalih faktora rizika kod obe posmatrane populacije.

Broj faktora rizika celokupne populacije ispitanika kretao se u rasponu od 0 do 7. Srednja vrednost broja faktora rizika iznosila je 1,94 (SD = 1,30). Procenat zastupljenosti faktora rizika u zavisnosti od populacije prikazan je na slici 21.



Slika 21. Zastupljenost faktora rizika prema populaciji ispitanika

Broj prisutnih faktora rizika razlikovao se značajno između dve posmatrane populacije ($\chi^2 = 18,60$ $p < 0,05$). Faktori rizika razvrstani su na promenljive i nepromenljive. Njihova zastupljenost prikazana je u tabeli 33. Kod nekih ispitanika bilo je prisutno više faktora rizika, čime je zbir frekvenci faktora rizika veći u odnosu na broj ispitanika.

Tabela 33. Zastupljenost faktora rizika u ispitivanim populacijama

| Faktori rizika | Broj | | | Razlika između grupa |
|--|--------------------------------|---|--|---------------------------|
| | Celokupna populacija (n = 495) | Stepen obrazovanja do fakulteta (n = 293) | Stepen obrazovanja fakultet i više (n = 202) | |
| Promenljivi faktori rizika | | | | $\chi^2=28,50$ p<0,001 |
| Nedovoljno znanje o osteoporozi | 265 | 177 | 88 | |
| Nizak indeks telesne mase (< 19kg/m ²) | 33 | 11 | 22 | |
| Pušenje | 197 | 132 | 65 | |
| Nizak unos namirnica bogatih kalcijumom | 78 | 54 | 24 | |
| Izostanak svakodnevnog sunčanja | 120 | 59 | 61 | |
| Konzumiranje alkohola (> 3 jedinice dnevno) | 6 | 2 | 4 | |
| Ukupno promenljivih faktora rizika | 699 | 435 | 264 | |
| Nepromenljivi faktori rizika | | | | $\chi^2=18,50$ p<0,05 |
| Rana menopauza (< 45. godine) | 31 | 25 | 6 | |
| Prisutan prelom | 86 | 54 | 32 | |
| Prelom kod majke/bake | 69 | 39 | 30 | |
| Primena glukokortikoida | 20 | 11 | 9 | |
| Postoji dijagnoza reumatoidnog artritisa | 26 | 14 | 2 | |
| Prisutni problemi sa ubrzanim radom štitne žlezde | 28 | 24 | 4 | |
| Postoji dijagnoza osteoporoze | 11 | 10 | 1 | |
| Ukupno nepromenljivih faktora rizika | 271 | 177 | 84 | |

4.4. Analiza troškova lečenja pacijenata alendronskom i ibandronskom kiselinom i efektivnosti terapije

4.4.1. Troškovi lečenja pacijenata

Troškovi postavljanja dijagnoze, rehabilitacije i lekova izračunati su prema algoritmu prikazanom u metodologiji (poglavlje 3.4.1., slika 10). Troškovi su posmatrani u zavisnosti od postojanja vertebralnih preloma (posmatrane su dve grupe pacijenata obolelih od osteoporoze: sa i bez vertebralnih preloma) i propisane terapije (alendronska ili ibandronska kiselina).

Deo troškova lečenja do postavljanja dijagnoze i propisivanja terapije isti je za pacijente nezavisno od postojanja preloma i terapije i iznosi 12676,51 RSD (tabela 34).

Tabela 34. Troškovi postavljanja dijagnoze (prvi deo algoritma, zajednički za obe grupe pacijenata)

| Pregled i laboratorijske analize | Cena (RSD) | Cena (RSD) |
|---|----------------------------|------------|
| Pregled lekara opšte prakse | 236,68 | 236,68 |
| Pregled lekara specijaliste reumatologije | 366,06 | 366,06 |
| Pregled endokrinologa | 284,10 | 284,10 |
| RTG kičme | 142,00 x 2 ^a = | 284,00 |
| DXA (kuk+kičma) | 1800,00 x 2 ^b = | 3600,00 |
| Ca u krvi | 105,32 | 105,32 |
| P iz krvi | 105,32 | 105,32 |
| Alkalna fosfataza | 140,00 | 140,00 |
| Ca u 24h urinu | 133,72 | 133,72 |
| P u 24h urinu | 133,72 | 133,72 |
| PTH | 1552,00 | 1552,00 |
| Vitamin D3 | 962,09 | 962,09 |
| T3 | 2872,05 | 2872,05 |
| T4 | 1505,25 | 1505,25 |
| Ponovni pregled lekara specijaliste reumatologije | 242,36 | 242,36 |
| Ponovni pregled lekara opšte prakse | 153,84 | 153,84 |
| Ukupno: | | 12676,51 |

^aDupla cena RTG kičme zbog merenja u dva pravca

^bDupla cena DXA zbog merenja na regionima kuka i kičme

Lečenje pacijenata kod kojih je prisutan prelom razlikuje se u sledećem koraku u odnosu na lečenje pacijenata bez preloma. Pacijenti kod kojih je prisutan prelom imaju dodatne fizikalne procedure i preglede lekara fizijatrije i ortopedije. Dodatni troškovi lečenja prikazani su u tabeli 35.

Tabela 35. Dodatni troškovi lečenja pacijenata kod kojih je prisutan vertebralni prelom (drugi deo algoritma, grana algoritma: pacijenti sa vertebralnim prelomom)

| Intervencija | Cena (RSD) | Cena (RSD) |
|--|----------------------------|------------|
| Fizikalna procedura | 110,00 x 10 ^a = | 1100 |
| Pregled lekara specijaliste fizijatrije | 357,36 | 357,36 |
| Pregled lekara specijaliste ortopedije | 284,10 | 284,10 |
| Mider gipsani rasteretni torako-lumbalni | 353,82 | 353,82 |
| UKUPNO | | 2095,28 |

^aDeset fizikalnih procedura

Treći deo algoritma isti je za obe grupe pacijenata i obuhvata troškove prikazane u tabeli 36. Troškovi za farmaceutske oblike lekova *per os* i *iv. inj.* prikazani su odvojeno, budući da se njihov režim doziranja razlikuje. Lekovi u farmaceutskom obliku *per os* doziraju se jednom dnevno ili jednom nedeljno u zavisnosti od doze leka, što zahteva odlazak kod lekara opšte prakse jednom mesečno. Lekovi u farmaceutskom obliku *iv.inj.* doziraju se jednom u tri meseca, tako da su posete lekaru opšte prakse ređi (jednom u tri meseca).

Tabela 36. Troškovi lečenja nezavisno od preloma (treći deo algoritma, zajednički za obe grupe pacijenata)

| Pregled/laboratorijske analize | Cena (RSD) | Cena (RSD) |
|---|-----------------------|------------|
| Ponovni pregled lekara opšte prakse (propisivanje lekova farmaceutskog oblika <i>per os</i>) | 153,84x3 ^a | 461,52 |
| Ponovni pregled lekara opšte prakse (propisivanje lekova farmaceutskog oblika <i>iv inj</i>) | 153,84 | 153,84 |
| Ponovni pregled lekara specijaliste reumatologije (prva kontrola, nakon 3 meseca) | 149,58 | 149,58 |
| Ca u krvi | 105,32 | 105,32 |
| P iz krvi | 105,32 | 105,32 |
| Alkalna fosfataza | 140,00 | 140,00 |
| Ca u 24h urinu | 133,72 | 133,72 |
| P u 24h urinu | 133,72 | 133,72 |
| Ponovni pregled lekara opšte prakse (propisivanje lekova farmaceutskog oblika <i>per os</i>) | 153,84x6 ^a | 923,04 |
| Ponovni pregled lekara opšte prakse (propisivanje lekova farmaceutskog oblika <i>iv inj</i>) | 153,84x2 ^a | 307,68 |
| DXA (kuk ili kičma) | 1800,00 | 1800,00 |
| Ponovni pregled lekara specijaliste reumatologije | 242,36 | 242,36 |
| Ponovni pregled lekara specijaliste reumatologije (druga kontrola, nakon 9 meseci) | 242,36 | 242,36 |
| Ponovni pregled lekara opšte prakse (propisivanje lekova farmaceutskog oblika <i>per os</i>) | 153,84x3 ^a | 461,52 |
| Ponovni pregled lekara opšte prakse (propisivanje lekova farmaceutskog oblika <i>iv inj</i>) | 153,84 | 153,84 |
| Ponovni pregled lekara specijaliste reumatologije (treća kontrola, nakon 12 meseci) | 242,36 | 242,36 |
| UKUPNO (terapija pacijenata kojima su propisani lekovi farmaceutskog oblika <i>per os</i>) | | 5140,82 |
| UKUPNO (terapija pacijenata kojima su propisani lekovi farmaceutskog oblika <i>iv inj</i>) | | 3910,10 |

^aUmnoženo brojem poseta

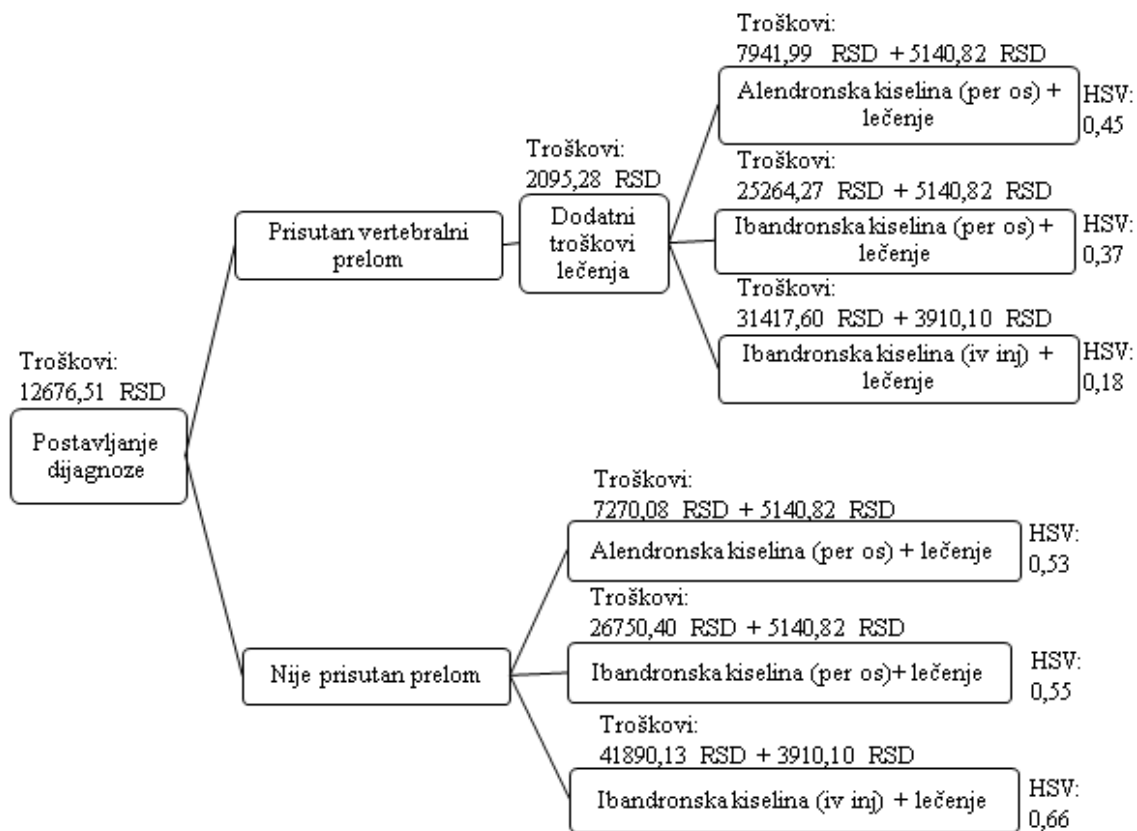
Troškovi daljeg lečenja zavise od vrste propisanog leka budući da je režim doziranja alendronske i ibandronske kiseline različit. Za svakog pojedinačnog pacijenta izračunat je jednogodišnji trošak propisanog leka. Za obračunavanje troškova za lekove korišćene su cene RFZO za fiskalnu 2012. godinu. Prosečan godišnji trošak za lekove prikazan je u tabeli 37.

Tabela 37. Prosečni troškovi za lekove na godišnjem nivou

| Lek | Trošak (RSD) | Broj pacijenata | Trošak (RSD) po pacijentu |
|--|--------------|-----------------|---------------------------|
| PRISUTAN VERTEBRALNI PRELOM | | | |
| Ibandronska kiselina (<i>per os</i>) | 227378,40 | 9 | 25264,27 |
| Ibandronska kiselina (<i>iv inj</i>) | 31417,60 | 1 | 31417,60 |
| Alendronska kiselina (<i>per os</i>) | 111187,80 | 14 | 7941,99 |
| BEZ VERTEBRALNIH PRELOMA | | | |
| Ibandronska kiselina (<i>per os</i>) | 133752,00 | 5 | 26750,40 |
| Ibandronska kiselina (<i>iv inj</i>) | 251340,80 | 6 | 41890,13 |
| Alendronska kiselina (<i>per os</i>) | 167211,81 | 23 | 7270,08 |
| UKUPNO (NEZAVISNO OD PRELOMA) | | | |
| Ibandronska kiselina (<i>per os</i>) | 361130,40 | 14 | 25795,03 |
| Ibandronska kiselina (<i>iv inj</i>) | 282758,40 | 7 | 40394,06 |
| Alendronska kiselina (<i>per os</i>) | 278399,61 | 37 | 7524,31 |

4.4.2. Izračunavanje ukupnih troškova

Ukupni troškovi lečenja obuhvataju troškove postavljanja dijagnoze, lečenja i troškove za lekove. Kvalitet života pacijenata razlikovao se u zavisnosti od propisane terapije. Kvalitet života je izražen kao HSV vrednost određena EQ-5D upitnikom. Troškovi i HSV vrednosti prikazani su na slici 22.



Slika 22. Troškovi lečenja u zavisnosti od prisustva preloma i propisanih lekova

Sumarni prikaz troškova lečenja u zavisnosti od prisustva preloma i vrste terapije prikazan je u tabeli 38. Ovakav prikaz olakšava dalje sprovođenje analize trošak-efektivnost.

Tabela 38. Troškovi lečenja po pacijentu u zavisnosti od terapije i prisustva vertebralnih preloma

| Lečenje | Trošak (RSD) po pacijentu |
|---|---------------------------|
| PRISUTAN VERTEBRALNI PRELOM | |
| Ibandronska kiselina (<i>per os</i>) | 25264,27 |
| Ibandronska kiselina (<i>iv inj</i>) | 31417,60 |
| Alendronska kiselina (<i>per os</i>) | 7941,99 |
| Troškovi postavljanja dijagnoze | 12676,51 |
| Dodatni troškovi lečenja | 2095,28 |
| Troškovi lečenja ukoliko je propisana ibandronska kiselina (<i>per os</i>) ^a | 5140,82 |
| Troškovi lečenja ukoliko je propisana ibandronska kiselina (<i>iv inj</i>) ^a | 3910,10 |
| Troškovi lečenja ukoliko je propisana alendronska kiselina (<i>per os</i>) ^a | 5140,82 |
| Ukupan trošak lečenja + trošak za lek ibandronska kiselina (<i>per os</i>) | 45176,88 |
| Ukupan trošak lečenja + trošak za lek ibandronska kiselina (<i>iv inj</i>) | 50099,49 |
| Ukupan trošak lečenja + trošak za lek alendronska kiselina (<i>per os</i>) | 27854,60 |
| BEZ VERTEBRALNIH PRELOMA | |
| Ibandronska kiselina (<i>per os</i>) | 26750,40 |
| Ibandronska kiselina (<i>iv inj</i>) | 41890,13 |
| Alendronska kiselina (<i>per os</i>) | 7270,08 |
| Troškovi postavljanja dijagnoze | 12676,51 |
| Troškovi lečenja ukoliko je propisana ibandronska kiselina (<i>per os</i>) ^a | 5140,82 |
| Troškovi lečenja ukoliko je propisana ibandronska kiselina (<i>iv inj</i>) ^a | 3910,10 |
| Troškovi lečenja ukoliko je propisana alendronska kiselina (<i>per os</i>) ^a | 5140,82 |
| Ukupan trošak lečenja + trošak za lek ibandronska kiselina (<i>per os</i>) | 44567,73 |
| Ukupan trošak lečenja + trošak za lek ibandronska kiselina (<i>iv inj</i>) | 58476,74 |
| Ukupan trošak lečenja + trošak za lek alendronska kiselina (<i>per os</i>) | 25087,41 |

^aNe računajući i troškove za lekove

Rezultati analize trošak-efektivnost iskazani su kao odnos inkrementalnih troškova i efektivnosti. Efektivnosti je prikazana kao HSV vrednost za svaku grupu pacijenata (u zavisnosti od vertebralnih preloma). Razlika između troškova i efektivnosti prikazana je u tabeli 39.

Tabela 39. Poređenje troškova i efektivnosti lečenja pacijenata obolelih od osteoporoze

| Terapija | | HSV ^a | Δ HSV | Troškovi | Δ Troškovi | ICER ^b |
|-----------------------------|--|------------------|-------|----------|------------|-------------------|
| Prisutan vertebralni prelom | Ibandronska kiselina (<i>iv inj</i>) | 0,18 | 0,18 | 50099,49 | 50099,49 | 278330,50 |
| | Ibandronska kiselina (<i>per os</i>) | 0,37 | 0,19 | 45176,88 | -4922,61 | -25908,47 |
| | Alendronska kiselina (<i>per os</i>) | 0,45 | 0,08 | 27854,60 | -17322,28 | -216528,50 |
| Bez preloma | Alendronska kiselina (<i>per os</i>) | 0,53 | 0,53 | 25087,41 | 25087,41 | 47334,74 |
| | Ibandronska kiselina (<i>per os</i>) | 0,55 | 0,02 | 44567,73 | 19480,32 | 974016,00 |
| | Ibandronska kiselina (<i>iv inj</i>) | 0,66 | 0,11 | 58476,74 | 13909,01 | 126445,55 |

^aHSV – Vrednost zdravstvenog stanja (engl. *Health State Value*) – jedinica efektivnosti

^bICER - Inkrementalna analiza odnosa troškova i efektivnosti

Za lečenje obe grupe pacijenata (sa i bez preloma) alendronska kiselina je iziskivala najniže troškove. Alendronska kiselina pokazala je najvišu efektivnost i zahtevala je najniže troškove u grupi pacijenata sa vertebralnim prelomom.

Na osnovu ICER vrednosti za lečenje pacijenata ibandronskom kiselinom, bez obzira na prisutan prelom, prednost treba dati *per os* farmaceutskom obliku.

5. Diskusija

Upitnik za procenu znanja o osteoporozu i upitnik za ispitivanje kvaliteta života pacijenata koji boluju od osteoporozu su prvi upitnici u Srbiji koji su validirani i koji mogu da se koriste za proučavanje zdravstvenih ishoda u vezi sa osteoporozom koje prijavljuju sami pacijenti.

Znanje o osteoporozu ubraja se u promenljive faktore rizika. Prepoznavanjem populacije pacijenata/građana koji poseduju niže znanje, omogućuje se sprovođenje edukacije o osteoporozu i smanjenje zastupljenosti jednog od faktora rizika za razvoj osteoporozu. Upotreba upitnika za procenu znanja je od značaja za primarnu prevenciju osteoporozu. Edukacija pacijenata/građana o osteoporozu može se sprovoditi nezavisno od godina starosti i prisustva bolesti, budući da je pokazano da je upitnik primenjiv na široj populaciji.

Upotreba upitnika za ispitivanje kvaliteta života pacijenata koji boluju od osteoporozu nalazi primenu u tercijarnoj prevenciji osteoporozu budući da se ispituje kvalitet života pacijenata kod kojih je prisutna bolest i više faktora rizika. Ovaj upitnik ima primenu i u farmako-ekonomskim analizama efektivnosti i korisnosti terapije pacijenata.

Validacija upitnika OKAT. Studija validacije OKAT upitnika predstavlja prvu studiju validacije u svetu koja je sprovedena na populaciji studenata farmaceutskog fakulteta. Nekoliko drugih studija validacije upitnika za procenu znanja o osteoporozu sprovedene su na sličnim populacijama (126, 132, 134).

Rezultati studije prikazani u doktorskoj disertaciji pokazali su da studenti farmaceutskog fakulteta nemaju dovoljno znanja o osteoporozu. Prosečno znanje studenata (ispitanog OKAT upitnikom od 20 pitanja) iznosilo je 41,55% maksimalne vrednosti. Ovakav rezultat sličan je rezultatu studije sprovedene na populaciji žena starosti od 25 do 44 godina u kojoj je prosečno znanje iznosilo 44% od maksimalnog rezultata (130). Studenti farmaceutskog fakulteta su budući zdravstveni radnici koji će biti u poziciji da pružaju savete pacijentima tokom pružanja farmaceutskih zdravstvenih usluga i vrše edukaciju građana u cilju razvoja preventivnih mera. Iz ovog razloga je potrebno unaprediti znanje o osteoporozu i razviti svest studenata o značaju mera prevencije.

Studija prikazana u ovom radu obuhvata potpunu validaciju upitnika. Validacijom sadržaja OKAT upitnika pokazano je da su pitanja broj 1 i 7 bila suviše laka, kod su

pitanja 10 i 13 bila suviše teška. Težina pitanja može da varira u zavisnosti od populacije. Tako je studija sprovedena u Australiji pokazala da su pitanja 1, 4 i 10 suviše laka, dok nije bilo teških pitanja (130).

Nakon validacije sadržaja odlučeno je da se iz upitnika izbaci šest pitanja: previše laka/teška pitanja budući da mogu lažno da povećaju/umanje konačni rezultat upitnika i pitanja koja su od ispitanika zahtevala specifična znanja o lečenju osteoporoze.

Prva studija koja je objavila način kreiranja i validaciju OKAT upitnika za graničnu vrednost koeficijenta korelacije prihvatila je vrednost od 0,2 (130). Osam pitanja (3, 9, 10, 11, 13, 14, 15 i 17) iz studije prikazane u disertaciji imalo je koeficijente korelacije ispod 0,2, što je ukazalo da ova pitanja ne odražavaju domen „znanje“. Takođe, neka od ovih pitanja nije imalo zadovoljavajuće vrednosti *loadings* faktora u CFA analizi. Na osnovu ovih činjenica, ova pitanja postepeno su brisana iz upitnika tokom testiranja različitih modela CFA analizom. Analizom CFA testirano je sedam modela.

Prvi model upitnika od 20 pitanja nije pokazao zadovoljavajuću internu konzistentnost. Vrednost *Cronbach* alfa koeficijenta prvog modela OKAT upitnika bio je niži od vrednosti objavljene u prvoj studiji kreiranja i validacije OKAT upitnika (130). Poslednji (sedmi) model OKAT upitnika (OKAT-S) nije imao mnogo veću vrednost *Cronbach* alfa koeficijenta u poređenju sa prvim modelom.

Prihvatanje poslednjeg modela od devet pitanja (OKAT-S) zasnovano je na parametrima CFA analize. Model OKAT-S imao je najbolje vrednosti indeksa uklapanja na osnovu kojih je prihvaćen kao najbolji model (21). Kako indeks *chi*-kvadrat zavisi od veličine uzorka, zaključci su izvedeni na osnovu tri indeksa uklapanja: TLI, CFI i RMSEA. U donošenju zaključaka primenjeno je pravilo „prezentovanja dva indeksa“ kako bi se izbegla loša interpretacija rezultata (28).

Pitanja koja ulaze u sastav OKAT-S upitnika mogu se podeliti u tri grupe prema aspektima ispitivanog znanja, tj. na pitanja koja ispituju: faktore rizika za razvoj osteoporoze (6 pitanja), posledice bolesti (2 pitanja) i lečenje osteoporoze (1 pitanje). Pet pitanja koja su imala za cilj da ispituju znanje o preventivnim merama za sprečavanje nastanka/razvoja osteoporoze isključena su zbog niskih vrednosti *factor loadings* (pitanja 3, 14 i 15), ili neodgovarajuće težine (pitanja 10 i 13). Slične objavljene studije u kojima su korišćeni upitnici koji nisu obuhvatili sve aspekte znanja o osteoporozi koristile su dodatne upitnike (122, 123, 151). Na osnovu razmatranja

sadržaja upitnika, buduće studije koje će koristiti OKAT-S trebalo bi da koriste i dodatne upitnike koji pokrivaju ostale aspekte koje ne obuhvata OKAT-S.

Tokom sprovođenja studije validacije OKAT upitnika zapaženo je nekoliko nedostataka: 1) studija je sprovedena sa studentima jednog farmaceutskog fakulteta; 2) uključeni su samo studenti farmaceutskog fakulteta, samim tim se ne može izvesti zaključak da upitnik odgovara bilo kojoj drugoj populaciji; 3) sistem bodovanja je binarni budući da su se odgovori „netačno“ i „ne znam“ bodovali kao netačan odgovor. Ovakav sistem bodovanja preuzet je iz prve studije kreiranja i validacije upitnika; 4) vrednosti *Cronbach* alfa koeficijenta su za prvi i poslednji model OKAT upitnika bile niže od 0,7, što je ukazalo na lošu internu konzistentnost oba modela. Zaključci o prihvatanju modela bazirani su na vrednostima indeksa uklapanja koji su za poslednji, sedmi model OKAT-S bili najbolji; 5) ispitanici su tokom studije popunjavali upitnik samo jednom, čime ponovljivost testa nije ispitana; 6) diskriminativna validnost OKAT-S upitnika nije ispitana budući da u Srbiji nije postojao još jedan validirani upitnik slične namene sa kojim bi se izvršilo poređenje; 7) rezultati studije validacije OKAT-S upitnika mogli su da se porede sa rezultatima samo jedne studije (130), što ograničava izvođenje zaključaka.

Validacija upitnika QUALEFFO-41. Rezultati prikazani u ovoj disertaciji ukazuju da upitnik QUALEFFO-41 poseduje zadovoljavajuće psihometrijske karakteristike i da može da se koristi za ispitivanje kvaliteta života pacijenata sa osteoporozom i vertebralnim prelomima.

Komentari pacijenata koji su učestvovali u studiji prevalidacije nisu ukazali na potrebu za suštinskom promenom pitanja QUALEFFO-41 upitnika. Mišljenje pacijenata bilo je da je većina pitanja jasna, precizna i relevantna za ispitivanje kvaliteta života.

Tri pitanja su pretrpela manje izmene. Za pitanje 26: „Da li možete da idete u pozorište ili bioskop?“ dodat je još jedan odgovor „nemam prilike za to“. Dodavanjem ovog odgovora izvršena je adaptacija uslovima života u Srbiji gde visina prosečne penzije iznosi 220EUR. Ovaj odgovor nije bodovan tako da nije imao uticaja na rezultat domena i rezultat celokupnog upitnika, a izbegnuta je pojava nedostajućih odgovora.

U pitanjima broj 14 i 18 zamenjene su anglo-saksonske jedinice jedinicama internacionalnog sistema koje se primenjuju u Srbiji. Ove izmene nisu dovele do promena u bodovanju pitanja i izračunavanju rezultata domena i upitnika.

Najniže vrednosti kvaliteta života izmerene QUALEFFO-41 upitnikom zabeležene su kod pacijenata koji su imali 3 ili 4 vertebralna preloma. Slični rezultati objavljeni su u studiji *Oleksik* i autora. U studiji validacije sprovedene u okviru ove doktorske disertacije nisu zabeležene statistički značajne razlike u kvalitetu života u zavisnosti od broja vertebralnih preloma za razliku od studije *Oleksik* i autora. Mogući razlog je manji broj pacijenata uključenih u studiju validacije (50 pacijenata) u odnosu na referentnu studiju *Oleksik* i autora koja je uključila 751 pacijenta (68).

Najveći broj preloma zabeležen je na L1 kičmenom pršljenu (24,04%), potom slede prelomi na T12, L2 i L4 i ostalim pršljenovima. Ovi rezultati su u skladu sa EPOS studijom koja takođe zabeležila najveći broj preloma na L1 pršljenu (28,00%) (77).

Najviše nedostajućih odgovora u studiji validacije QUALEFFO-41 upitnika u interventnoj grupi pacijenata zabeleženo je za domen „Slobodno vreme i društvene aktivnosti”. Najveći procenat nedostajućih odgovora zabeležen je za pitanja: „Da li možete da održavate/uređujete baštu?“, „Da li možete da idete u pozorište ili bioskop?“ i „Da li bol u leđima ili ograničenost usled bolesti utiču na Vaš seksualni život?“. Razlozi pacijenata za izbegavanje pružanja odgovora pojave nedostajućih odgovora razlikovali su prema pitanjima. Uopšteno, razlozi su bili povezani sa otežanim obavljanjem fizičkih aktivnosti usled fizičkih promena na kičmi, bolom u leđima, smanjenom pokretljivošću pacijenata, otežanih uslova života, nedovoljno finansijskih sredstava, udaljenosti ili nepostojanja bioskopa/pozorišta u mestu stanovanja. Nekoliko pacijentkinja je pitanje koje se odnosilo na seksualni život, shvatilo kao suviše lično pitanje da bi odgovorile na njega ili neprimereno njihovim godinama.

Vrednosti efekata „poda” i „plafona” pomogle su u identifikovanju pitanja kod kojih je najveći broj odgovora bio pozitivan ili negativan. Zastupljenost istih odgovora može da ukaže na osetljivost pitanja domena, odnosno na pitanja koja nisu odgovarajuća da budu deo domena/upitnika. Raspon svih odgovora obe grupe pacijenata bio je zadovoljavajuć za većinu pitanja. Loš raspon odgovora zabeležen je za domene „Shvatanje zdravstvenog stanja” interventne grupe pacijenata (efekat „poda“ bio je iznad granične vrednosti) i domen „Bol” kontrolne grupe pacijenata (efekat „plafona“ bio je iznad granične vrednosti). Ovakvi rezultati ukazuju da najveći broj pacijenata sa prisutnim prelomom percipira zdravstveno stanje kao izuzetno loše, a da pacijenti koji nisu

doživeli prelom uglavnom nemaju bolove. Pojava bola potvrđena je činjenicom da osteoporoza može biti neprimećena sve dok se ne desi prelom (152).

Srednja vrednost ukupnog rezultata QUALEFFO-41 upitnika bila je veća za interventnu grupu pacijenata u odnosu na kontrolnu grupu. Rezultati EQ-5D upitnika bili su suprotni shodno obrnutom skorovanju ova dva upitnika. Pacijenti koji boluju od osteoporoze i imaju vertebralni prelom imaju niži kvalitet života u odnosu na pacijente bez preloma što je u skladu sa sličnom objavljenom studijom (102).

Interna konzistentnost svih domena i QUALEFFO-41 upitnika u interventnoj grupi pacijenata bila je zadovoljavajuća (vrednosti *Cronbach* alfa koeficijenta iznosile su preko 0,7). Slične vrednosti interne konzistentnosti zabeležene su i u drugim studijama sprovedenim u: Arapskoj (raspon α_{cronbach} : 0,74-0,89), Turskoj (raspon α_{cronbach} : 0,70-0,90) i populaciji nekih evropskih zemalja (raspon α_{cronbach} : 0,72-0,92) (102, 103, 108). Interna konzistentnost QUALEFFO-41 upitnika u kontrolnoj grupi pacijenata takođe je zadovoljavajuća, osim domena „Slobodno vreme i društvene aktivnosti” i „Shvatanje zdravstvenog stanja”. Nižu internu konzistentnost domena „Slobodno vreme i društvene aktivnosti” za grupu pacijenata sa prisutnim vertebralnim prelomima potvrdila je još jedna studija koja je sprovedena u Meksiku. Ova studija je testirala internu konzistentnost ovog domena u slučaju kada se sastojao od 7 pitanja kao u originalnom upitniku, i skraćenu verziju od 5 pitanja. Bolje vrednosti interne konzistentnosti zabeležene su za kraću verziju domena ($\alpha_{\text{cronbach}} = 0,46$ (domen od 7 pitanja), $\alpha_{\text{cronbach}} = 0,71$ (domen od 5 pitanja)). Ovi rezultati ukazuju na potrebu za revizijom domena „Slobodno vreme i društvene aktivnosti” (108).

Dva domena QUALEFFO-41 upitnika u interventnoj grupi pacijenata „Fizičko funkcionisanje” i „Mentalno funkcionisanje” nisu pokazali zadovoljavajuću konvergentnu validnost. U kontrolnoj grupi pacijenata jedino je domen „Shvatanje zdravstvenog stanja” imao zadovoljavajuću konvergentnu validnost.

Konkurentna validnost ispitana je korelacijom između upitnika QUALEFFO-41 i EQ-5D. Rezultati su ukazali na jaku korelaciju sličnih domena ova dva upitnika. Negativni koeficijent korelacije između konačnih rezultata upitnika QUALEFFO-41 i HSW vrednosti ima istu vrednost kao i u studiji *Oleksik* i autora (101).

Odnos profila EQ-5D i vrednosti VAS skale interventne grupe pacijenata sličan je odnosu slične studije sprovedene u svetu (141).

Rezultati ROC analize pokazali su da upitnik QUALEFFO-41 ima skromnu mogućnost da detektuje promene u kvalitetu života interventne grupe pacijenata u poređenju sa kontrolnom grupom. Slične rezultate pokazala je studija sprovedena u Meksiku (raspon AUC vrednosti: 0,52 - 0,73) (108). Ovakav raspon AUC vrednosti potvrdila je i studija sprovedena u Evropi (AUC vrednosti: 0,64 - 0,78) (103). Studija validacije sprovedena u okviru ove doktorske disertacije uključila je pacijente sa i bez vertebralnih preloma za razliku od evropske koja je uključila pacijente koji boluju od osteoporoze sa vertebralnim prelomima i zdrave učesnike. Kako je razlika u kvalitetu života posmatranih grupa pacijenata evropske studije veći, a razlike u AUC vrednosti slične rezultatima studije sprovedene u ovoj doktorskoj disertaciji, senzitivnost i specifičnost QUALEFFO-41 upitnika je veća za upitnik namenjen pacijentima u Srbiji.

Razlika između površina ispod ROC kriva upitnika QUALEFFO-41 i EQ-5D statistički je značajna. Time je pokazano da upitnik QUALEFFO-41 poseduje veću moć predikcije kvaliteta života pacijenata sa osteoporozom i vertebralnim prelomima u odnosu na generički upitnik EQ-5D.

Tokom sprovođenja studije validacije QUALEFFO-41 upitnika uočeno je nekoliko nedostataka: nije ispitana konkurentna validnost u odnosu na još jedan specifični upitnik usled nepostojanja drugih validiranih upitnika na srpskom jeziku; za eksterno poređenje rezultata domena upitnika QUALEFFO-41 korišćen je jednodimenzionalni upitnik EQ-5D koji omogućava poređenje konačnih rezultata upitnika i sličnih domena; nije izvršena potpuna validacija upitnika budući da studija nije uključila dovoljan broj pacijenata za sprovođenje faktorske analize.

Primena upitnika OKAT-S. Ispitivanje prisutnih faktora rizika za razvoj osteoporoze sprovedeno je na populaciji žena koje su posmatrane u zavisnosti od stepena obrazovanja (do fakultetskog i višeg stepena obrazovanja). Podela populacije u zavisnosti od obrazovanja učinjena je zbog prethodno objavljene studije validacije OKAT-S upitnika na populaciji studenata čije bi znanje trebalo da budu približno jednako fakultetski obrazovanoj populaciji.

Interna konzistentnost (vrednosti *Cronbach* alfa) OKAT-S upitnika približno je jednaka kod obe ispitivane populacije žena. Vrednosti *Cronbach* alfa za obe populacije bile su veće u odnosu na vrednost objavljene za OKAT upitnik prve studije kreiranja i validacije upitnika *Winzenberg* i autora (130).

Dva pitanja OKAT-S upitnika bila su suviše laka za populaciju fakultetski obrazovanih žena, dok su za populaciju manje obrazovanih žena sva pitanja bila zadovoljavajuće težine što su potvrdili rezultati deskriptivne statistike.

Žene fakultetskog i višeg stepena obrazovanja pokazale su bolje znanje o osteoporozi, ali nije zabeležena statistički značajna razlika između njih i žena nižeg obrazovanja. Rezultati studije sprovedene u Meksiku ukazali su na statistički značajne razlike u znanju između dve slične ispitivane populacije (153).

Najzastupljeniji faktor rizika za razvoj osteoporoze u studiji opisanoj u doktorskoj disertaciji bio je promenljivi rizik „nedovoljno znanje o osteoporozi“. Niski rezultati znanja o osteoporozi zabeleženi su i u drugim studijama. U originalnoj studiji kreiranja i validacije OKAT upitnika u kojoj su učestvovalе žene starosti od 25 do 44 godina i američkoj studiji u kojoj su učestvovalе žene starosti preko 50 godina, ispitanice su odgovorile tačno na nešto manje 50% pitanja (130, 154). U studijama sprovedenim u Iranu i Turskoj ispitanice srednjih godina su pokazale bolje rezultate (procenat tačnih odgovora: 63,2%, 63,1%, po redosledu) tokom ispitivanja znanja o osteoporozi (155, 156).

U studiji opisanoj u ovoj doktorskoj disertaciji zabeleženo je najviše 7 faktora rizika (od ispitivanih 13) u celokupnoj posmatranoj populaciji žena. Najzastupljeniji promenljivi faktori rizika bili su nedostatak znanja, pušenje i izostanak svakodnevnog sunčanja, dok su najzastupljeniji nepromenljivi faktori rizika bili prisutan prelom i istorija preloma u porodici (kod majke ili bake). Zastupljenost faktora rizika u dve posmatrane populacije značajno se razlikovao u zavisnosti od stepena obrazovanja. U populaciji žena nižeg obrazovanja bilo je skoro duplo više prisutnih faktora rizika. Studija sprovedena u Americi pokazala je da je najzastupljeniji faktor rizika nizak unos vitamina D (nakon čega su sledili: starost, ženski pol i bela rasa) (154).

Analiza ekonomske opravdanosti lečenja poređenjem troškova lečenja alendronskom i ibandronskom kiselinom, i terapijske efektivnosti izražene kao kvalitet života pacijenata. Američka studija objavila je podatke o visini direktnih troškova lečenja preloma nastalih usled osteoporoze tokom prve godine lečenja. Troškovi su iznosili 26545\$ za prelom kuka, 14977\$ za vertebralni prelom i 9183\$ za ostale frakture žena starosti između 50 i 60 godina. Ovi troškovi su nešto niži za žene starosti preko 65 godina (15196\$ za prelom kuka, 6701\$ za vertebralni prelom i 6106\$ za ostali prelom). Pri

izračunavanju troškova uključeni su troškovi nastali tokom bolničkog lečenja, lečenja kod kuće/staračkom domu i troškovi za lekove. Troškovi za lekove bili su najniži za lečenje vertebralnih preloma i iznosili su 4616\$ za žene između 55 i 65 godina i 4490\$ za žene preko 65 godina starosti (157). Rezultati studije prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji ukazuju na značajno niže troškove lečenja osteoporoze. Troškovi lečenja osteoporoze sa prisutnim vertebralnim prelomima iznosili su između 27854,60RSD i 50099,49RSD (312,86\$ i 562,72\$), dok su troškovi lečenja osteoporoze bez preloma iznosili između 25087,41 RSD i 58476,74RSD (281,78\$ i 656,82\$)). Nijedan pacijent nije bio hospitalizovan usled preloma što je značajno uticalo na visinu troškova. Još jedna američka studija ukazala je na visoke troškove lečenja preloma. Rezultati ove studije su pokazali da trošak za lečenje preloma (nezavisno od lokalizacije) iznosi 939\$, od čega 43% troškova čini trošak za lekove, 21% za lečenje van bolnice, 18% za laboratorijske testove, 9% za lečenje u bolnici i 9% za radiografiju (158). Rezultati studije prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji ukazali su na nešto veći udeo troškova za lekove u ukupnom trošku (u proseku 51,30% nezavisno od preloma).

Rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji ukazali su da je odnos između troškova i efektivnosti, izražene kao kvalitet života pacijenata, najbolji kada se za lečenje osteoporoze (nezavisno od postojanja preloma) odabere alendronska kiselina. U slučaju da se donese odluka o lečenju pacijenata ibandronskom kiselinom, prednost treba dati *per os* farmaceutskom obliku. Glavni nedostatak ove studije jeste mali broj uključenih pacijenata, time način obračunavanja troškova kao i analiza trošak-efektivnost mogu da posluže kao primer i smernice za dalje studije.

Primena ispitivanja PRO u kliničkoj praksi. Zabeleženo je nekoliko studija u svetu koje su sprovedeli farmaceuti u apotekama sa ciljem ispitivanja znanja i/ili kvaliteta života pacijenata sa osteoporozom (159-161). Jedna od studija ove doktorske disertacije sprovedena je u apotekama.

Upitnici opisani u ovoj doktorskoj disertaciji mogu naći primenu tokom redovnih farmaceutskih aktivnosti budući da su jednostavni za popunjavanje, a farmaceutima mogu pružiti bolju sliku o pacijentima i ishodima lečenja. Kako rezultati upitnika za procenu znanja o osteoporozu mogu pružiti osnov za adekvatnu procenu potrebnih mera prevencije, ovaj upitnik može doprineti razvoju socijalne farmacije i farmaceutske prakse. Ispitivanje znanja o osteoporozu, kao jednog od promenljivih faktora rizika, i

drugih faktora rizika za razvoj osteoporoze mogu doprineti prepoznavanju rizične populacije i time uticati na pravovremenu primenu adekvatnih mera u cilju prevencije i/ili lečenja bolesti. Validacija upitnika za ispitivanje kvaliteta života pacijenata sa osteoporozom i prisutnim vertebralnim prelomima predstavlja jedinstveni doprinos budućim naučnim farmakoepidemiološkim, farmakoekonomskim i kliničkim studijama. Praćenje promena u kvalitetu života pacijenta usled lečenja pruža uvid u humanistički ishod terapije. Razmatranje vrednosti kvaliteta života tokom terapije može doprineti proceni isplativosti terapije i pružiti pomoć u lečenju pacijenata aktivnim uključivanjem pacijenata u prijavljivanju ishoda i zajedničkim donošenjem odluka o terapiji.

6. Zaključak

Na osnovu postavljenih ciljeva i iznetih rezultata u ovoj doktorskoj disertaciji moguće je izvesti više zaključaka:

1. Primena konfirmatorne faktorske analize (CFA) omogućila je adaptaciju OKAT upitnika.
 - a) Analiza CFA imala je prednost nad eksploratornom budući da je testiran model koji je u studiji kreiranja i validacije OKAT upitnika bio potvrđen. Analiza CFA omogućila je prilagođavanje OKAT upitnika populaciji žena stanovnika Srbije i razvoj upitnika koji može da se koristi u budućim kliničkim i humanističkim istraživanjima.
 - b) Sedmi model OKAT upitnika koji se sastoji od 9 pitanja (OKAT-S), pokazao je zadovoljavajuće psihometrijske karakteristike i rezultate CFA analize, na osnovu čega se može izvesti zaključak da je ovaj model upitnika primenljiv za populaciju žena starosti 18 do 25 godina.

2. Upitnik QUALEFFO-41 je nakon faze prevođenja prilagođen populaciji žena obolelih od osteoporoze. Upitnik je pokazao zadovoljavajuću internu konzistentnost za obe posmatrane grupe pacijenata (za pacijente sa prisutnim prelomima $\alpha_{cronbach}=0,83$, i bez preloma $\alpha_{cronbach}=0,91$) i ponovljivost (za pacijente sa prisutnim prelomima ICC=0,96, i bez preloma ICC=0,82). Upitnik QUALEFFO-41 može da napravi razliku u vrednosti kvaliteta života pacijenata sa i bez vertebralnih preloma prema rezultatima ROC analize. Takođe, QUALEFFO-41 u poređenju sa EQ-5D upitnikom može bolje da predvidi vrednost kvaliteta života pacijenata koji imaju prisutan vertebralni prelom. Time je pokazano da upitnik QUALEFFO-41 ima zadovoljavajuće opšte psihometrijske karakteristike, odnosno da može da se koristiti za procenu kvaliteta života pacijenata sa osteoporozom i vertebralnim prelomima.

3. Upitnik OKAT-S, primenjen na populaciji žena stanovnika Srbije starijih od 25 godina, pokazao je zadovoljavajuće psihometrijske i opšte karakteristike.
 - a) OKAT-S upitnik, kao sastavni deo upitnika za ispitivanje prisutnih faktora rizika za razvoj osteoporoze, doprineo je sveobuhvatnom skriningu faktora rizika. Najzastupljeniji promenljivi faktori rizika bili su nedostatak znanja, pušenje i izostanak svakodnevnog sunčanja, dok su najzastupljeniji nepromenljivi faktori rizika bili prisutan prelom i istorija preloma u porodici.
 - b) ispitivanjem faktora rizika omogućeno je otkrivanje populacije nad kojom je potrebno sprovođenje preventivnih mera, što je zadatak lekara i farmaceuta zaposlenih na primarnom nivou zdravstvene zaštite.

4. Rezultati merenja kvaliteta života (upitnikom EQ-5D) omogućili su poređenje troškova i efektivnosti dva leka: alendronske i ibandronske kiseline u populaciji žena sa osteoporozom sa prisutnim vertebralnim prelomima i bez preloma.
 - a) ICER analiza pokazala je da alendronska kiselina u *per os* farmaceutskom obliku ima prednost u izboru terapije u lečenju pacijenata sa osteoporozom nezavisno od postojanja preloma u odnosu na ibandronsku kiselinu u *per os* ili *iv* obliku.
 - b) Ukoliko se donosi odluka o lečenju ibandronskim kiselinom, ICER analiza je pokazala da prednost ima ibandronska kiselina u *per os* farmaceutskom obliku u odnosu na ibandronsku kiselinu u *iv* obliku.

7. Literatura

1. Gunter MJ. The role of the ECHO model in outcomes research and clinical practice improvement. *Am J Manag Care* 1999;5(4):S217-S24.
2. Gotay CC, Kawamoto CT, Bottomley A, Efficace F. The prognostic significance of patient-reported outcomes in cancer clinical trials. *J Clin Oncol* 2008;26(8):1355-63.
3. United States Food and Drug Administration. Guidance for Industry. Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims. 2009 [cited 26.06.2012]; Available from: <http://www.ispor.org/workpaper/FDA%20PRO%20Guidance.pdf>
4. Hufford MR, Shiffman S. Methodological issues affecting the value of patient-reported outcomes data. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res* 2002;2(2):119-28.
5. Marquis P, Arnould B, Acquadro C, Roberts WM. Patient-reported outcomes and health-related quality of life in effectiveness studies: Pros and cons. *Drug Develop Res* 2006;67(3):193-201.
6. Patrick DL. Patient-Reported Outcomes (PROs): An Organizing Tool for Concepts, Measures, and Applications. *Quality of Life News Letter* 2003;1-5.
7. European Medicines Agency. Reflection Paper on the Regulatory guidance for the use of Health related Quality Of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products. 2005 [cited 26.06.2012]; Available from: <http://www.ispor.org/workpaper/emea-hrql-guidance.pdf>
8. Berger ML, Binglefors K, Hedblom EC, Pashos CL, Torrance GW. Health care, cost, quality, and outcomes: ISPOR Book of Terms. Lawrenceville: International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research; 2003.
9. Roger VL. Outcomes Research and Epidemiology The Synergy Between Public Health and Clinical Practice. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2011;4(3):257-9.
10. Krumholz HM. Outcomes Research Myths and Realities. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes* 2009;2(1):1-3.
11. Kozma CM, Reeder CE, Schulz RM. Economic, clinical, and humanistic outcomes: a planning model for pharmacoeconomic research. *Clin Ther* 1993;15(6):1121-32.

12. Guyatt G, Jaeschke R. Using Quality of Life Measurements in Pharmacoepidemiology Research. In: Strom B, editor. *Pharmacoepidemiology*. 3 ed. Chichester: John Wiley and sons; 2000, 603-13.
13. Glossary: Health outcomes methodology. *Med Care* 2000;38(9 Suppl):117-13.
14. European Medicines Agency. Reflection Paper on the Regulatory guidance for the use of Health related Quality Of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products. 2005 [cited 26.06.2012]; Available from: <http://www.ispor.org/workpaper/emea-hrql-guidance.pdf>
15. Sørensen E, Mount J, Christensen S. Social dimensions of pharmacy. Health, illness and seeking health care. *The Chronic Ill. The Pharmaceutical Journal* 2003(7):8-11.
16. Sorensen EW, Mount JK, Christensen ST. The concept of social pharmacy. *The Chronic Ill* 2003;7(12–15).
17. Francis S. Measurements in health and illness. In: Taylor K, Harding G, editors. *Pharmacy Practice*. New York: Taylor & Francis; 2001, 411-33.
18. Harding G, Taylor K. The Concept of Social Pharmacy. *Pharm J* 2002;269:526-8.
19. WHO Scientific Group Technical Report. Assessment of osteoporosis at the primary health care level. 2007 [cited 20.07.2012]; Available from: http://www.shef.ac.uk/FRAX/pdfs/WHO_Technical_Report.pdf
20. Norman GR, Streiner DL. *PDQ Statistics*. 3 ed. Ontario: BC Decker Inc; 2003.
21. Floyd JF, Widaman FK. Factor Analysis in the Development and Refinement of Clinical Assessment Instruments. *Psychol Assess* 1995;7:286-99.
22. Yanai H, Ichikawa M. Factor Analysis. In: Rao CR, Sinharay S, editors. *Handbook of Statistics on Psychometrics*. 1 ed. Amsterdam: Elsevier; 2007, 257-96.
23. Fayers PM, Machin D. *Quality of life: Assessment, Analysis and Interpretation of patient reported outcomes*. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007.
24. Albright JJ, Park HM. Confirmatory Factor Analysis Using Amos, LISREL, Mplus, and SAS/STAT CALIS. Working Paper. 2009 [cited 28.06.2012]; Available from: <http://www.indiana.edu/~statmath/stat/all/cfa/index.html>
25. Holland SM. *Principal Components Analysis (PCA)*. 2008 [cited 28.06.2012]; Available from: <http://strata.uga.edu/software/pdf/pcaTutorial.pdf>

26. Kootstra GJ. Exploratory Factor Analysis: Theory and Application. 2004 [cited 28.06.2012]; Available from: <http://www.let.rug.nl/~nerbonne/teach/rema-stats-meth-seminar/Factor-Analysis-Kootstra-04.PDF>
27. Hooper D, Coughlan J, Mullen MR. Structural Equation Modelling: Guidelines for Determining Model Fit. *EJBRM* 2008;6(1):53-60.
28. Hu LT, Bentler PM. Fit indices in covariance structure modeling: Sensitivity to underparameterized model misspecification. *Psychol Methods* 1998;3(4):424-53.
29. Stevanovic D. Serbian KINDL questionnaire for quality of life assessments in healthy children and adolescents: reproducibility and construct validity. *Health Qual Life Out* 2009;7.
30. Kenny DA. Measuring Model Fit. 2011 [cited 02.07.2012]; Available from: <http://davidakenny.net/cm/fit.htm>
31. Muthén BO. Mplus Technical Appendices. 2004 [cited 03.07.2012]; Available from: <http://www.statmodel.com/download/techappen.pdf>
32. Bozdogan H. Akaike's Information Criterion and Recent Developments in Information Complexity. *J Math Psychol* 2000;44(1):62-91.
33. Wild D, Grove A, Martin M, Eremenco S, McElroy S, Verjee-Lorenz A, et al. 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.
34. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the process of cross-cultural adaptation of self-report measures. *Spine* 2000;25(24):3186-91.
35. Dewolf L, Koller M, Velikova G, Johnson C, Scott N, Bottomley A. EORTC Quality of Life Group Translation Procedure. 2009 [cited 04.12.2011]; Available from: http://groups.eortc.be/qol/downloads/translation_manual_2009.pdf
36. Bonomi AE, Cella DF, Hahn EA, Bjordal K, SpernerUnterweger B, Gangeri L, et al. Multilingual translation of the functional assessment of cancer therapy (FACT) quality of life measurement system. *Qual Life Res* 1996;5(3):309-20.
37. Bullinger M, Alonso J, Apolone G, Leplege A, Sullivan M, Wood-Dauphinee S, et al. Translating health status questionnaires and evaluating their quality: The IQOLA project approach. *J Clin Epidemiol* 1998;51(11):913-23.

38. Aaronson N, Alonso J, Burnam A, Lohr KN, Patrick DL, Perrin E, et al. Assessing health status and quality-of-life instruments: Attributes and review criteria. *Qual Life Res* 2002;11(3):193-205.
39. Acquadro C. ERIQA recommendations for translation and cultural adaptation of HRQL measures. ISPOR 6th Annual European Congress; 2003 November 9–11; Barcelona Spain; 2003.
40. Acquadro C, Conway K, Hareendran A, Aaronson N. Literature review of methods to translate health-related quality of life questionnaires for use in multinational clinical trials. *Value Health* 2008;11(3):509-21.
41. Stevanovic D. Pediatric health-related quality of life instrument. Part 1: General guidelines for selection. *Vojnosanit Pregl* 2008;65(6):469-72.
42. Machin D, Campbell MJ, Walters SJ. *Medical statistics*. 4 ed. Chichester: John Wiley & Sons; 2007.
43. Sciences UoYDoH. Cohen's Kappa. [cited 05.07.2012]; Available from: <http://www-users.york.ac.uk/~mb55/msc/clinimet/week4/kappash2.pdf>
44. Streiner DL, Norman GR. *Health Measurement Scales: A Practical Guide to Their Development and Use*. 3 ed. Oxford: Oxford University Press; 2003.
45. Petrova G, Ivanova A. The health related quality of life – behind the theoretical concepts. *Arh farm* 2006;56:769-72.
46. NIH Consensus Development Panel on Osteoporosis Prevention D, and Therapy. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285(6):785-95.
47. WHO Technical Report Series. Prevention and management of osteoporosis. 2004 [cited 20.07.2012]; Available from: http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_921.pdf
48. Vujasinovic-Stupar N, Tadic I, Tasic L. Osteoporoza – prevencija i farmakoterapija. In: Ilic K, Tasic L, editors. *Zdravlje žena u Srbiji – promocija zdravlja, prevencija bolesti i terapija*. Beograd: Farmaceutski fakultet Univerzitet u Beogradu; 2009, 295-312.
49. Ferrari S. Cellular and molecular mechanisms of osteoporosis. In: Reginster JY, Rizzoli R, editors. *Innovation in skeletal medicine*: Elsevier; 2008, 19-46.
50. Rachner TD, Khosla S, Hofbauer LC. Osteoporosis: now and the future. *Lancet* 2011;377(9773):1276-87.

51. Vujasinović-Stupar N, Radojčić Lj, Nenadić D. Prevencija osteoporoze. *Vojnosanit Pregl* 2007;64(3):205-10.
52. Klibanski A, Adams-Campbell L, Bassford T, Blair SN, Boden SD, Dickersin K, et al. Osteoporosis prevention, diagnosis, and therapy. *JAMA* 2001;285(6):785-95.
53. Watts NB, Bilezikian JP, Camacho PM, Greenspan SL, Harris ST, Hodgson SF, et al. American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practice for the diagnosis and treatment of postmenopausal osteoporosis: executive summary of recommendations. *Endocr Pract* 2010;16(6):1016-9.
54. Republička stručna komisija za izradu i implementaciju vodiča u kliničkoj praksi. Osteoporoza. Nacionalni vodič za lekare u primarnoj zdravstvenoj zaštiti. 2004 [cited 20.07.2012]; Available from:
<http://www.minzdravlja.info/downloads/2008/Sa%20Zdravlja/dokumenta/Vodici/OSTEOPOROZA.pdf>
55. Kanis JA, Johansson H, Oden A, McCloskey EV. Assessment of fracture risk. *Eur J Radiol* 2009;71(3):392-7.
56. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Jonsson B, De Laet C, Dawson A. Risk of hip fracture according to the World Health Organization criteria for osteopenia and osteoporosis. *Bone* 2000;27(5):585-90.
57. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2008;19(4):399-428.
58. Bates DW, Black DM, Cummings SR. Clinical use of bone densitometry - Clinical applications. *JAMA* 2002;288(15):1898-900.
59. Reginster JY, Burlet N. Osteoporosis: A still increasing prevalence. *Bone* 2006;38(2):4-9.
60. Sala SC, Marini F, Cepollaro C, Maroni M, Brandi ML. Genetic determinants of osteoporosis. In: Reginster JY, R R, editors. *Innovation in skeletal medicine*: Springer; 2008, 79-95.
61. Honig S. Osteoporosis - new treatments and updates. *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2010;68(3):166-70.
62. Reginster JY. Antifracture Efficacy of Currently Available Therapies for Postmenopausal Osteoporosis. *Drugs* 2011;71(1):65-78.

63. Baum E, Peters KM. The Diagnosis and Treatment of Primary Osteoporosis According to Current Guidelines. *Dtsch Arztebl Int* 2008;105(33):573-U27.
64. Lesic A, Jarebinski M, Pekmezovic T, Bumbasirevic M, Spasovski D, Atkinson HDE. Epidemiology of hip fractures in Belgrade, Serbia Montenegro, 1990-2000. *Arch Orthop Trauma Surg* 2007;127(3):179-83.
65. Sánchez-Riera L, Wilson N, Kamalaraj N, Nolla J, Kok C, Li Y, et al. Osteoporosis and fragility fractures. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2010;24(6):793-810.
66. Lakić D, Tadic I, Vujasinović-Stupar N, Tasic Lj. Zdravlje žena u Srbiji – promocija zdravlja, prevencija bolesti i terapija. In: Ilić K, Tasić Lj, editors. *Osteoporoza i farmakoekonomski aspekti*. Beograd: Farmaceutski fakultet Univerzitet u Beogradu; 2009, 313-28.
67. Foundation IO. Osteoporosis fact sheet. [cited 05.07.2012]; Available from: http://www.dolcera.com/wiki/images/Osteoporosis_factsheet.pdf
68. Oleksik A, Lips P, Dawson A, Minshall ME, Shen W, Cooper C, et al. Health-related quality of life in postmenopausal women with low BMD with or without prevalent vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 2000;15(7):1384-92.
69. Kamel HK, O'Connell MB. Introduction: Postmenopausal Osteoporosis as a Major Public Health Issue. *J Manag Care Pharm* 2006;12(6):S2-S3.
70. Hopkins RB, Tarride JE, Leslie WD, Metge C, Lix LM, Morin S, et al. Estimating the excess costs for patients with incident fractures, prevalent fractures, and nonfracture osteoporosis. *Osteoporos Int* 2012;Epub ahead of print.
71. Dempster DW. Osteoporosis and the burden of osteoporosis-related fractures. *Am J Manag Care* 2011;17:S164-9.
72. Jonsson B. Tools and new pharmacoeconomic perspectives in osteoporosis. In: Reginster JY, Rizzoli R, editors. *Innovation in skeletal medicine*: Elsevier; 2008, 215-30.
73. Seeman E, Compston J, Adachi J, Brandi ML, Cooper C, Dawson-Hughes B, et al. Non-compliance: the Achilles' heel of anti-fracture efficacy. *Osteoporosis Int* 2007;18(6):711-9.
74. Stevenson M, Jones ML, De Nigris E, Brewer N, Davis S, Oakley J. A systematic review and economic evaluation of alendronate, etidronate, risedronate, raloxifene

- and teriparatide for the prevention and treatment of postmenopausal osteoporosis. *Health Technol Assess* 2005;9(22):1-160.
75. Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res* 1993;8(9):1137-48.
 76. Nguyen TV, Center JR, Pocock NA, Eisman JA. Limited utility of clinical indices for the prediction of symptomatic fracture risk in postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2004;15(1):49-55.
 77. Lunt M, O'Neill TW, Felsenberg D, Reeve J, Kanis JA, Cooper C, et al. Characteristics of a prevalent vertebral deformity predict subsequent vertebral fracture: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). *Bone* 2003;33(4):505-13.
 78. Eastell R, Cedel SL, Wahner HW, Riggs BL, Melton LJ 3rd. Classification of vertebral fractures. *J Bone Miner Res* 1991;6(3):207-15.
 79. Sambrook P, Cooper C. Osteoporosis. *Lancet* 2006;367:2010-8.
 80. Cummings SR, Melton LJ. Epidemiology and outcomes of osteoporotic fractures. *Lancet* 2002;359(9319):1761-7.
 81. Lindsay R, Silverman SL, Cooper C, Hanley DA, Barton I, Broy SB, et al. Risk of new vertebral fracture in the year following a fracture. *JAMA* 2001;285(3):320-3.
 82. Fechtenbaum J, Cropet C, Kolta S, Horlait S, Orcel P, Roux C. The severity of vertebral fractures and health-related quality of life in osteoporotic postmenopausal women. *Osteoporosis Int* 2005;16(12):2175-9.
 83. Gold DT. The clinical impact of vertebral fractures: Quality of life in women with osteoporosis. *Bone* 1996;18(3):S185-S9.
 84. Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Christensen L, Cummings SR. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res* 1999;14(1):90-101.
 85. O'Neill TW, Cockerill W, Matthis C, Raspe HH, Lunt M, Cooper C, et al. Back pain, disability, and radiographic vertebral fracture in European women: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2004;15(9):760-5.

86. Cooper C, Harvey N, Dennison E. Worldwide epidemiology of osteoporotic fractures. In: Reginster J, Rizzoli R, editors. *Innovation in skeletal medicine*: Elsevier; 2008, 95-112.
87. Lai PSM, Chua SS, Chan SP, Low WY. Validation of the English version of the quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO) in Malaysia. *Int J Rheum Dis* 2008;11(4):421-9.
88. O'Neill TW, Cockerill W, Matthis C, Raspe HH, Lunt M, Cooper C, et al. Back pain, disability, and radiographic vertebral fracture in European women: a prospective study. *Osteoporosis Int* 2004;15(9):760-5.
89. Tadic I, Vujasinovic Stupar N, Tasic Lj, Stevanovic D, Dimic A, Stamenkovic B, et al. Validation of the osteoporosis quality of life questionnaire QUALEFFO-41 for the Serbian population. *Health Qual Life Out* 2012;10:74.
90. Matthis C, Weber U, O'Neill TW, Raspe H. Health impact associated with vertebral deformities: Results from the European vertebral osteoporosis study (EVOS). *Osteoporosis Int* 1998;8(4):364-72.
91. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life as outcome in the treatment of osteoporosis: The development of a questionnaire for quality of life by the European foundation for osteoporosis. *Osteoporosis Int* 1997;7(1):36-8.
92. Adachi JD, Adami S, Gehlbach S, Anderson FA, Boonen S, Chapurlat RD, et al. Impact of Prevalent Fractures on Quality of Life: Baseline Results From the Global Longitudinal Study of Osteoporosis in Women. *Mayo Clinic Proceedings*. 2010;85(9):806-13.
93. Salaffi F, Cimmino MA, Malavolta N, Carotti M, Di Matteo L, Scendoni P, et al. The burden of prevalent fractures on health-related quality of life in postmenopausal women with osteoporosis: The IMOF study. *J Rheumatol* 2007;34(7):1551-60.
94. Van Schoor NM, Yu H, Bobula J, Lips P. Cross-geographic region differences in quality of life in women with and without vertebral fracture. *Osteoporosis Int* 2009;20(10):1759-66.

95. Kanis JA, Adams J, Borgstrom F, Cooper C, Jonsson B, Preedy D, et al. The cost-effectiveness of alendronate in the management of osteoporosis. *Bone* 2008;42(1):4-15.
96. Hadji P, Ziller V, Gamerdinger D, Spieler W, Articus K, Baier M, et al. Quality of life and health status with zoledronic acid and generic alendronate-a secondary analysis of the Rapid Onset and Sustained Efficacy (ROSE) study in postmenopausal women with low bone mass. *Osteoporosis Int* 2012;23(7):2043-51.
97. Panico A, Lupoli GA, Marciello F, Lupoli R, Cacciapuoti M, Martinelli A, et al. Teriparatide vs. Alendronate as a treatment for osteoporosis: Changes in biochemical markers of bone turnover, BMD and quality of life. *Med Sci Monit* 2011;17(8):CR442-8.
98. Kastelan D, Vlak T, Lozo P, Gradiser M, Mijic S, Nikolic T, et al. Health-Related Quality of Life Among Patients with Postmenopausal Osteoporosis Treated with Weekly and Monthly Bisphosphonates. *Endocr Res* 2010;35(4):165-73.
99. Marquis P, Roux C, de la Loge C, Diaz-Curiel M, Cormier C, Isaia G, et al. Strontium ranelate prevents quality of life impairment in post-menopausal women with established vertebral osteoporosis. *Osteoporosis Int* 2008;19(4):503-10.
100. Tosteson ANA, Hammond CS. Quality-of-life assessment in osteoporosis - Health-status and preference-based measures. *Pharmacoeconomics* 2002;20(5):289-303.
101. Oleksik AM, Ewing S, Shen W, van Schoor NM, Lips P. Impact of incident vertebral fractures on health related quality of life (HRQOL) in postmenopausal women with prevalent vertebral fractures. *Osteoporosis Int* 2005;16(8):861-70.
102. Rostom S, Allali F, Bahiri R, Abouqal R, Hajjaj-Hassouni N. Psychometric properties evaluation of the quality of life Questionnaire of the European foundation for Osteoporosis in Arabic population. *Rheumatol Int* 2012;32(7):2037-49.
103. Lips P, Cooper C, Agnusdei D, Caulin F, Egger P, Johnell O, et al. Quality of life in patients with vertebral fractures: Validation of the quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). *Osteoporosis Int* 1999;10(2):150-60.
104. Cooper C, Jakob F, Chinn C, Martin-Mola E, Fardellone P, Adami S, et al. Fracture incidence and changes in quality of life in women with an inadequate clinical

- outcome from osteoporosis therapy: the Observational Study of Severe Osteoporosis (OSSO). *Osteoporosis Int* 2008;19(4):493-501.
105. Cockerill W, Lunt M, Silman AJ, Cooper C, Lips P, Bhalla AK, et al. Health-related quality of life and radiographic vertebral fracture. *Osteoporosis Int* 2004;15(2):113-9.
106. Bergland A, Thorsen H, Kåresen R. Association between generic and disease-specific quality of life questionnaires and mobility and balance among women with osteoporosis and vertebral fractures. *Aging Clin Exp Res* 2011;23 (4):268-72.
107. Lai BM, Tsang SW, Lam CL, Kung AW. Validation of the quality of life questionnaire of the European foundation for osteoporosis (QUALEFFO-31) in Chinese. *Clin Rheumatol* 2010;29(9):965-72.
108. Perez ER, Clark P, Wachter NH, Cardiel MH, Garcia MDD. Cultural adaptation and validation of the quality of life questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO) in a Mexican population. *Clin Rheumatol* 2008;27(2):151-61.
109. Kocyigit H, Gulseren S, Erol A, Hizli N, Memis A. The reliability and validity of the Turkish version of Quality of Life Questionnaire of the European Foundation for Osteoporosis (QUALEFFO). *Clin Rheumatol* 2003;22(1):18-23.
110. Baczyk G, Opala T, Kleka P. Quality of life in postmenopausal women with reduced bone mineral density: psychometric evaluation of the Polish version of QUALEFFO-41. *Arch Med Sci* 2011;7(3):476-85.
111. Cummings SR, Bates D, Black DM. Clinical use of bone densitometry - Scientific review. *JAMA* 2002;288(15):1889-97.
112. Kanis JA, Johnell O, Oden A, Johansson H, McCloskey E. FRAX (TM) and the assessment of fracture probability in men and women from the UK. *Osteoporosis Int* 2008;19(4):385-97.
113. Siris E, Delmas PD. Assessment of 10-year absolute fracture risk: a new paradigm with worldwide application. *Osteoporosis Int* 2008;19(4):383-4.
114. Kanis JA, Hans D, Cooper C, Baim S, Bilezikian JP, Binkley N, et al. Interpretation and use of FRAX in clinical practice. *Osteoporosis Int* 2011;22(9):2395-411.
115. Werner P. Knowledge about osteoporosis: assessment, correlates and outcomes. *Osteoporosis Int* 2005;16(2):115-27.

116. Høidrup S, Grønbaek M, Gottschau A, Lauritzen JB, Schroll M. Alcohol intake, beverage preference, and risk of hip fracture in men and women. Copenhagen Centre for Prospective Population Studies. *Am J Epidemiol* 1999;1(149):993-1001.
117. Parvez T. Postmenopausal osteoporosis. *JK-Practitioner* 2004;11(4):281-3.
118. Kanis J, Johnell O, Gullberg B, Allander E, Elffors L, Ranstam J, et al. Risk factors for hip fracture in men from Southern Europe: The MEDOS study. *Osteoporosis Int* 1999;9(1):45-54.
119. Snelling AM, Crespo CJ, Schaeffer M, Smith S, Walbourn L. Modifiable and nonmodifiable factors associated with osteoporosis in postmenopausal women: Results from the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *J Womens Health Gend Based Med* 2001;10(1):57-65.
120. Pande KC, de Takats D, Kanis JA, Edwards V, Slade P, McCloskey EV. Development of a questionnaire (OPQ) to assess patient's knowledge about osteoporosis. *Maturitas* 2000;37(2):75-81.
121. Cadarette SM, Gignac MA, Beaton DE, Jaglal SB, Hawker GA. Psychometric properties of the "Osteoporosis and You" questionnaire: osteoporosis knowledge deficits among older community-dwelling women. *Osteoporosis Int* 2007;18(7):981-9.
122. Anderson KD, Chad KE, Spink KS. Osteoporosis knowledge, beliefs, and practices among adolescent females. *J Adolesc Health* 2005;36(4):305-12.
123. Chan MF, Kwong WS, Zang YL, Wan PY. Evaluation of an osteoporosis prevention education programme for young adults. *J Adv Nurs* 2007;57(3):270-85.
124. Baheiraei A, Ritchie JE, Eisman JA, Nguyen TV. Psychometric properties of the Persian version of the osteoporosis knowledge and health belief questionnaires. *Maturitas* 2005;50(2):134-9.
125. Drozdowska B, Pluskiewicz W, Skiba M. Knowledge about osteoporosis in a cohort of Polish females: the influence of age, level of education and personal experiences. *Osteoporosis Int* 2004;15(8):645-8.
126. Ailinger RL, Lasus H, Braun MA. Revision of the facts on osteoporosis quiz. *Nurs Res* 2003;52(3):198-201.

127. Gaines JM, Marx KA. Older men's knowledge about osteoporosis and educational interventions to increase osteoporosis knowledge in older men: A systematic review. *Maturitas* 2011;68(1):5-12.
128. Costa-Paiva L, Gomes DC, Morais SS, Pedro AO, Pinto-Neto AM. Knowledge about osteoporosis in postmenopausal women undergoing antiresorptive treatment. *Maturitas* 2011;69(1):81-5.
129. Ailinger RL, Emerson J. Women's knowledge of osteoporosis. *Appl Nurs Res* 1998;11(3):111-4.
130. Winzenberg TM, Oldenburg B, Frendin S, Jones G. The design of a valid and reliable questionnaire to measure osteoporosis knowledge in women: the Osteoporosis Knowledge Assessment Tool (OKAT). *BMC Musculoskelet Disord* 2003;4:17.
131. Zhang RF, Chandran M. Knowledge of osteoporosis and its related risk factors among nursing professionals. *Singapore Med J* 2011;52(3):158-62.
132. Kasper MJ, Peterson MG, Allegrante JP, Galsworthy TD, Gutin B. Knowledge, beliefs, and behaviors among college women concerning the prevention of osteoporosis. *Arch Fam Med* 1996;3(8):696-702.
133. Vered I, Werner P, Sherny G, Stone O. Nurses' knowledge and perceptions about osteoporosis: A questionnaire survey. *Int J Nurs Stud* 2008;45(6):847-54.
134. Gammage KL, Francoeur C, Mack DE, Klentrou P. Osteoporosis health beliefs and knowledge in college students: The role of dietary restraint. *Eat Behav* 2009;10(1):65-7.
135. Lai PS, Chua SS, Chan SP, Low WY. The validity and reliability of the Malaysian Osteoporosis Knowledge Tool in postmenopausal women. *Maturitas* 2008;60(2):122-30.
136. Tadic I, Stevanovic D, Tasic Lj, Vujasinovic Stupar N. Development of a Shorter Version of the Osteoporosis Knowledge Assessment Tool. *Women Health* 2012;52(1):18-31.
137. Cronbach L. Coefficient alpha and the internal structure of tests. *Psychometrika* 1951;16(3):297-334.
138. Schreiber JB. Core reporting practices in structural equation modeling. *Res Social Adm Pharm* 2008;4(2):83-97.

139. Lenth RV. Java Applets for Power and Sample Size. 2006 [cited 23.05.2012]; Available from: <http://www.stat.uiowa.edu/~rlenth/Power/oldversion.html>
140. Terwee CB, Bot SD, de Boer MR, van der Windt DA, Knol DL, Dekker J, et al. Quality criteria were proposed for measurement properties of health status questionnaires. *J Clin Epidemiol* 2007;60(1):34-42.
141. Szende A, Oppe M, Devlin N. EQ-5D Value Sets: Inventory, Comparative Review and User Guide. Dordrecht: Springer; 2007.
142. Brooks R. EuroQol: The current state of play. *Health Policy* 1996;37(1):53-72.
143. Soreide K, Korner H, Soreide JA. Diagnostic Accuracy and Receiver-Operating Characteristics Curve Analysis in Surgical Research and Decision Making. *Ann Surg* 2011;253(1):27-34.
144. Greiner M, Pfeiffer D, Smith RD. Principles and practical application of the receiver-operating characteristic analysis for diagnostic tests. *Prev Vet Med* 2000;45(1-2):23-41.
145. World Health Organization Collaborating Centre for Metabolic Bone Diseases. WHO Fracture Risk Assessment Tool. [cited 26.07.2012]; Available from: <http://www.shef.ac.uk/FRAX/tool.jsp?country=12>
146. Republički fond za zdravstveno osiguranje Republike Srbije. Lista A1. 2012 [cited 21.06.2012]; Available from: http://www.rfzo.rs/download/lista_A1.pdf
147. Republički fond za zdravstveno osiguranje Republike Srbije. Lista B. 2012 [cited 21.06.2012]; Available from: http://www.rfzo.rs/download/lista_B.pdf
148. Bogavac-Stanojević N. Ispitivanje izoformi apolipoproteina (a) i koncentracije lipoproteina (a) u koronarnoj bolesti [Doktorska disertacija]. Beograd: Univerzitet u Beogradu; 2007.
149. Comrey AL. Factor-Analytic Methods of Scale Development in Personality and Clinical Psychology. *J Consult Clin Psych* 1988;56(5):754-61.
150. Guadagnoli E, Velicer WF. Relation of sample size to the stability of component patterns. *Psychol Bull* 1988;103(2):265-75.
151. Sedlak CA, Doheny MO, Jones SL. Osteoporosis education programs: Changing knowledge and behaviors. *Public Health Nurs* 2000;17(5):398-402.
152. Crosbie D, Reid DM. Osteoporosis. *Surgery (Oxford)* 2006;24(11):386-7.

153. Hernandez-Rauda R, Martinez-Garcia S. Osteoporosis-related life habits and knowledge about osteoporosis among women in El Salvador: A cross-sectional study. *BMC Musculoskelet Disord* 2004;26(5):29.
154. Burke-Doe A, Hudson A, Werth H, Riordan DG. Knowledge of osteoporosis risk factors and prevalence of risk factors for osteoporosis, falls, and fracture in functionally independent older adults. *J Geriatr Phys Ther* 2008;31(1):11-7.
155. Rafrat M, Bazyun B, Afsharnia F. Osteoporosis-related life habits and knowledge about osteoporosis among women in Tabriz, Iran. *The International Medical Journal* 2009;8(2):17-20.
156. Ungan M, Tümer M. Turkish women's knowledge of osteoporosis. *Fam Pract* 2001;18(2):199-203.
157. Shi NW, Foley K, Lenhart G, Badamgarav E. Direct healthcare costs of hip, vertebral, and non-hip, non-vertebral fractures. *Bone* 2009;45(6):1084-90.
158. Desai SS, Duncan BS, Sloan AS. The Cost of Treating Osteoporosis in a Managed Health Care Organization. *J Manag Care Pharm* 2003;9(2):142-9.
159. Yuksel N, Majumdar SR, Biggs C, Tsuyuki RT. Community pharmacist-initiated screening program for osteoporosis: randomized controlled trial. *Osteoporosis Int* 2010;21(3):391-8.
160. Law AV, Shapiro K. Impact of a community pharmacist-directed clinic in improving screening and awareness of osteoporosis. *J Eval Clin Pract* 2005;11(3):247-55.
161. Alexandraki KI, Syriou V, Ziakas PD, Apostolopoulos NV, Alexandrakis AI, Piperi C, et al. The knowledge of osteoporosis risk factors in a Greek female population. *Maturitas* 2008;59(1):38-45.

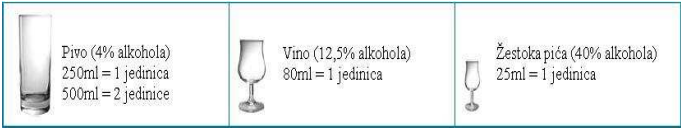
8. Prilozi

Prilog 1: Upitnik za procenu znanja o osteoporozu (OKAT upitnik)

UPITNIK ZA PROCENU INFORMISANOSTI O OSTEOPOROZI

Molimo Vas da na dole postavljena pitanja iskreno odgovorite tako što ćete navedenu tvrdnju obeležiti kao „Tačno“, „Netačno“ ili „Ne znam“ u prostor predviđen za odgovor

| | | | |
|---|-------|---------|---------|
| 1. Osteoporoza dovodi do povećanja rizika za prelom kosti. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 2. Osteoporoza je često praćena simptomima (npr. bolom), pre nego što nastane prelom kosti. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 3. Velika gustina koštane mase na kraju perioda razvoja (između 25. i 30. godine života), ne štiti osobu od razvoja osteoporoze u starijem životnom dobu. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 4. Osteoporoza se češće javlja kod muškaraca. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 5. Pušenje doprinosi razvoju osteoporoze. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 6. Žene bele rase, u poređenju sa ženama drugih rasa, imaju najveći rizik za nastanak preloma. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 7. Mala čvrstina kosti je podjednako važna kao i padovi (iz stojećeg ili sedećeg položaja) za nastanak preloma. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 8. Do 80. godine života, većina žena oboli od osteoporoze. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 9. Od 50. godine života, većina žena može da očekuje bar jedan prelom kosti. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 10. Fizička aktivnost doprinosi prevenciji osteoporoze. | Tačno | Netačno | Ne znam |

| | | | |
|---|-------|---------|---------|
| 11. Lako je zaključiti da li sam pod rizikom da obolim od osteoporoze na osnovu mojih faktora rizika. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 12. Genetska predispozicija za osteoporozu je značajan faktor rizika. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 13. Adekvatan unos kalcijuma se može obezbediti konzumiranjem dve čase mleka ili jogurta dnevno. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 14. Sardine i brokoli su dobar izvor kalcijuma za osobe koje ne unose mleko i mlečne proizvode. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 15. Dijetetski suplementi (preparati u vidu tableta, šumećih tableta ili granula) koji sadrže kalcijum mogu da spreče gubitak koštane mase. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 16. Umerene količine alkohola dnevno (2 jedinice) imaju mali uticaj na nastanak osteoporoze. | Tačno | Netačno | Ne znam |
|  | | | |
| 17. Unos velike količine kuhinjske soli je faktor rizika za nastanak osteoporoze. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 18. U prvih deset godina od početka menopauze, gubitak koštane mase je mali. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 19. Hormonska terapija, primenjena bilo kada nakon menopauze, sprečava dalji gubitak koštane mase. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 20. U Srbiji nije dostupna efikasna terapija osteoporoze. | Tačno | Netačno | Ne znam |

Prilog 2: Srpska verzija upitnika za procenu kvaliteta života pacijenata obolelih od osteoporoze sa prisutnom vertebralnom frakturom QUALEFFO-41

UPITNIK ZA PROCENU KVALITETA ŽIVOTA
Qualeffo 41 (10 decembar 1997) – *Serbian version*

A Bol

Pet pitanja u ovom delu odnose se na situacije koje su Vam se dešavale u poslednjih nedelju dana.

- 1) Koliko često ste imali bol u leđima u poslednjih nedelju dana?
 - Nisam imala bol u leđima
 - Tokom jednog dana
 - 2-3 dana
 - 4-6 dana
 - Svakog dana

- 2) Ukoliko ste osećali bol u leđima, koliko je trajao u toku dana?
 - Nisam imala bol u leđima
 - 1-2 sata
 - 3-5 sati
 - 6-10 sati
 - Celog dana

- 3) Koliko je bol u leđima jak u situacijama kada je najjači?
 - Nisam imala bol u leđima
 - Blag
 - Srednje jačine
 - Veoma jak
 - Nepodnošljiv

- 4) Koliko je bol u leđima jak u situacijama kada nije najjači?
 - Nisam imala bol u leđima
 - Blag
 - Srednje jačine
 - Veoma jak
 - Nepodnošljiv

- 5) Koliko često Vam je bol u leđima ometao spavanje u poslednjih nedelju dana?
 - Manje od jednom nedeljno
 - Jednom nedeljno
 - Dva puta nedeljno
 - Nekoliko puta nedeljno
 - Svake noći

Fizičko funkcionisanje:

B Svakodnevne aktivnosti

Sledeća 4 pitanja odnose se na Vašu trenutnu situaciju.

- 6) Da li imate problema prilikom oblačenja?
- Nemam problema
 - Imam malih problema
 - Imam većih problema
 - Ponekad mi je potrebna pomoć
 - Uvek mi je potrebna pomoć
- 7) Da li imate problema prilikom kupanja ili tuširanja?
- Nemam problema
 - Imam malih problema
 - Imam većih problema
 - Ponekad mi je potrebna pomoć
 - Uvek mi je potrebna pomoć
- 8) Da li imate problema prilikom odlaska do toaleta ili korišćenja toaleta?
- Nemam problema
 - Imam malih problema
 - Imam većih problema
 - Ponekad mi je potrebna pomoć
 - Uvek mi je potrebna pomoć
- 9) Kako spavate?
- Spavam bez problema
 - Ponekad se budim
 - Često se budim
 - Ponekad ležim u krevetu satima
 - Ponekad ne spavam čitavu noć

Fizičko funkcionisanje:

C Obavljanje kućnih poslova

Sledećih 5 pitanja vezano je za Vašu trenutnu situaciju. Ukoliko neko drugi radi navedene kućne poslove umesto Vas, molimo Vas da na pitanja odgovorite kao da ih Vi radite.

- 10) Da li možete da čistite kuću?
- Mogu bez problema
 - Mogu uz manje probleme
 - Mogu uz veće probleme
 - Mogu uz velike probleme
 - Ne mogu nikako
- 11) Da li možete da pripremate hranu?
- Mogu bez problema
 - Mogu uz manje probleme
 - Mogu uz veće probleme
 - Mogu uz velike probleme
 - Ne mogu nikako
- 12) Da li možete da perete sudove?
- Mogu bez problema
 - Mogu uz manje probleme
 - Mogu uz veće probleme
 - Mogu uz velike probleme
 - Ne mogu nikako
- 13) Da li možete svakog dana da idete u kupovinu?
- Mogu bez problema
 - Mogu uz manje probleme
 - Mogu uz veće probleme
 - Mogu uz velike probleme
 - Ne mogu nikako
- 14) Da li možete da podižete predmete težine oko 10kg (što je na primer 10 boca mleka ili jednogodišnje dete) i da ih nosite najmanje 10 metara?
- Mogu bez problema
 - Mogu uz manje probleme
 - Mogu uz veće probleme
 - Mogu uz velike probleme
 - Ne mogu nikako

Fizičko funkcionisanje:

D Pokretljivost

Sledećih 8 pitanja odnose se na Vašu trenutnu situaciju.

- 15) Da li možete da ustanete iz stolice?
- Mogu bez problema
 - Mogu uz manje probleme
 - Mogu uz veće probleme
 - Mogu uz velike probleme
 - Ne mogu nikako
- 16) Da li možete da se sagnete?
- Mogu lako
 - Mogu prilično lako
 - Mogu teže
 - Mogu veoma malo
 - Ne mogu nikako
- 17) Da li možete da kleknete?
- Mogu lako
 - Mogu prilično lako
 - Mogu teže
 - Mogu veoma malo
 - Ne mogu nikako
- 18) Da li možete da se popnete uz stepenice na prvi sprat?
- Mogu bez problema
 - Mogu uz manje probleme
 - Mogu sa najmanje jednom pauzom za odmor
 - Jedino uz pomoć drugih
 - Nikako ne mogu
- 19) Da li možete da hodate 100 metara?
- Mogu brzo bez stajanja
 - Mogu polako bez stajanja
 - Mogu polako uz minimum jedno stajanje
 - Jedino uz pomoć drugih
 - Nikako ne mogu

- 20) Koliko često ste bili napolju u poslednjih nedelju dana?
- Svakog dana
 - 5-6 dana u toku nedelje
 - 3-4 dana u toku nedelje
 - 1-2 dana u toku nedelje
 - Manje od jednom nedeljno
- 21) Da li možete da koristite javni prevoz?
- Mogu bez problema
 - Mogu uz manje probleme
 - Mogu uz veće probleme
 - Mogu uz velike probleme
 - Mogu jedino uz pomoć drugih
- 22) Da li su se pojavile promene na Vašem telu nastale usled osteoporoze (smanjenje u visini, povećanje obima struka, promene oblika leđa)?
- Ne, nimalo
 - Veoma malo
 - Umereno
 - Mnogo
 - Veoma mnogo

E Slobodno vreme i društvene aktivnosti

- 23) Da li se trenutno bavite nekim sportom?
- Da
 - Da, ograničeno
 - Ne
- 24) Da li možete da održavate/uređujete baštu?
- Da
 - Da, ograničeno
 - Uopšte ne
 - Ovo pitanje ne može da se primeni na moj slučaj
- 25) Da li imate neki hobi?
- Da
 - Da, ograničeno
 - Ne

- 26) Da li možete da idete u pozorište ili bioskop?
- Da
 - Da, ograničeno
 - Ne
 - Ni u bioskop ni u pozorište ukoliko su previše udaljeni
 - Nemam prilike za to
- 27) Koliko često ste posećivali prijatelje ili rođake u poslednja 3 meseca?
- Jednom nedeljno i češće
 - Jednom ili dva puta mesečno
 - Manje od jednom mesečno
 - Nikada
- 28) Koliko često ste učestvovali u društvenim aktivnostima (društvena okupljanja, odlazak u crkvu, odlazak u klubove i ostalo) tokom poslednja 3 meseca?
- Jednom nedeljno i češće
 - Jednom do dva puta mesečno
 - Manje od jednom mesečno
 - Nikada
- 29) Da li bol u leđima ili ograničenost usled bolesti utiču na Vaš seksualni život?
- Ne, nimalo
 - Malo
 - Umereno
 - Veoma
 - Ovo pitanje ne može da se primeni na moj slučaj

F Shvatanje zdravstvenog stanja

- 30) U odnosu na Vaše godine, za Vaše zdravlje možete da kažete da je:
- Odlično
 - Dobro
 - Zadovoljavajuće
 - Prihvatljivo
 - Loše
- 31) Kako biste ocenili kvalitet Vašeg života u poslednjih nedelju dana?
- Odličan
 - Dobar
 - Zadovoljavajuć
 - Ne baš dobar
 - Loš

- 32) Kako biste ocenili kvalitet Vašeg života u odnosu na pre 10 godina?
- Sada je mnogo bolji
 - Sada je nešto bolji
 - Isti je kao i tad
 - Sada je nešto gori
 - Sada je mnogo gori

G Mentalno funkcionisanje

Sledećih 9 pitanja odnosi se na situacije tokom **prošle** nedelje.

- 33) Kada se osećate najumornije?
- Ujutru
 - Popodne
 - Jedino uveče
 - Nakon napornih aktivnosti
 - Skoro nikad
- 34) Da li se osećate tužno?
- Skoro svakog dana
 - 3-5 dana u nedelji
 - 1-2 dana u nedelji
 - Povremeno
 - Skoro nikada
- 35) Da li se osećate usamljeno?
- Skoro svakog dana
 - 3-5 dana u nedelji
 - 1-2 dana u nedelji
 - Povremeno
 - Skoro nikada
- 36) Da li se osećate kao da ste puni energije?
- Skoro svakog dana
 - 3-5 dana u nedelji
 - 1-2 dana u nedelji
 - Povremeno
 - Skoro nikada
- 37) Da li ste optimista u vezi sa svojom budućnošću?
- Nikada
 - Retko
 - Ponekad
 - Vrlo često
 - Uvek

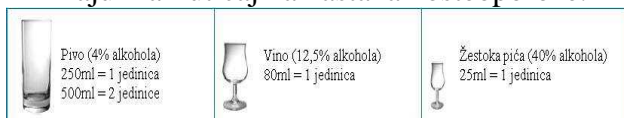
- 38) Da li Vas nerviraju sitnice?
- Nikada
 - Retko
 - Ponekad
 - Vrlo često
 - Uvek
- 39) Da li lako stupate u kontakt sa ljudima?
- Nikada
 - Retko
 - Ponekad
 - Vrlo često
 - Uvek
- 40) Da li ste dobro raspoloženi tokom većeg dela dana?
- Nikada
 - Retko
 - Ponekad
 - Vrlo često
 - Uvek
- 41) Da li se plašite da ćete postati potpuno zavisni od drugih?
- Nikada
 - Retko
 - Ponekad
 - Vrlo često
 - Uvek

Prilog 3: Kratka verzija upitnika za procenu znanja o osteoporozu (OKAT-S)

UPITNIK ZA PROCENU INFORMISANOSTI O OSTEOPOROZI

Molimo Vas da na dole postavljena pitanja iskreno odgovorite tako što ćete navedenu tvrdnju obeležiti kao „Tačno“, „Netačno“ ili „Ne znam“ u prostor predviđen za odgovor.

- | | | | |
|--|-------|---------|---------|
| 1. Osteoporozu je često praćena simptomima (npr. bolom), pre nego što nastane prelom kosti. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 2. Osteoporozu se češće javlja kod muškaraca. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 3. Pušenje doprinosi razvoju osteoporozu. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 4. Žene bele rase, u poređenju sa ženama drugih rasa, imaju najveći rizik za nastanak preloma. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 5. Do 80. godine života, većina žena oboli od osteoporozu. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 6. Genetska predispozicija za osteoporozu je značajan faktor rizika. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 7. Umerene količine alkohola dnevno (2 jedinice) imaju mali uticaj na nastanak osteoporozu. | Tačno | Netačno | Ne znam |



- | | | | |
|---|-------|---------|---------|
| 8. U prvih deset godina od početka menopauze, gubitak koštane mase je mali. | Tačno | Netačno | Ne znam |
| 9. Hormonska terapija, primenjena bilo kada nakon menopauze, sprečava dalji gubitak koštane mase. | Tačno | Netačno | Ne znam |

Prilog 4: Treći deo upitnika za procenu prisutnih faktora rizika

PROCENA PRISUTNIH FAKTORA RIZIKA

- Da li ste nekada u životu doživeli prelom kostiju prilikom blagog pada, ili bez pada? Da Ne
- Ukoliko ste doživeli prelom kostiju, navedite mesto preloma:
Da li je Vaša majka ili baka imala prelom kuka? Da Ne
- Da li trenutno pušite? Da Ne
- Da li svakodnevno konzumirate namirnice bogate kalcijumom (mleko, mlečne proizvode, povrće (kelj, grašak, boranija, pasulj), koštunjavo voće (badem, orahe, lešnik, susam), ribu, hleb i žitarice, voće (pomorandže, kajsije, ribizle, smokve)? Da Ne
- Da li se svakodnevno izlažete suncu (minimum 10 minuta provodite na suncu)? Da Ne
- Da li ste u toku lečenja neke bolesti bilo kada koristili glukokortikoide duže od 3 meseca? Da Ne
- Da li bolujete od reumatoidnog artritisa? Da Ne
- Da li koristite alkohol u količini 3 i više alkoholnih jedinica dnevno (opis jedinica prikazan u tabeli)? Da Ne
- Da li imate probleme sa ubrzanim radom štitne žlezde? (pitanje se ne odnosi na usporen rad i/ili uvećanje žlezde (strumu)) Da Ne
- Da li bolujete od osteoporoze? Da Ne

Prilog 5: Spisak tabela

| | |
|---|----|
| Tabela 1. Efekat komplikacije na troškove lečenja žena (73) | 27 |
| Tabela 2. Trošak –efektivnost lekova za lečenje teške osteoporoze kod žena (T-skor = -2,5; prisutan prelom) (74) | 28 |
| Tabela 3. <i>McCloskey-Kanis</i> algoritam klasifikacije deformiteta kičmenih pršljenova (77) | 30 |
| Tabela 4. Relativni rizik za pojavu incidentnih vertebralnih preloma u zavisnosti od lokalizacije početnog deformiteta (77) | 32 |
| Tabela 5. Verovatnoće nastanka vertebralnih preloma u zavisnosti od lokalizacije preloma (77) | 32 |
| Tabela 6. Odnos između broja vertebralnih preloma i HRQL (adaptirano prema referenci 68)..... | 35 |
| Tabela 7. Faktori rizika za osteoporotični prelom koji imaju uticaj na BMD (19) | 38 |
| Tabela 8. Faktori rizika za identifikaciju pacijenata sa osteoporozom..... | 40 |
| Tabela 9. Desetogodišnja verovatnoća nastanka osteoporotičnih preloma na osnovu prisustva kliničkih faktora rizika (112) | 41 |
| Tabela 10. Faktori koji utiču na lošu komplikaciju pacijenata (47) | 43 |
| Tabela 11. Cene lekarskih pregleda i dijagnostičkih procedura | 58 |
| Tabela 12. Cene testova biohemijske laboratorije | 59 |
| Tabela 13. Cene lekova | 59 |
| Tabela 14. Osnovne karakteristike OKAT upitnika | 63 |
| Tabela 15. Rezultati faktorske analize prvog modela | 64 |
| Tabela 16. Korelacioni koeficijenti (veći od 0,4) između pitanja i faktora..... | 65 |
| Tabela 17. Vrednosti <i>factor loadings</i> različitih modela upitnika | 71 |
| Tabela 18. Karakteristike CFA modela | 72 |
| Tabela 19. Socio-demografske i kliničke karakteristike pacijenata interventne i kontrolne grupe..... | 75 |
| Tabela 20. Broj vertebralnih preloma i prosečna vrednost rezultata upitnika QUALEFFO-41 i EQ-5D skala | 76 |
| Tabela 21. Distribucija pacijenata prema mestu vertebralnog preloma | 77 |
| Tabela 22. Deskriptivna statistika upitnika QUALEFFO-41 i EQ-5D | 78 |
| Tabela 23. Rezultati <i>multi-trait</i> statistike QUALEFFO-41 domena i EQ-5D..... | 80 |
| Tabela 24. Karakteristike pitanja unutar skale i domena | 81 |
| Tabela 25. Distribucija zastupljenih EQ-5D profila interventne grupe pacijenata..... | 82 |
| Tabela 26. Distribucija zastupljenih EQ-5D profila kontrolne grupe pacijenata | 83 |
| Tabela 27. Odnos domena QUALEFFO-41 i EQ-5D upitnika | 84 |

| | |
|---|----|
| Tabela 28. Korelacija između domena skala QUALEFFO-41 i EQ-5D interventne grupe pacijenata (Spirmanov koeficijent korelacije)..... | 84 |
| Tabela 29. Analiza ROC za upitnike QUALEFFO-41 i HSV (EQ-5D) | 87 |
| Tabela 30. Demografske karakteristike ispitanika | 88 |
| Tabela 31. Osnovne karakteristike OKAT-S upitnika..... | 89 |
| Tabela 32. Rezultati OKAT-S upitnika | 90 |
| Tabela 33. Zastupljenost faktora rizika u ispitivanim populacijama..... | 92 |
| Tabela 34. Troškovi postavljanja dijagnoze (prvi deo algoritma, zajednički za obe grupe pacijenata)..... | 93 |
| Tabela 35. Dodatni troškovi lečenja pacijenata kod kojih je prisutan vertebralni prelom (drugi deo algoritma, grana algoritma: pacijenti sa vertebralnim prelomom) | 94 |
| Tabela 36. Troškovi lečenja nezavisno od preloma (treći deo algoritma, zajednički za obe grupe pacijenata)..... | 95 |
| Tabela 37. Prosečni troškovi za lekove na godišnjem nivou..... | 96 |
| Tabela 38. Troškovi lečenja po pacijentu u zavisnosti od terapije i prisustva vertebralnih preloma..... | 98 |
| Tabela 39. Poređenje troškova i efektivnosti lečenja pacijenata obolelih od osteoporoze..... | 99 |

Prilog 6: Spisak slika

| | |
|--|----|
| Slika 1. ECHO model (8) | 4 |
| Slika 2. Dijagram toka konfirmatornog modela (24) | 8 |
| Slika 3. Grafički prikaz rotacije faktora (domena): ortogonalne (levo) i iskošene (desno) (26) | 9 |
| Slika 4. Primer SEM modela upitnika <i>Rotterdam Symptom Checklist</i> (23)..... | 11 |
| Slika 5. Procena faktora rizika za razvoj osteoporoze (58) | 24 |
| Slika 6. Rizik za pojavu preloma usled osteoporoze kod žena i muškaraca (adaptirano prema referenci (63))..... | 25 |
| Slika 7. Semikvatnitativna vizuelna podela deformiteta prema <i>Genant-u</i> (75) | 29 |
| Slika 8. Godišnji rizik za nastanak preloma kuka u odnosu na broj faktora rizika i vrednost BMD (19)..... | 39 |
| Slika 9. Proces prevođenja, kulturološke adaptacije i validacije upitnika QUALEFFO-41 | 52 |
| Slika 10. Algoritam protokola lečenja pacijenata sa osteoporozom..... | 60 |
| Slika 11. Prvi model OKAT upitnika | 67 |
| Slika 12. Drugi model OKAT upitnika | 69 |
| Slika 13. Sedmi model OKAT upitnika (OKAT-S) | 73 |
| Slika 14. Odnos rezultata upitnika QUALEFFO-41 i VAS skale i broja prisutnih vertebralnih preloma..... | 76 |
| Slika 15. Odnos rezultata QUALEFFO-41 i broja uključenih pacijenata | 79 |
| Slika 16. Odnos srednjih vrednosti VAS skale i zdravstvenih profila određenih EQ-5D upitnikom..... | 83 |
| Slika 17. Odnos rezultata upitnika QUALEFFO-41 i HSV vrednosti interventne grupe pacijenata | 85 |
| Slika 18. Odnos rezultata upitnika QUALEFFO-41 i HSV vrednosti kontrolne grupe pacijenata | 85 |
| Slika 19. ROC kriva QUALEFFO-41 domena i ukupnog rezultata upitnika..... | 86 |
| Slika 20. ROC kriva QUALEFFO-41 i EQ-5D upitnika | 86 |
| Slika 21. Zastupljenost faktora rizika prema populaciji ispitanika | 91 |
| Slika 22. Troškovi lečenja u zavisnosti od prisustva preloma i propisanih lekova..... | 97 |

Biografija

Ivana Tadić rođena je u Zaječaru 19. oktobra 1978. godine. Osnovne akademske studije završila je 2005. godine na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu na Institutu za farmaceutsku tehnologiju i kozmetologiju. Nakon završenog fakulteta radila je kao farmaceut u dve javne apoteke u Beogradu. U dosadašnjem obrazovanju stekla je zvanje specijaliste završivši dva programa specijalističkih akademskih studija - Farmacija 1, modula Farmaceutski menadžment i marketing i Farmakoekonomija i farmaceutska legislativa, na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Krajem 2008. godine upisala je doktorske akademske studije na istom fakultetu. Krajem 2010. godine dobila je nagradu za rad „Uloga farmaceuta u poboljšanju komplijanse pacijenata” kao jedan od najboljih radova studenata doktorskih studija na Farmaceutskom fakultetu Univerziteta u Beogradu. Od aprila 2007. zaposlena je kao asistent na Katedri za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

U dosadašnjem naučno-istraživačkom radu objavila je 2 rada u istaknutim međunarodnim časopisima, 2 rada u međunarodnim časopisima, 1 poglavlje u monografiji međunarodnog značaja, 1 poglavlje u knjizi, 2 poglavlja u tematskom zborniku nacionalnog značaja, 1 rad u naučnom časopisu, 22 saopštenja na međunarodnim i nacionalnim skupovima štampana u izvodu u knjizi izvoda ili posebnom broju naučnog časopisa, 1 predavanje po pozivu sa skupa nacionalnog značaja štampano u celini, 5 saopštenja sa skupa nacionalnog značaja štampana u celini.

Изјава о ауторству

Потписани-а Ивана Б. Тадић

број индекса 1/08

Изјављујем

да је докторска дисертација под насловом

Примена факторске анализе у испитивању психометријских карактеристика упитника за процену знања о остеопорози и квалитета живота пацијената са остеопорозом

- резултат сопственог истраживачког рада,
- да предложена дисертација у целини ни у деловима није била предложена за добијање било које дипломе према студијским програмима других високошколских установа,
- да су резултати коректно наведени и
- да нисам кршио/ла ауторска права и користио интелектуалну својину других лица.

Потпис докторанда

У Београду, 01.10.2012, год.

Ivana Tadić

Изјава о истоветности штампане и електронске верзије докторског рада

Име и презиме аутора: Ивана Б. Тадић

Број индекса: 1/08

Студијски програм: Социјална фармација и истраживање фармацеутске праксе

Наслов рада: Примена факторске анализе у испитивању психометријских карактеристика упитника за процену знања о остеопорози и квалитета живота пацијената са остеопорозом

Ментор: др сц. Љиљана Тасић, др сц. Нада Вујасиновић Ступар

Потписана: Ивана Тадић

Изјављујем да је штампана верзија мог докторског рада истоветна електронској верзији коју сам предао/ла за објављивање на порталу **Дигиталног репозиторијума Универзитета у Београду**.

Дозвољавам да се објаве моји лични подаци везани за добијање академског звања доктора наука, као што су име и презиме, година и место рођења и датум одбране рада.

Ови лични подаци могу се објавити на мрежним страницама дигиталне библиотеке, у електронском каталогу и у публикацијама Универзитета у Београду.

Потпис докторанда

У Београду, 01.10.2012, год.

Ivana Tadić

Изјава о коришћењу

Овлашћујем Универзитетску библиотеку „Светозар Марковић“ да у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду унесе моју докторску дисертацију под насловом:

Примена факторске анализе у испитивању психометријских карактеристика упитника за процену знања о остеопорози и квалитета живота пацијената са остеопорозом

која је моје ауторско дело.

Дисертацију са свим прилозима предао/ла сам у електронском формату погодном за трајно архивирање.

Моју докторску дисертацију похрањену у Дигитални репозиторијум Универзитета у Београду могу да користе сви који поштују одредбе садржане у одабраном типу лиценце Креативне заједнице (Creative Commons) за коју сам се одлучио/ла.

1. Ауторство
2. Ауторство - некомерцијално
3. Ауторство – некомерцијално – без прераде
4. Ауторство – некомерцијално – делити под истим условима
5. Ауторство – без прераде
6. Ауторство – делити под истим условима

(Молимо да заокружите само једну од шест понуђених лиценци, кратак опис лиценци дат је на полеђини листа).

Потпис докторанда

У Београду, 01.10.2012, год.

