

**NASTAVNO-NAUČNOM VEĆU FARMACEUTSKOG FAKULTETA
UNIVERZITETA U BEOGRADU**

Komisiji za posleddiplomsku nastavu – doktorske studije

Na sednici Nastavno-naučnog veća Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, održanoj 8.3.2018. godine, imenovana je Komisija za ocenu i odbranu završene doktorske disertacije magistra farmacije specijaliste Milice Zeković pod naslovom „Validacija upitnika za procenu dijetarnog unosa folata i analiza znanja, stavova i prakse farmaceutskog tima u vezi sa savetovanjem žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu ovog nutrijenta“ u sastavu:

1. Dr sc. Dušanka Krajnović, mentor rada, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo
2. Dr sc. med. Mirjana Gurinović, mentor rada, naučni savetnik, Univerzitet u Beogradu – Institut za medicinska istraživanja, Centar izuzetne vrednosti za istraživanja u oblasti ishrane i metabolizma
3. Dr sc. Marija Glibetić, naučni savetnik, Univerzitet u Beogradu – Institut za medicinska istraživanja, Centar izuzetne vrednosti za istraživanja u oblasti ishrane i metabolizma
4. Dr sc. Valentina Marinković, vanredni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo
5. Dr sc. Ljiljana Tasić, redovni profesor, Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet, Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo

Nakon detaljne analize i pregleda priložene doktorske disertacije imenovana Komisija podnosi Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta sledeći

IZVEŠTAJ

A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije

Doktorska disertacija kandidata magistra farmacije specijaliste Milice Zeković pod naslovom „Validacija upitnika za procenu dijetarnog unosa folata i analiza znanja, stavova i prakse farmaceutskeg tima u vezi sa savetovanjem žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu ovog nutrijenta“ napisana je jasnim i preglednim stilom na 220 stranica kucanog teksta, uz 36 tabela, 35 slika i 331 literaturni navod. Sadržaj doktorske disertacije je izložen u sledećim poglavljima: Uvod (57 stranica), Ciljevi (1 stranica), Materijali i metode (31 stranica), Rezultati (64 stranice), Diskusija (17 stranica), Zaključna razmatranja (5 stranica), Literatura (26 stranica) i Prilozi (19 stranica).

Prvo poglavlje, Uvod, podeljeno je na devet logičnih celina. U okviru prve celine izložene su informacije o strukturi i biološkoj ulozi folata uz poseban osvrt na istorijski pregled otkrića i sinteze folne kiseline, kao i strukturne i funkcionalne razlike između sintetskog oblika vitamina i folata iz dijetarnih izvora. U okviru druge celine predstavljeni su glavni dijetarni izvori folata, kao i faktori koji utiču na biološku raspoloživost ovih esencijalnih nutrijenata. Takođe, dat je pregled resorpcije folata i procesa uključenih u održavanje homeostaze pomenutih jedinjenja u humanom organizmu. U trećoj celini izložene su preporučene vrednosti unosa folata, koje, za specifične populacione grupe, predlažu relevantne institucije (Organizacija za hranu i poljoprivredu Ujedinjenih nacija i Svetska zdravstvena organizacija; Evropska agencija za bezbednost hrane; Američki Institut za medicinu, Nutricioni odbor Nacionalne akademije nauka) kako bi se zadovoljile metaboličke potrebe, izbegao deficit i njegove posledice po zdravlje. Četvrta celina je posvećena pregledu direktnih prospektivnih i retrospektivnih subjektivnih metoda koje se mogu primeniti u okviru procene nutritivnog unosa, pa samim tim i za evaluaciju dijetarnog unosa folata. U okviru pete celine predstavljeni su prioritetni biohemijski pokazatelji statusa folata: koncentracija folata u serumu, kao indikator akutnog statusa folata koji podleže fluktuacijama shodno tranzitornim promenama na nivou unosa; koncentracija folata u eritrocitima, kao dobar pokazatelj dugoročnog statusa i tkivnih zaliha; i koncentracija homocisteina u plazmi, kao osetljiv funkcionalni biomarker statusa folata. Takođe, u istoj celini je dat sistematičan prikaz prednosti i nedostataka laboratorijskih metoda koje se primenjuju za određivanje navedenih pokazatelja. Šesta celina uvodnog poglavlja, posvećena deficijenciji folata, daje detaljan prikaz rizičnih grupa i zdravstvenih posledica tog stanja. U sedmoj celini Uvoda razmotrena je uloga folne kiseline u prevenciji defekata nervne cevi (DNC). Pored temeljnog pregleda etiopatogeneze, kliničkih karakteristika, prognoze i posledice različitih tipova DNC, dat je sistematičan istorijski pregled realizovanih istraživanja u oblasti prevencije ove klase kongenitalnih anomalija, kao i aktuelne preporuke vezane za perikonceptijsku suplementaciju folnom kiselinom u kontekstu planiranja zdravog potomstva. Osmo celina Uvoda odnosi se na strategije za optimizaciju unosa i statusa folata kod žena reproduktivne dobi. Izdvojene su tri

osnovne grupe mera: promovisanje raznovrsne, adekvatno izbalansirane ishrane uz unos potrebne količine namirnica bogatih folatima; stimulisanje primene dijetetskih suplemenata folne kiseline i zdravstvena edukacija o njenom značaju u kontekstu planiranja zdravstvog potomstva; i fortifikacija odabranih namirnica koje su u širokoj i redovnoj upotrebi folatima. U poslednjoj, devetoj celini uvodnog poglavlja razmotrena je uloga farmaceuta i farmaceutskih tehničara, kao najdostupnijih zdravstvenih profesionalaca, u savetovanju žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu folata uz poseban osvrt na preporuke Međunarodne farmaceutske federacije (FIP) kada je reč o doprinosu farmaceutskog tima ostvarivanju Milenijumskih razvojnih ciljeva Ujedinjenih nacija usmerenih ka smanjenju smrtnosti dece i unapređenju zdravlja majki (ciljevi 4 i 5) ^(1,2).

U okviru ove doktorske disertacije formulisani su sledeći ciljevi: (1) Razvoj Upitnika o učestalosti konzumiranja namirnica za procenu dijetarnog unosa folata među ženama reproduktivne dobi u Republici Srbiji i procena njegove validnosti primenom metode trijade; (2) Analiza znanja, stavova i prakse farmaceuta i farmaceutskih tehničara zaposlenih u javnim apotekama u Republici Srbiji u vezi sa savetovanjem žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu folata; (3) Analiza znanja, stavova i informisanosti studenata završne godine Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu u vezi sa folatima; (4) Analiza uticaja edukativne intervencije na stavove, znanje i praksu farmaceuta i farmaceutskih tehničara zaposlenih u javnim apotekama u Srbiji u vezi sa savetovanjem žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu folata.

U poglavlju Materijali i metode dat je detaljan prikaz metoda primenjenih u istraživanju, saglasno postavljenim ciljevima, za svaku od realizovanih studija. U okviru prve studije razvijen je i validiran Upitnik o učestalosti konzumiranja namirnica za procenu unosa folata kod žena reproduktivne dobi u Republici Srbiji (F-FFQ). U razvoju upitnika primenjena je kombinacija validiranog upitnika za procenu unosa folata iz Republike Hrvatske ⁽³⁾ i NCI/ Block Health Habits and History Questionnaire ⁽⁴⁾ uz dodatnu adaptaciju odnosno dopunu lokalno dostupnim namirnicama i tradicionalnim jelima iz Srbije. Analizu pregledne (eng. *face validity*) i sadržinske validnosti (eng. *content validity*) upitnika sprovedla je grupa eksperata iz Centra izuzetne vrednosti u oblasti istraživanja ishrane i metabolizma Instituta za medicinska istraživanja, Univerziteta u Beogradu, a sprovedena je i pilot studija s ciljem unapređenja jasnoće, preglednosti i formata upitnika. Validnost ovog instrumenta procenjena je u odnosu na referentni metod (ponovljene dvadesetčetvoročasovne ankete ishrane) i biomarkere statusa folata (koncentracija folata u serumu i eritrocitima) primenom metode trijade ^(5,6). Ovaj triangulacioni metod za validaciju instrumenata za procenu dijetarnog unosa podrazumeva dostupnost kvantitativnih informacija o unosu određenog nutrijenta koje su generisane iz tri različita izvora. Zasniva se na utvrđivanju koeficijenta validacije ispitivanog upitnika na osnovu koeficijenata korelacije koji su izračunati između svih primenjenih metoda. Uključivanjem biohemijskih pokazatelja statusa nutrijenta kao treće varijable sa nezavisnim potencijalnim greškama pristup metode trijade je omogućio proširivanje validacionih parametara i sveobuhvatniju analizu ⁽⁵⁻⁷⁾. Dodatno, slaganje među metodama za procenu dijetarnog unosa je evaluirano pomoću Bland-Altman grafova i analize unakrsne klasifikacije. Sve dvadesetčetvoročasovne ankete ishrane realizovane su kroz direktne, usmene intervjuje (eng. *face-to-face*) koje je vodio obučeni istraživač prema unapred definisanom, standardizovanom protokolu ⁽⁸⁾. Kako bi se uvažila intraindividualna djetarna varijabilnost sprovedene su tri ankete ishrane po ispitaniku tokom poslednje

dve nedelje perioda koji je obuhvaćen upitnikom o učestalosti konzumiranja namirnica, i to tako da su obuhvaćena dva radna i jedan neradni dan. Obrada oba tipa dijetarnih upitnika sprovedena je primenom softverske aplikacije za standardizovano i harmonizovano prikupljanje podataka o konzumaciji hrane i dijetetskih suplemenata, sveobuhvatnu analizu dijetarnog unosa i planiranje ishrane – Diet Assess & Plan, koja je prethodno korišćena u okviru nacionalnih, regionalnih i međunarodnih projekata i evaluirana od strane Evropske agencije za bezbednost hrane (*European Food Safety Authority - EFSA*)^(9–12). Preračun unosa makro i mikronutrijenata realizovan je na osnovu Srpske baze podataka o sastavu namirnica, koja je razvijena u okviru Centra izuzetnih vrednosti u oblasti istraživanja ishrane i metabolizma (Institut za medicinska istraživanja, Univerzitet u Beogradu) i harmonizovana sa EuroFIR standardima⁽¹³⁾. Za određivanje biohemijskih pokazatelja statusa primenjeni su testovi vezivanja (eng. *binding assay*) za *in vitro* kvantitativno određivanje folata u humanom serumu i eritrocitima, koji su saglasni Međunarodnom standardu za određivanje folata Svetske zdravstvene organizacije (*Folate WHO International Standard 03/178*). Tom prilikom su korišćeni komercijalno dostupan komplet reagenasa *Abbott Architect folate kit (Architect Folate Reagent Kit, Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA)* zasnovan na hemiluminiscentnoj mikročestičnoj imunoesej tehnologiji (*Chemiluminiscent Microparticle Immunoassay (CMIA)*), kao i *Architect i200 analizator (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, USA)*. Kompletna statistička analiza u ovoj studiji realizovana je primenom R softverskog paketa (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria)⁽¹⁴⁾, a *p* vrednost < 0.05 je postavljena kao granična za utvrđivanje statističke značajnosti.

U okviru druge studije, sprovedena je kvantitativna studija preseka zasnovana na primeni strukturisanih namenski kreiranih upitnika s ciljem ispitivanja znanja, stavova i prakse (*cross-sectional study, KAP- knowledge, attitudes and practice study*) farmaceuta, farmaceutskih tehničara i studenata farmacije u vezi sa savetovanjem žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu folata u periodu od oktobra 2015.godine do decembra 2016.godine. Studijom je obuhvaćen nacionalni stratifikovani uzorak farmaceuta i farmaceutskih tehničara zaposlenih u državnim i privatnim javnim apotekama u Srbiji. Registar Farmaceutске Komore Srbije korišćen je kao uzorački okvir, a definisane su geografske kvote prema pripadnosti redovnih članova njenim regionalnim ograncima, tako da zastupljenost ispitanika po ograncima bude saglasna aktuelnim podacima o članstvu. Učešće u studiji ponuđeno je svim farmaceutskim tehničarima i farmaceutima stažerima, koji su zaposleni u istim javnim apotekama kao i regrutovani farmaceuti. Kada je reč o studentima farmacije, istraživanje je realizovano u periodu mart – maj 2016.godine, a učešće u studiji ponuđeno je svim studentima završne godine Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, koji su bili prisutni na Fakultetu na dane koji su unapred definisani kalendarom regrutacije. Detaljan pregled literature, ekspertske konsultacije i pre-testiranje su primenjeni u procesu razvoja upitnika. Struktura finalne verzije upitnika obuhvatila je četiri celine. Prvi segment se odnosio na opšte informacije o ispitanicima i uključivao je njihove sociodemografske podatke i informacije o obrazovanju i profesionalnom angažmanu. Drugu celinu upitnika predstavljao je niz izjava sa pet nivoa slaganja (po principu Likertove skale) kojom su ispitani stavovi farmaceuta i farmaceutskih tehničara u vezi sa savetovanjem žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu folata, kao i stepen motivisanosti za unapređenje znanja i intenziviranje napora u kontekstu promocije adekvatnog unosa folata u ciljnoj populacionoj grupi. Treći deo upitnika odnosio se na praksu farmaceuta i farmaceutskih tehničara u oblasti informisanja i savetovanja žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu folata i obuhvatio je sledeće teme: izvori informacija o folatima, aktuelna praksa u savetovanju

žena o adekvatnom unosu folata i barijere redovnom pružanju informacija i saveta o unosu folata pripradnicama ciljne populacije. Konačno, četvrti deo upitnika predstavljao je test znanja u ovoj oblasti. Multidisciplinarni panel stručnjaka dao je potvrdu pregledne i sadržajne validnosti, tokom pilot studije instrument je zadovoljio kriterijume interne konzistencije, a u okviru glavne studije afirmativno su evaluirane metrijska svojstva testa znanja i faktorska struktura skale za procenu stavova.

Treća studija u okviru ove doktorske disertacije bila je posvećena ispitivanju uticaja intervencije edukativnog tipa (namenski kreiranog edukativnog programa) na znanja, stavove i praksu farmaceuta i farmaceutskih tehničara u vezi sa savetovanjem žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu folata. Primenjen je eksperimentalni pretest-posttest dizajn sa kontrolnom grupom (eng. *experimental study pretest-posttest design with a control group*). Ispitanici eksperimentalne i kontrolne grupe su popunjavali upitnik razvijen u okviru druge studije. Nakon toga, ispitanici iz test grupe su podvrgnuti intervenciji koju je predstavljao namenski kreiran edukativni program o folatima. U razvoju plana i sadržaja edukativnog programa, kao i primenjenih didaktičkih sredstava učestvovao je panel eksperata iz oblasti istraživanja farmaceutske prakse i istraživanja ishrane. Kursevi su organizovani u četiri centra, tako da su obuhvaćena sva četiri ogranka Farmaceutske Komore Srbije primenom jednakog plana, sadržaja i strukture kursa, uz identična didaktička sredstva i uz učešće istih predavača. Po završetku kursa ispitanici su zamoljeni da ponovo ispune upitnik kako bi se analizom dobijenih rezultata utvrdila kratkoročna uspešnost edukativne intervencije. Dodatno, polaznici kursa su ispunjavali i kratak evaluacioni upitnik čiji je cilj bila procena zadovoljstva organizacijom, sadržajem i programom kursa, kao i percepcije učesnika o njegovoj korisnosti. S ciljem longitudinalnog praćenja usvojenog znanja, promena u stavovima i praksi (tzv. follow-up) isti upitnik su ispitanici iz obe navedene grupe (eksperimentalne i kontrolne) popunjavali i nakon mesec dana. Svi ispitanici su u posebno kreiranim kontrolnim listama tokom perioda od mesec dana evidentirali svoje aktivnosti u vezi sa: savetovanjem žena reproduktivne dobi o folatima (učestalost i obim pružanja informacija, zainteresovanost pacijentkinja, eventualni problemi i specifična zapažanja) i pristupu informacijama iz ove oblasti (izvori, obim i vrsta, način pristupa). Desriptivna i inferencijalna statistička analiza rezultata druge (KAP) i treće (eksperimentalne) studije sprovedena je primenom Statističkog paketa za društvene nauke - *Statistical Package for Social Science (SPSS)* (verzija 22, SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Ishodi sprovedenih istraživanja predstavljeni su u okviru poglavlja Rezultati i Diskusija. Rezultati su predstavljeni u skladu sa postavljenim ciljevima, na pregledan i sistematičan način uz razumljiv i logično organizovan tekst. U poglavlju Diskusija interpretirani su rezultati studija doktorske disertacije uz uporednu analizu sa odgovarajućim literaturnim izvorima i prikaz mišljenja i stavova autora. Na kraju disertacije, predstavljena su Zaključna razmatranja koja su proizašla iz rezultata realizovanih istraživanja i njihove analize, direktno povezana sa postavljenim ciljevima i u skladu sa postojećim znanjima. U poglavlju Literatura dat je sveobuhvatan i relevantan spisak literaturnih navoda (331) prikladnih temi istraživanja.

B. Opis postignutih rezultata

U okviru prve studije ove doktorske disertacije, koja je sprovedena tokom perioda od godinu dana – od juna 2014. do jula 2015.godine, 503 žene starosti 18-49 godina ($\bar{x}=34.09\pm 10.72$) ispunilo je dijetarne upitnike (F-FFQ i tri 24h ankete ishrane), a na nivou reprezentativnog poduzorka (n=50) analizirani su i biohemijski pokazatelji statusa folata iz uzorka venske periferne krvi. Procenjeni dnevni unos folata iznosio je 206.2 ± 61.3 μg DFE i 211.0 ± 111.0 μg DFE na osnovu F-FFQ-a i tri 24h ankete ishrane, redom. Samo 6.16% i 6.76% ispitanica je dostiglo nivo procenjenih prosečnih potreba (Estimated Average Requirements–EAR 320 μg DFE/day), a 96.22% i 93.64% je imalo unos folata ispod preporučenog unosa ovog nutrijenta (Recommended Nutrient Intake–RNI; $400\mu\text{g/day}$) na osnovu ponovljenih 24h anketa ishrane i F-FFQ-a, redom. Kao dominantni izvori folata izdvojili su se povrće i proizvodi od povrća, žitarice i proizvodi od žitarica i voće i proizvodi od voća sa 37.35%, 23.39% i 11.52% doprinosa dnevnom unosu folata, redom. Koeficijent korelacije između vrednosti unosa procenjenih primenom navedenih dijetarnih metoda iznosio je $r = 0.56$ ($p < 0.001$) za ukupan uzorak, odnosno $r = 0.57$ ($p < 0.001$) za validacionu podgrupu. Bland-Altman grafovi i analiza unakrsne klasifikacije ukazali su na visok stepen slaganja između ispitivane i referentne metode. Srednja vrednost koncentracije folata u serumu kod ispitanica je iznosila 12.29 ± 6.59 nmol/L, a u eritrocitima 438.66 ± 144.63 nmol/L. Bez obzira na to koji je biohemijski indikator uvršten u kalkulaciju, poređenje F-FFQ-a sa 24h anketama ishrane i biomarkerima statusa folata u okviru metode trijade rezultovalo je visokim koeficijentima validacije ($\rho_{\text{QIser}}=0.814$, $\rho_{\text{QIrbc}}=0.871$). Uski 95% intervali pouzdanosti i izostanak Heywood slučajeva potvrdili su adekvatnost veličine uzorka i odstustvo kršenja osnovnih pretpostavki validacionog modela. Sprovedena triangulaciona analiza je dala dragocen uvid u performanse razvijenog Upitnika o učestalosti konzumiranja namirnica za procenu unosa folata kod žena reproduktivne dobi u Republici Srbiji i dodatno osnažila dokaze o njenoj validnosti.

U okviru studije za procenu znanja, stavova i prakse članova farmaceutske grupe iz javnih apoteka u vezi sa savetovanjem žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu folata učestvovalo je 450 farmaceuta sa licencom, 74 farmaceuta na obavljanju pripravničkog staža i 206 farmaceutskih tehničara. Analitička kohorta farmaceuta nije se statistički značajno razlikovala od direktorijuma Farmaceutske Komore Srbije, kada je reč o distribuciji ispitanika prema geografskim regionima koji odgovaraju ograncima Komore ($\chi^2=4.810$, $df=3$, $p=0.186$). Od 730 ispitanika iz javnih apoteka, 96.6% je tačno identifikovalo vrste deformiteta koji se mogu prevenirati primenom folne kiseline, a 77.0% je prepoznalo preporučenu dozu za žene sposobne da ostanu u drugom stanju. Ipak, manji udeo ispitanika je prepoznao optimalni vremenski okvir za suplementaciju (61.1%), kao i adekvatnu dozu za prevenciju rekurencije defekata nervne cevi (42.9%). Dok je 43.2% farmaceutskih tehničara izrazilo uverenje da nije njihova obaveza da sprovode savetovanje o merama za prevenciju kongenitalnih anomalija, takvo mišljenje imalo je samo 4.7% licenciranih farmaceuta i nijedan farmaceut-stažer ($\chi^2=198.287$, $df=4$, $p<0.001$). Većina učesnika studije (54.7%) je izjavila da pruža informativne konsultacije u vezi folne kiseline jednom nedeljno ili nekoliko puta mesečno, a samo 10 ispitanika je tvrdilo da to čini svakodnevno. Dodatno, na osnovu sopstvenog izveštaja, samo 36.7% ispitanika pruža savete i informacije o adekvatnom statusu folata na sopstvenu inicijativu, dok ostatak ovu temu pominje samo na zahtev pacijenta tj. reaktivno. Iako su ispitanici prepoznali značaj sopstvene uloge u promociji zdravlja u prekonceptijskom periodu, rezultati istraživanja su ukazali na određene propuste u znanju i dominantno

reaktivan pristup savetovanju. Istraživanje među studentima završne (pete) godine Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, uključilo je 151 ispitanika (stopa odgovora: 83.9%). U okviru analitičke kohorte dominirale su studentkinje (80.8%), a prosečna starost učesnika bila je 24.4 ± 2.6 godina. Studenti su većim delom bili saglasni da farmaceuti i farmaceutski tehničari imaju važnu ulogu i odličnu poziciju u zdravstvenom sistemu za sprovođenje aktivnosti vezanih za promociju zdravlja i prevenciju bolesti. Neprijatnost pri iniciranju diskusije o defektima nervne cevi, kongenitalnim anomalijama i planiranju porodice izrazilo je 90 studenata (59.60%). Uprkos tome, 95 ispitanika (62.91%) je podržalo proaktivan pristup diseminaciji informacija o folatima u javnim apotekama. Kao glavne izvore informacija o folatima, studenti su najčešće navodili predavanja na fakultetu (92.1%), sajtove relevantnih institucija (domaćih i međunarodnih) (77.5%), stručne knjige i časopise (70.9%) i sredstva javnog informisanja (televizija, štampa, radio) (59.9%). Kritične oblasti slabe informisanosti potvrđene su i u ovoj istraživačkoj grupi. Od studenta koji su učestvovali u istraživanju, 129 je izrazilo zainteresovanost za dobijanje dodatnih informacija o folatima.

Finalna analitička kohorta (treće) studije intervencije obuhvatila je ukupno 166 ispitanika i to 85 u kontrolnoj grupi i 81 u eksperimentalnoj (test) grupi. U odnosu na početnu tačku studije, t-testom uparenih uzoraka je potvrđeno statistički značajno unapređenje postignuća na testu znanja kod farmaceuta i farmaceutskih tehničara koji su bili izloženi edukacionom programu i to na nivou i neposrednog i naknadnog posttesta (pretest: 6.54 ± 2.11 vs. posttest 1: 11.39 ± 1.48 , $t(83)=25.955$, $p<0.001$; pretest: 6.54 ± 2.11 vs. posttest 2: 11.14 ± 1.53 , $t(83)=23.465$, $p<0.001$). Dodatno, ista statistička analiza je potvrdila stabilnost stečenih znanja tokom perioda od mesec dana između prvog i drugog posttesta (11.39 ± 1.48 vs. 11.14 ± 1.53 , $t(83)=3.019$, $p>0.05$). Pored pomenute metode, dokaz o poboljšanju znanja osnažila je analiza varijanse ponovljenih merenja, kojom su u obzir uzeti rezultati generisani u sve tri eksperimentalne tačke (Wilks' $\lambda=0.111$, $F(2,83)=332.878$, $p<0.001$, $\eta^2=0.889$). Bez obzira na pristup, mere koje ukazuju na magnitudu uticaja intervencije su nedvosmisleno ukazale na veliki efekat sprovedne edukacije. Analizom podataka generisanih u završnoj tački studije utvrđeno je da se, nakon realizovanog edukacionog programa, kod ispitanika iz eksperimentalne grupe statistički značajno povećala učestalost pružanja informacija o perikonceptijskoj suplementaciji folnom kiselinom i značaju adekvatnog statusa folata za opšte i reproduktivno zdravlje. Više od 95% ispitanika se izjasnilo da je program zadovoljio njihova očekivanja, a 92.94% bi ga preporučilo kolegama. Prema sopstvenom iskazu 78 ispitanika je uvereno da su usvojili predstavljene sadržaje, a 89.41% je motivisano da nova znanja primeni u svakodnevnoj radnoj praksi.

C. Usporedna analiza rezultata kandidata sa podacima iz literature

Nutritivne deficijencije prepoznate su kao jedan od glavnih preventabilnih faktora rizika za nastanak kongenitalnih anomalija i drugih neželjenih ishoda trudnoće. Optimalno izbalansirana ishrana majki uz adekvatan unos makro i mikronutrijenata izuzetno je važna za obezbeđivanje normalnog embrionološkog razvoja, a folati se ističu kao nutrijenti od posebnog značaja⁽¹⁵⁾. Ipak, uprkos postignutom naučnom konsenzusu o koristima folne kiseline u obezbeđivanju zdravog potomstva i činjenici da su mnoga regulatorna tela u oblasti zdravlja izdala preporuke o primeni folne kiseline u periodu planiranja začeca i ranim fazama trudnoće, studije ukazuju da je među ženama reproduktivne

dobi unos ovog esencijalnog nutrijenta i dalje suboptimalan ^(16–21). U okviru prve studije procenjeni prosečni dnevni unos folata 503 ispitanice koje su ispunile F-FFQ bio je 206.2 µg DFE, odnosno 214.1 µg DFE u validacionom poduzorku. Ovi podaci su usaglašeni sa prethodno objavljenim vrednostima za populaciju srpskih žena, koje su procenjene primenom sedmodnevnih dnevnika ishrane (tj. 228.0 µg/dan) ⁽²²⁾. Slične vrednosti registrovane su i u drugim studijama širom Evrope primenom alternativnih upitnika o učestalosti konzumiranja namirnica (Švedska: 225.0 µg/dan ⁽²³⁾, Holandija: 177.0 µg/dan ⁽²⁴⁾, Italija: 222.4 µg/dan ⁽²⁵⁾, Norveška: 209.0 µg/dan ⁽²⁶⁾), 24h anketa ishrane (Poljska: 211.0 µg/dan ⁽²⁷⁾, Finska: 205.0 µg/dan ⁽²⁸⁾, Grčka: 227.2 µg/dan ⁽²⁹⁾, Austrija: 212.7 µg/dan ⁽³⁰⁾), i 48h anketa ishrane (Španija: 196.9 µg/dan ⁽³¹⁾). Grupe namirnica koje predstavljaju dominantne izvore folata među ispitanicama iz ove studije saglasne su sa nedavnom komparativnom analizom standardizovanih vrednosti dijetarnog unosa folata, koja je sprovedena uz učešće 36034 ispitanika na nivou 10 zemalja koje su deo EPIC (*European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*) istraživačke mreže ⁽³²⁾. Budući da je u ukupnom uzorku bilo 503 ispitanice, a 50 je dalo i uzorke venske periferne krvi za određivanje biomarkera statusa folata, broj ispitanica uključenih u ovu studiju usaglašen je sa preporukama za studije validacije ⁽³³⁾. Takođe, veličina uzorka je uporediva sa prethodno sprovednim studijama u kojima je primenjen pristup metode trijade (50 *versus* 53 ⁽²⁴⁾, 36 ⁽³⁴⁾, 20 ⁽³⁵⁾ i 28 ⁽³⁶⁾), a pored toga, uski 95% intervali pouzdanosti za koeficijente validacije potvrdili su adekvatnost uzorka. Primena metode trijade omogućila je simultano poređenje F-FFQ-a sa 24h anketama ishrane i biomarkerima statusa folata. U sprovedenoj studiji utvrđeni su visoki koeficijenti validacije između stvarnog unosa (I) i dijetarnih metoda (FFQ-a i ponovljenih 24h anketa ishrane) ($\rho_{\text{I,rbc}}=0.871$ odnosno $\rho_{\text{I,ser}}=0.814$; $\rho_{\text{RI,rbc}}=0.652$ odnosno $\rho_{\text{RI,ser}}=0.698$) i umereni za biomarkere ($\rho_{\text{BI,rbc}}=0.428$ odnosno $\rho_{\text{BI,ser}}=0.421$). Slično drugim studijama koje su koristile triangulacioni pristup u validaciji FFQ-a dobijeni koeficijenti validacije za FFQ i 24h ankete ishrane bili su viši u odnosu na vrednosti za oba biomarkera ^(24,34,35,37,38). Dobijeni rezultati za koeficijent validacije F-FFQ-a uporedivi su sa objavljenim studijama u kojima je primenjena metoda trijade u validaciji FFQ-a za procenu unosa folata ($\rho_{\text{I,rbc}}=0.871$ *versus* 0.750, 0.690_{muškarci} i 0.410_{žene}; $\rho_{\text{I,ser}}=0.814$ *versus* 0.940, 0.850_{muškarci}, 0.690_{žene} i 0.720) ^(24,34,39), ali i drugih nutrijenata kao što su vitamin D (0.847) ⁽³⁵⁾, α -karoten (0.850) ⁽³⁶⁾, β -karoten (0.760) ⁽⁴⁰⁾ i vitamin B₁₂ (0.950) ⁽⁴¹⁾. Primena metode trijade omogućila je dodatni, dragoceni uvid u performanse F-FFQ-a i osnažila dokaz o validnosti ovog instrumenta.

Kao visoko dostupni i pouzdani članovi društva, farmaceuti i farmaceutski tehničari zaposleni u javnim apotekama imaju priliku i profesionalnu odgovornost da aktivno učestvuju u promociji zdravlja i prevenciji bolesti ⁽⁴²⁾. Tokom rutinskih interakcija sa ženama reproduktivne dobi, oni mogu da prepoznaju biomedicinske i bihevioralne faktore rizika koji potencijalno ugrožavaju zdravlje i izazivaju neželjene ishode trudnoće, i da na njih odreaguju odgovarajućim savetima, informacijama ili upućivanjem na druge zdravstvene profesionalce u okviru kolaborativne zdravstvene nege ⁽⁴³⁾. Druga studija u okviru disertacije obuhvatila je nacionalni stratifikovani uzorak farmaceuta i farmaceutskih tehničara iz svih regija zemlje uz učešće ukupno 730 ispitanika. Činjenica da su gotovo svi ispitanici (96.6%) tačno prepoznali vrste deformiteta koji se mogu prevenirati folnom kiselinom ukazuje na visok nivo opšte svesti o ovoj temi. Takvi rezultati usaglašeni su sa drugim studijama, koje su sprovedene među farmaceutima, studentima farmacije i akušerima-ginekolozima ^(44–46). Međutim, ovo istraživanje je otkrilo i izvesne propuste u znanju u vezi sa specifičnim aspektima folata kao esencijalnih nutrijenata od velikog značaja za zdravlje i

preporukama o primeni dijetetskih suplemenata folne kiseline. Utvrđeno je da su profesionalni status i najviši stepen formalnog obrazovanja imali značajan uticaj na znanje o folnoj kiselini i po tome su dobijeni rezultati konzistentni sa prethodno sprovedenim studijama u kojima su učestvovala različite grupe zdravstvenih radnika i saradnika ⁽⁴⁷⁻⁴⁹⁾. Samo 2.7% ispitanika je bilo uverenja da su žene u Srbiji dovoljno informisane o značaju statusa folata u ostvarivanju zdravog potomstva. Takav stav članova farmaceutskog tima podržan je rezultatima prethodno sprovedenih studija koje su ukazale da je redovna primena suplemenata folne kiseline veoma slabo zastupljena među ženama u Republici Srbiji ^(50,51). Ipak, ovakva situacija nije lokalno specifična tj. karakteristična samo za našu zemlju, već se može razmatrati i u proširenom, pan-Evropskom kontekstu. Alarmantno nizak nivo obaveštenosti o protektivnim efektima blagovremene primene folne kiseline i visoka stopa supoptimalne implementacije preporuka u vezi sa perikonceptijskom zdravstvenom negom zabeleženi su u velikoj multinacionalnoj studiji u kojoj je učestvovalo 22000 žena iz raznih evropskih zemalja ⁽⁵²⁾. U skladu sa Globalnom strategijom za zdravlje žena i dece Ujedinjenih Nacija Međunarodna farmaceutska federacija (*International Pharmaceutical Federation (FIP)*) podržava aktivno uključivanje farmaceuta u procese očuvanja i unapređenja zdravlja majki, dece i odojčadi kroz adekvatne aktivnosti i usluge kao što su: skrining, zdravstveno prosvetovanje, sprovođenje intervencija zasnovanih na validnim naučnim dokazima, pružanje usluga farmaceutske zdravstvene zaštite i obezbeđivanje kvalitetnih, bezbednih i efikasnih proizvoda ⁽¹⁾. Uprkos jasnim preporukama krovne profesionalne organizacije, sprovedena studija je ukazala na veliku diskrepancu između prilika za perikonceptijsko savetovanje i implementiranih aktivnosti, ističući tako jaz između idealnog i realnog doprinosa članova farmaceutskog tima. Razumevanje ključnih prepreka adekvatnoj realizaciji ovih aktivnosti predstavlja preduslov za suočavanje sa nezadovoljavajućim angažovanjem farmaceuta i farmaceutskih tehničara iz javnih apoteka i razmatranje mogućih rešenja. Saglasno rezultatima drugih studija, članovi farmaceutskog tima koji su ispunili upitnike prepoznali su nedostatak vremena i odgovarajućeg prostora, nizak nivo motivacije osoblja, neprijatnost pri pominjanju defekata nervne cevi, izostanak finansijske kompenzacije za usluge savetovanja, problematičnu saradljivost i zainteresovanost pacijenata i ograničeno znanje kao glavne barijere koje ometaju ili onemogućavaju učestalije zdravstveno prosvetovanje žena o folatima ⁽⁵³⁻⁵⁶⁾.

Ajzen – Fishbein Teorija planiranog ponašanja (*Theory of Planned Behaviour*) pretpostavlja da je namera, u kojoj su sadržani motivacioni faktori koji utiču na ponašanje, neposredna prethodnica (antecedent) i dobar prediktor aktivnosti pojedinca ⁽⁵⁷⁾. Prenošnje ovih socijalno-kognitivnih konstrukata na oblast farmaceutske prakse sugerise da su afirmativni stavovi prema savetovanju u okviru perikonceptijske nege, društveni činoci koji podržavaju te aktivnosti i snažno izražena percepcija kontrole, pozitivni i značajni prediktori namere farmaceuta i farmaceutskih tehničara da se proaktivno angažuju u diseminaciju naučno-zasnovanih, zdravstveno-promotivnih informacija o folnoj kiselini. Iz iznetog proističe da bi unapređenje objektivnih i subjektivno-opaženih znanja, veština i efikasnosti moglo da osnaži članove farmaceutskog tima da preuzmu značajniju ulogu u perikonceptijskom savetovanju saglasno svojim profesionalnim odgovornostima i okvirima prakse ⁽¹⁾. U skladu sa tim, kreiran je edukativni program namenjen farmaceutima i farmaceutskim tehničarima zaposlenim u javnim apotekama u Republici Srbiji i sprovedena je studija intervencije uz primenu eksperimentalnog pretest-posttest dizajna sa ciljem procene njene uspešnosti. Rezultati su ukazali na značajno unapređenje postignuća ispitanika iz eksperimentalne grupe na testu znanja, a svi statistički indikatori veličine efekta

implicirali su veliki uticaj sprovedene edukacije. Komparativna analiza stavova o savetovanju žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu folata između članova farmaceutskog tima iz eksperimentalne i kontrolne grupe ukazala je na značajne promene do kojih je došlo nakon edukacione intervencije. Naime, za razliku od kolega iz kontrolne grupe, kod farmaceuta i farmaceutskih tehničara koji su učestvovali u edukativnom programu zabeležena je unapređena percepcija važnosti primene dijetetskih suplemenata folne kiseline tokom perikonceptijskog perioda i bolje sagledavanje razmera javnozdravstvenog problema koji predstavljaju kongenitalne anomalije u kontekstu morbiditeta, mortaliteta, društvenih troškova i ljudske patnje. Dodatno, registrovano je i intenzivnije prihvatanje sopstvene uloge i odgovornosti u promociji reproduktivnog zdravlja i zdravstvenom prosvetavanju žena o folatima, kao i spremnost na suočavanje sa izazovima ostvarivanja odgovarajućeg obuhvata pripadnica populacije od interesa. Kao stečene dispozicije da se na određeni način rasuđuje, emotivno reaguje i deluje, stavovi imaju važno mesto u definisanju profesionalnog ponašanja članova farmaceutskog tima u javnim apotekama ⁽⁵⁸⁻⁶⁴⁾. Budući da postoji težnja ostvarivanja kognitivne konzistencije (doslednosti) na relaciji stavova i ponašanja, promene u stavovima najčešće uzrokuju bihevioralna prilagođavanja. Ovu premisu, utemeljenu na Teoriji planiranog ponašanja ^(57,65,66), potvrdili su rezultati sprovedene studije. Na nivou kontrolnih listi i posttesta registrovano je učestalije pružanje informacija i saveta o folatima, kao i proaktivno angažovanje farmaceuta i farmaceutskih tehničara kroz bolje prepoznavanje i intenzivniju eksploataciju prilika za diseminaciju relevantnih informacija.

D. Objavljeni i saopšteni rezultati koji čine deo doktorske disertacije

Rad u vrhunskom međunarodnom časopisu (M21)

Zekovic, M.; Djekic-Ivankovic, M.; Nikolic, M.; Gurinovic, M.; Krajnovic, D.; Glibetic, M. Validity of the Food Frequency Questionnaire Assessing the Folate Intake in Women of Reproductive Age Living in a Country without Food Fortification: Application of the Method of Triads. *Nutr.* 2017, Vol. 9, Page 128 2017, 9, 128.

Rad u međunarodnom časopisu (M23)

Zeković, M.; Krajnović, D.; Nikolić, M.; Stojković, T.; Gurinović, M.; Glibetić, M. Periconceptual folic acid supplementation: knowledge, attitudes and counselling practice of Serbian pharmacists and pharmacy technicians. *Vojnosanit. Pregl.* 2018, Online first, DOI: 10.2298/VSP171226020Z.

Saopštenje sa međunarodnog skupa štampano u izvodu (M34)

Zeković, M.; Nikolić, M.; Đekić-Ivanković, M.; Gurinović, M.; Kadvan, A.; Jelenkovic, A.; Pokimica, B.; Debeljak-Martačić, J.; Glibetić, M. Folate intake among Serbian women of reproductive age. In *Book of Abstracts / 13th CONGRESS OF NUTRITION, Food and Nutrition - A roadmap to better health*, Belgrade, 26-28th October 2016; Sobajic, S., Ed.; Serbian Nutrition Society: Belgrade; p. 155.

Zeković, M.; Stojković, T.; Glibetić, M.; Tasić, L.; Krajnović, D. Periconceptioanl folic acid supplementation: Knowledge and attitudes of pharmacy students. In *Nordic Social Pharmacy and Health Services Research Conference (NSPC); THE UNIVERSITY OF EASTERN FINLAND Reports and Studies in Health Sciences: Kuopio, Finland, 2017*; p. 32.

Zeković, M.; Krajnović, D.; Nikolić, M.; Stojković, T.; Gurinović, M.; Glibetić, M. Counseling women of reproductive age on adequate folate intake – community pharmacists' perspective. In III Scientific Symposium "Health Outcomes & Social Pharmacy", Central & Eastern European Symposium, Abstract Book; University of Belgrade - Faculty of pharmacy: Belgrade, 2018; pp. 86–87.

E. Zaključak - obrazloženje naučnog doprinosa doktorske disertacije

Procena nutritivnog statusa danas je prepoznata kao važan deo zdravstvene nege na individualnom i populacionom nivou. Prvi korak u suočavanju sa izazovom ostvarivanja adekvatnog unosa folata kao esencijalnih nutrijenata je pouzdana i objektivna procena nutritivnog statusa zasnovana na primeni standardizovanih, validiranih instrumenata, koji su prilagođeni specifičnim karakteristikama populacije od interesa. Ishod prve studije u okviru ove doktorske disertacije je prvi razvijeni i validirani Upitnik o učestalosti konzumiranja namirnica za procenu dijetarnog unosa folata u Republici Srbiji (F-FFQ). U procesu procene validnosti ovog upitnika, koji je specifičan u odnosu na starost, pol i geografske determinante, primenjene su raznovrsne statističke tehnike i pomenuti instrument je imao konzistentno dobre rezultate. Utvrđen je visok nivo korelacije između procenjenih vrednosti unosa folata pomoću F-FFQ-a i ponovljenih 24h anketa ishrane kao referentne metode za procenu dijetarnog unosa, a dodatno su na dobro slaganje pomenutih metoda ukazali Bland-Altman dijagrami i analiza unakrsne klasifikacije. Triangulaciono poređenje F-FFQ-a sa 24h anketama ishrane i biomarkerima statusa folata, rezultovalo je visokim koeficijentima validacije bez obzira na to da li je u analizu uvrštena koncentracija folata u serumu, kao biomarker skorašnjeg statusa koji podleže promenama shodno tranzitornim fluktuacijama u unosu ($\rho_{QIser}=0.814$), ili koncentracija folata u eritrocitima kao biomarker dugoročnog unosa i tkivnih zaliha ($\rho_{QIrbc}=0.871$). Za oba koeficijenta validacije utvrđeni su uski 95% intervali pouzdanosti, uz izostanak Heywood slučajeva što je potvrdio adekvatnost veličine uzorka i odsustvo kršenja osnovnih pretpostavki validacionog modela. Primenjena metoda trijade dala je dodatni, dragoceni uvid u performanse instrumenta i podržala zaključak o validnosti F-FFQ-a.

Pored navedenog, sprovedena studija preseka, koja je obuhvatila 503 žene reproduktivne dobi, analizom tri dvadesetčetvoročasovne ankete ishrane i upitnika o učestalosti konzumacije namirnica, ukazala je na suboptimalni dijetarni unos folata u ovoj populacionoj grupi. Rezultati studije su potvrdili prethodna saznanja da relativno mali udeo žena reproduktivne dobi u Republici Srbiji primenjuje folnu kiselinu u vidu dijetetskih suplemenata. Dodatno, ni kod jedne od ispitanica nije registrovana koncentracija folata u eritrocitima od 906 nmol/L koja se smatra nivoom optimalne prevencije defekata nervne cevi ploda u slučaju začecja. Imajući u vidu potencijalne posledice neadekvatnog statusa folata na nivou opšteg zdravlja i ishoda trudnoće, a na osnovu rezultata opisane studije, evidentna je potreba za pažljivo kreiranim, efikasnim i održivim javnozdravstvenim intervencijama, kao što su edukacioni programi usmereni ka unapređenju svesti žena o značaju folata, nutritivne intervencije usmerene ka promovisanju suplementacije u ciljnoj populacionoj grupi ili kontrolisana fortifikacija odabranih životnih namirnica.

Farmaceuti i farmaceutski tehničari zaposleni u javnim apotekama idealno su pozicionirani u zdravstvenom sistemu da promovišu perikonceptijsku suplementaciju folnom kiselinom i učestvuju u zdravstvenom prosvetivanju žena reproduktivne dobi. Njihova ekspertiza i jedinstvena dostupnost mogu

imati značajnu ulogu u obezbeđivanju što većeg obuhvata pripadnica populacije od interesa. Da bi ostvarili pun potencijal koji kao deo zdravstvenog tima imaju i dali doprinos unapređenju zdravlja žena u reproduktivnom periodu, farmaceuti i farmaceutski tehničari treba da raspolažu kvalitetnom bazom u formi znanja, veština i motivacije. Uvid u dostupnu literaturu ukazuje da je sprovedena KAP studija prvo istraživanje u Republici Srbiji kojim su ispitani stavovi, znanja i praksa farmaceuta i farmaceutskih tehničara u vezi sa savetovanjem žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu folata. Kroz sagledavanje aktuelne situacije, rezultati generisani na nivou nacionalnog stratifikovanog uzorka pružaju polaznu tačku za buduća istraživanja i naučnu platformu za razmatranje mera i aktivnosti neophodnih za unapređenje praktičnog doprinosa članova farmaceutskog tima. Za potrebe istraživanja namenski je kreiran strukturisani upitnik prilagođen ciljevima istraživanja i odabranoj profesionalnoj grupi. Instrument je razvijen na osnovu detaljnog pregleda literature uz ekpertske konsultacije. Multidisciplinarni panel stručnjaka dao je potvrdu pregledne i sadržajne validnosti, tokom pilot studije je zadovoljio kriterijume interne konzistencije, a u okviru glavne studije afirmativno su evaluirane metrijska svojstva testa znanja i faktorska struktura skale za procenu stavova. Uspešna primena na velikom uzorku farmaceuta i farmaceutskih tehničara pružila je empirijsku verifikaciju konstrukta validnosti i ukazala na potencijalnu korisnost instrumenta za buduće studije. U realizovanom istraživanju, kojim je obuhvaćeno 730 članova farmaceutskog tima, ispitanici su demonstrirali generalno pozitivan stav o značaju folne kiseline za prevenciju kongenitalnih anomalija i drugih neželjenih ishoda trudnoće i načelno prepoznali sopstvenu ulogu u promociji perikonceptijskog zdravlja. Međutim, rezultati su ukazali na određene propuste u znanju i dominantno reaktivnu savetodavnu praksu koji dovode do suboptimalnog iskorišćavanja strateškog potencijala javnih apoteka za zdravstvenu edukaciju ciljne populacione grupe. Kritične oblasti slabe informisanosti potvrđene su i u okviru istraživanja među studentima završne godine Farmaceutskog fakulteta. Obe grupe su, ipak, iskazale zainteresovanost za temu i spremnost za dodatnom edukacijom o ulozi i biološkom značaju folata.

Kako bi se prevazišli problemi vezani za nizak nivo samoprocenjenih kompetencija i motivacije, inicirala promena savetodavnog ponašanja i unapredile aktuelne i buduće performanse farmaceutskog tima, neophodni su pažljivo kreirani, usmereni i prilagođeni edukativni programi u okviru redovnog akademskog obrazovanja i korpusa kontinuiranog profesionalnog usavršavanja. S tim u vezi, u okviru poslednje studije obuhvaćene disertacijom, u saradnji stručnjaka iz oblasti farmaceutske prakse i ishrane, razvijena je edukaciona intervencija namenjena farmaceutima i farmaceutskim tehničarima i sprovedna je evaluacija programa primenom pretest-posttest eksperimentalnog dizajna sa kontrolnom grupom. Bez obzira na implementirani analitički postupak, rezultati su ukazali na značajno unapređenje postignuća ispitanika iz eksperimentalne grupe na testu znanja, a svi statistički indikatori veličine efekta implicirali su veliki uticaj sprovedene edukacije. Ostvareni rezultati na naknadnom posttestu su potvrdili dobru retenciju odnosno zadržavanje stečenog znanja i značajnu razliku u odnosu na farmaceute i farmaceutske tehničare koji su bili lišeni intervencije. Za razliku od ispitanika iz kontrolne grupe, stavovi članova farmaceutskog tima koji su bili izloženi edukativnom programu statistički značajno su izmenjeni u pravcu boljeg sagledavanja zdravstvenih benefita perikonceptijske suplementacije folnom kiselinom i magnitude kongenitalnih anomalija u kontekstu kliničkih, humanističkih, i ekonomskih determinanti. Dodatno, u ovoj kohorti je intenzivirana percepcija profesionalne odgovornosti za sprovođenje zdravstvene edukacije i unapređena je spremnost suočavanja sa realnim izazovima i potencijalnim barijerama.

Promene u znanju i stavovima, nedvosmisleno su reflektovane na nivou subjektivno-opaženih kompetencija i objektivne savetodavne prakse farmaceuta i farmaceutskih tehničara iz eksperimentalne grupe kroz proaktivan pristup i veću učestalost pružanja relevantnih saveta i informacija o folatima tokom svakodnevnog rada u javnim apotekama. Odabrani studijski dizajn i nacrt istraživanja su, kroz dvodimenzionalni uvid u promene na nivou znanja, stavova i prakse ispitanika (između analitičkih kohorti i u funkciji vremena), pružili epistemološki vrednu potvrdu uspešnosti realizovane intervencije. Primenom pretest-posttest eksperimentalnog dizajna sa kontrolnom grupom postignuta je kombinacija efekata randomizacije i eksperimentalne manipulacije, čime se maksimalno intenzivira eksperimentalna varijansa, a redukuje neželjena varijansa. Ovakav pristup obezbeđuje najviši nivo osjetljivosti i tačnosti procene efektivnosti primenjene intervencije ^(67,68)

Citirana literatura

1. FIP (2013) FIP Statement of Policy: The Effective Utilization of Pharmacists in Improving Maternal, Newborn and Child Health (MNCH). 1–7.
2. World Health Organization (2008) European strategic approach for making pregnancy safer: Improving maternal and perinatal health. 1–41. Copenhagen, Denmark: .
3. Barić IC, Šatalić Z, Keser I, et al. (2009) Validation of the folate food frequency questionnaire with serum and erythrocyte folate and plasma homocysteine. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **60**, 10–18.
4. Block G & Subar AF (1992) Estimates of nutrient intake from a food frequency questionnaire: the 1987 National Health Interview Survey. *J. Am. Diet. Assoc.* **92**, 969–977.
5. Ocké MC & Kaaks RJ (1997) Biochemical markers as additional measurements in dietary validity studies: application of the method of triads with examples from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am. J. Clin. Nutr.* **65**, 1240S–1245S. American Society for Nutrition.
6. Kaaks RJ (1997) Biochemical markers as additional measurements in studies of the accuracy of dietary questionnaire measurements: conceptual issues. *Am. J. Clin. Nutr.* **65**, 1232S–1239S. American Society for Nutrition.
7. Potischman N (2003) Biologic and methodologic issues for nutritional biomarkers. *J. Nutr.* **133 Suppl**, 875S–880S.
8. Gibson RS (2005) *Principles of nutritional assessment*. 2nd ed. New York: Oxford University Press.
9. Gurinović M, Milešević J, Kadvan A, et al. (2015) Advances in capacity development by applying Diet Asses Plan-DAP platform and tools for public health nutrition research and policies implementation in Balkan region. In *11th Int. Food Data Conf. (IFDC), Food Compos. Public Heal. Nutr.*, p. 105 [Longvah T, editor]. Hyderabad, India: National Institute of Nutrition.
10. Gavrieli A, Naska A, Konstantinidi C, et al. (2014) Dietary Monitoring Tools for Risk Assessment. *EFSA Support. Publ.* **11**.
11. Gurinović M, Milešević J, Kadvan A, et al. (2018) Development, features and application of DIET ASSESS & PLAN (DAP) software in supporting public health nutrition research in Central Eastern European Countries (CEEC). *Food Chem.* **238**, 186–194.
12. Gurinović M, Milešević J, Novaković R, et al. (2016) Improving nutrition surveillance and public health research in Central and Eastern Europe/Balkan Countries using the Balkan Food Platform and dietary tools. *Food Chem.* **193**, 173–80.
13. Gurinović M, Milešević J, Kadvan A, et al. (2016) Establishment and advances in the online Serbian food and recipe data base harmonized with EuroFIR™ standards. *Food Chem.* **193**, 30–8.
14. R Development Core Team (2014) *R: A language and environment for statistical computing*. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.
15. Safi J, Joyeux L, Chalouhi GE, et al. (2012) Periconceptional Folate Deficiency and Implications in Neural Tube Defects. *J. Pregnancy* **2012**, 1–9. Hindawi Publishing Corporation.

16. Eichholzer M, Tönz O & Zimmermann R (2006) Folic acid: a public-health challenge. *Lancet* **367**, 1352–1361.
17. McNulty H & Scott JM (2008) Intake and status of folate and related B-vitamins: considerations and challenges in achieving optimal status. *Br. J. Nutr.* **99 Suppl 3**, S48-54.
18. Ray JG, Singh G & Burrows RF (2004) Evidence for suboptimal use of periconceptional folic acid supplements globally. *BJOG An Int. J. Obstet. Gynaecol.* **111**, 399–408.
19. Rippin H, Hutchinson J, Jewell J, et al. (2017) Adult Nutrient Intakes from Current National Dietary Surveys of European Populations. *Nutrients* **9**, 1288. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
20. Novaković R, Cavelaars AE, Bekkering GE, et al. (2013) Micronutrient intake and status in Central and Eastern Europe compared with other European countries, results from the EURRECA network. *Public Health Nutr.* **16**, 824–840.
21. Mensink G, Fletcher R, Gurinovic M, et al. (2013) Mapping low intake of micronutrients across Europe. *Br. J. Nutr.* **110**, 755–73.
22. Gurinović M, Kadvan A & Vukotić M (2011) The quality of nutrition in schoolchildren and adult members of families. In *Monogr. Yugosl. study Atheroscler. precursors Sch. Serbia twenty years Follow.*, pp. 343–368 [Nedeljkovic S, editor]. Medical Faculty University of Belgrade.
23. Johansson I, Van Guelpen B, Hultdin J, et al. (2010) Validity of food frequency questionnaire estimated intakes of folate and other B vitamins in a region without folic acid fortification. *Eur. J. Clin. Nutr.* **64**, 905–913. Nature Publishing Group.
24. Verkleij-Hagoort AC, de Vries JHM, Stegers MPG, et al. (2007) Validation of the assessment of folate and vitamin B12 intake in women of reproductive age: the method of triads. *Eur. J. Clin. Nutr.* **61**, 610–5.
25. Agodi A, Barchitta M, Quattrocchi A, et al. (2014) Folate deficiency is not associated with increased mitochondrial genomic instability: results from dietary intake and lymphocytic mtDNA 4977-bp deletion in healthy young women in Italy. *Mutagenesis* **29**, 101–6. Oxford University Press.
26. Brevik A, Vollset SE, Tell GS, et al. (2005) Plasma concentration of folate as a biomarker for the intake of fruit and vegetables: the Hordaland Homocysteine Study. *Am. J. Clin. Nutr.* **81**, 434–9.
27. Waśkiewicz A, Sygnowska E & Broda G (2010) Dietary intake of vitamins B6, B12 and folate in relation to homocysteine serum concentration in the adult Polish population - WOBASZ Project. *Kardiol. Pol.* **68**, 275–82.
28. Alfthan G, Laurinen MS, Valsta LM, et al. (2003) Folate intake, plasma folate and homocysteine status in a random Finnish population. *Eur. J. Clin. Nutr.* **57**, 81–8.
29. Manios Y, Moschonis G, Mavrogianni C, et al. (2014) Micronutrient intakes among children and adults in Greece: the role of age, sex and socio-economic status. *Nutrients* **6**, 4073–92. Multidisciplinary Digital Publishing Institute (MDPI).
30. Elmadfa I & Meyer AL (2012) *Austrian nutrition report 2012*. Vienna: Federal Ministry of Health, University of Vienna, Institute of Nutritional Sciences.
31. Planells E, Sánchez C, Montellano MA, et al. (2003) Vitamins B6 and B12 and folate status in an adult Mediterranean population. *Eur. J. Clin. Nutr.* **57**, 777–785. Nature Publishing Group.
32. Park JY, Nicolas G, Freisling H, et al. (2012) Comparison of standardised dietary folate intake across ten countries participating in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br. J. Nutr.* **108**, 552–69.
33. Serra-Majem L, Frost Andersen L, Henríque-Sánchez P, et al. (2009) Evaluating the quality of dietary intake validation studies. *Br. J. Nutr.* **102**, S3-9.
34. Pufulete M, Emery PW, Nelson M, et al. (2002) Validation of a short food frequency questionnaire to assess folate intake. *Br. J. Nutr.* **87**, 383–90.

35. Djekic-Ivankovic M, Weiler H a, Nikolic M, et al. (2015) Validity of an FFQ assessing the vitamin D intake of young Serbian women living in a region without food fortification: the method of triads model. *Public Health Nutr.* **19**, 1–9.
36. McNaughton S a, Marks GC, Gaffney P, et al. (2005) Validation of a food-frequency questionnaire assessment of carotenoid and vitamin E intake using weighed food records and plasma biomarkers: the method of triads model. *Eur. J. Clin. Nutr.* **59**, 211–218.
37. Combet E & Lean MEJ (2014) Validation of a short food frequency questionnaire specific for iodine in U.K. females of childbearing age. *J. Hum. Nutr. Diet.* **27**, 599–605.
38. Pauwels S, Doperé I, Huybrechts I, et al. (2014) Validation of a food-frequency questionnaire assessment of methyl-group donors using estimated diet records and plasma biomarkers: the method of triads. *Int. J. Food Sci. Nutr.* **65**, 768–73.
39. Shai I, Rosner B a, Shahar DR, et al. (2005) Dietary evaluation and attenuation of relative risk: multiple comparisons between blood and urinary biomarkers, food frequency, and 24-hour recall questionnaires: the DEARR study. *J. Nutr.* **135**, 573–9.
40. Kabagambe EK, Baylin A, Allan DA, et al. (2001) Application of the Method of Triads to Evaluate the Performance of Food Frequency Questionnaires and Biomarkers as Indicators of Long-term Dietary Intake. *Am. J. Epidemiol.* **154**, 1126–1135. Oxford University Press.
41. Shuaibi AM, Sevenhuysen GP & House JD (2008) Validation of a Food Choice Map with a 3-Day Food Record and Serum Values to Assess Folate and Vitamin B-12 Intake in College-Aged Women. *J. Am. Diet. Assoc.* **108**, 2041–2050.
42. Kelling SE, Rondon-Begazo A, DiPietro Mager NA, et al. (2016) Provision of Clinical Preventive Services by Community Pharmacists. *Prev. Chronic Dis.* **13**, E149. Centers for Disease Control and Prevention.
43. DiPietro Mager NA (2016) Fulfilling an Unmet Need: Roles for Clinical Pharmacists in Preconception Care. *Pharmacother. J. Hum. Pharmacol. Drug Ther.* **36**, 141–151.
44. Rodrigues C & DiPietro N (2012) Knowledge of folic acid and counseling practices among Ohio community pharmacists. *Pharm. Pract. (Granada)*. **10**, 168–172. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica, Universidad de Granada, Facultad de Farmacia.
45. Lynch SM (2002) Assessment of student pharmacists' knowledge concerning folic acid and prevention of birth defects demonstrates a need for further education. *J. Nutr.* **132**, 439–442.
46. Power ML, Holzman GB & Schulkin J (2000) Knowledge and clinical practice regarding folic acid among obstetrician-gynecologists. *Obs. Gynecol* **95**, 895–898.
47. Li T, Zhu J, Zeng Z, et al. (2011) Study of KAP with regard to taking folic acid supplements and factors affecting the recommendation and prescription of those supplements among obstetricians and specialists in women's health in six provinces of Northern China, 2009. *Biosci. Trends* **5**, 104–10.
48. Williams JL, Abelman SM, Fassett EM, et al. (2006) Health care provider knowledge and practices regarding folic acid, United States, 2002–2003. *Matern. Child Health J.* **10**, 67–72.
49. Demilew YM & Asres Nigussie A (2017) Knowledge of Health Professionals on Folic Acid Use and Their Prescribing Practice in Bahir Dar City Administration, Northwest Ethiopia: Cross-Sectional Study. *PLoS One* **12**, e0170116 [Ciccozzi M, editor]. Public Library of Science.
50. Zekovic M, Djekic-Ivankovic M, Nikolic M, et al. (2017) Validity of the Food Frequency Questionnaire Assessing the Folate Intake in Women of Reproductive Age Living in a Country without Food Fortification: Application of the Method of Triads. *Nutr. 2017, Vol. 9, Page 128* **9**, 128. Multidisciplinary Digital Publishing Institute.
51. Odalovic M, Vezmar Kovacevic S, Ilic K, et al. (2012) Drug use before and during pregnancy in Serbia. *Int. J. Clin. Pharm.* **34**, 719–27.
52. Bitzer J, von Stenglin A & Bannemerschult R (2013) Women's awareness and periconceptional use of folic acid: data from a large European survey. *Int. J. Womens. Health* **5**, 201–13. Dove Press.

53. Laliberté M-C, Perreault S, Damestoy N, et al. (2012) Ideal and actual involvement of community pharmacists in health promotion and prevention: a cross-sectional study in Quebec, Canada. *BMC Public Health* **12**, 192. BioMed Central.
54. Bixenstine PJ, Cheng TL, Cheng D, et al. (2015) Association Between Preconception Counseling and Folic Acid Supplementation Before Pregnancy and Reasons for Non-Use. *Matern. Child Health J.* **19**, 1974–84. NIH Public Access.
55. Erku DA & Mersha AG (2017) Involvement of community pharmacists in public health priorities: A multi-center descriptive survey in Ethiopia. *PLoS One* **12**, e0180943. Public Library of Science.
56. Eades CE, Ferguson JS & O'Carroll RE (2011) Public health in community pharmacy: a systematic review of pharmacist and consumer views. *BMC Public Health* **11**, 582. BioMed Central.
57. Ajzen I (1991) The theory of planned behavior. *Organizational Behav. Hum. Decis. Process.* **50**, 179–211.
58. Watson MC, Johnston M, Entwistle V, et al. (2014) Using the theory of planned behaviour to develop targets for interventions to enhance patient communication during pharmacy consultations for non-prescription medicines. *Int. J. Pharm. Pract.* **22**, 386–396.
59. Tan CLH, Hassali MA, Saleem F, et al. (2016) Building intentions with the theory of planned behaviour: a qualitative assessment of salient beliefs about pharmacy value added services in Malaysia. *Heal. Expect.* **19**, 1215–1225.
60. Gavaza P, Brown CM, Lawson KA, et al. (2011) Examination of pharmacists' intention to report serious adverse drug events (ADEs) to the FDA using the theory of planned behavior. *Res. Soc. Adm. Pharm.* **7**, 369–382. Elsevier Inc.
61. Tomko JR & Giannetti VJ (2013) Knowledge, attitudes, and professional practices versus personal beliefs of pharmacists regarding chemically dependent patients. *Ment. Heal. Clin.* **3**, 302–308. College of Psychiatric and Neurologic Pharmacists .
62. Milosavljevic J, Bogavac-Stanojevic N, Krajnovic D, et al. (2017) Serbian gynecologists' and pharmacists' beliefs about emergency contraception. *Women Health* **57**, 508–519.
63. Milosavljevic J, Krajnovic D & Bogavac-Stanojevic N (2016) Predictors of pharmacists' provision of emergency contraceptive pills. *Health Care Women Int.* **37**, 1170–1181.
64. Jovic D & Krajnovic D (2014) Development and initial validation of a scale to measure attitudes and beliefs of pharmacists toward their work with patients. *Vojn. Pregl* **71**, 373–382.
65. World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean (2012) *Health education: theoretical concepts, effective strategies and core competencies*. Cairo: World Health Organization. Regional Office for the Eastern Mediterranean.
66. Fabrigar LR, Petty RE, Smith SM, et al. (2006) Understanding Knowledge Effects on Attitude–Behavior Consistency: The Role of Relevance, Complexity, and Amount of Knowledge. *J. Pers. Soc. Psychol.* **90**, 556–77.
67. Engel RJ & Schutt RK (2014) Group Experimental Design. In *Fundam. Soc. Work Res.*, second edi, pp. 118–144. Thousand Oaks, California, USA: SAGE Publications, Inc.
68. Gambrill E (2006) Evidence-Based Practice and Policy: Choices Ahead. *Res. Soc. Work Pract.* **16**, 338–357.

F. Mišljenje i predlog komisije

Na osnovu izloženog, Komisija zaključuje da je kandidat magistar farmacije specijalista Milica Zeković uspešno realizovala postavljene ciljeve istraživanja i da rezultati prikazani u ovoj doktorskoj disertaciji predstavljaju značajan naučni doprinos u oblasti Socijalna farmacija i istraživanje farmaceutske prakse. Komisija predlaže Nastavno-naučnom veću Farmaceutskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati pozitivnu ocenu doktorske disertacije pod naslovom: „**Validacija upitnika za procenu dijetarnog unosa folata i analiza znanja, stavova i prakse farmaceutskog tima u vezi sa savetovanjem žena reproduktivne dobi o adekvatnom unosu ovog nutrijenta**“ i omogući kandidatu da pristupi javnoj odbrani iste.

Članovi komisije

Dr sc. Dušanka Krajnović, mentor rada, vanredni profesor,
Univerzitet u Beogradu-Farmaceutski fakultet,
Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo

Dr sc. med. Mirjana Gurinović, mentor rada, naučni savetnik,
Univerzitet u Beogradu – Institut za medicinska istraživanja,
Centar izuzetne vrednosti za istraživanja u oblasti ishrane i metabolizma

Dr sc. Marija Glibetić, naučni savetnik,
Univerzitet u Beogradu – Institut za medicinska istraživanja,
Centar izuzetne vrednosti za istraživanja u oblasti ishrane i metabolizma

Dr sc. Valentina Marinković, vanredni profesor,
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,
Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo

Dr sc. Ljiljana Tasić, redovni profesor,
Univerzitet u Beogradu - Farmaceutski fakultet,
Katedra za socijalnu farmaciju i farmaceutsko zakonodavstvo

Beograd, 01. april 2018.godine