

# Kvaliteta života starijih osoba s kroničnom leukemijom

---

**Kristić, Bruna**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2022**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Split / Sveučilište u Splitu**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:176:216354>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2025-02-01**



Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
SVEUČILIŠTE U SPLITU

*Repository / Repozitorij:*

[Repository of the University Department for Health Studies, University of Split](#)



UNIVERSITY OF SPLIT



DIGITALNI AKADEMSKI ARHIVI I REPOZITORIJI

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SESTRINSTVO

**Bruna Kristić**

**KVALITETA ŽIVOTA STARIJIH OSOBA S  
KRONIČNOM LEUKEMIJOM**

**Završni rad**

Split, 2022.

SVEUČILIŠTE U SPLITU  
Podružnica  
SVEUČILIŠNI ODJEL ZDRAVSTVENIH STUDIJA  
PREDDIPLOMSKI SVEUČILIŠNI STUDIJ  
SESTRINSTVO

**Bruna Kristić**

**KVALITETA ŽIVOTA STARIJIH OSOBA S  
KRONIČNOM LEUKEMIJOM  
QUALITY OF LIFE OF THE ELDERLY WITH  
CHRONIC LEUKEMIA**

**Završni rad / Bachelor`s Thesis**

Mentor:

**Ante Buljubašić, mag. med. techn.**

Split, 2022.

## TEMELJNA DOKUMENTACIJSKA KARTICA

ZAVRŠNI RAD

Sveučilište u Splitu  
Sveučilišni odjel zdravstvenih studija  
Sveučilišni preddiplomski studij Sestrinstvo

**Znanstveno područje:** Biomedicina i zdravstvo  
**Znanstveno polje:** Kliničke medicinske znanosti

**Mentor:** Ante Buljubašić, mag. med. techn.

### KVALITETA ŽIVOTA STARIJIH OSOBA S KRONIČNOM LUKEMIJOM Bruna Kristić, 41420

Sažetak:

**Cilj:** Ispitati i utvrditi prisutnost poteškoća i kvalitetu života pacijenata s kroničnom leukemijom s obzirom na spol, bračni status i starosnu dob pacijenta.

**Nacrt studije:** Presječna studija.

**Ispitanici i metode:** Za potrebe istraživanja proveden je anketni upitnik među 44 pacijenta koji su članovi Udruge leukemije i limfomi u Splitu u razdoblju od 15.06.2021. do 14.08.2021. godine. Ispitanici su anketirani preko anketnog upitnika koji se proveo pismeno, zaokruživanjem jednog od ponuđenih odgovora.

**Rezultati:** U provedenom istraživanju sudjelovalo je 44 ispitanika, od kojih su 58,82 % muškarci i 41,18 % žene. Za većinu ispitanika postoji statistički značajna povezanost u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života s obzirom na starosnu dob.

**Zaključak:** Hipoteza H1 kojom se pretpostavlja da postoji statistički značajna razlika u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života s obzirom na spol pacijenata prihvaća se kao istinita za prisutnost poteškoća. Hipoteza H2 kojom se pretpostavlja da postoji statistički značajna razlika u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života s obzirom na bračni status odbacuje se kao neistinita i H3 kojom se pretpostavlja da postoji statistički značajna povezanost u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života sa starosnom dobi prihvaća se kao istinita za prisutnost poteškoća.

**Ključne riječi:** leukemija., kronična mijeloidna leukemija., kronična limfocitna leukemija

**Rad sadrži:** 40 stranica, 9 slika, 14 tablica, 37 literaturnih referenci.

**Jezik izvornika:** Hrvatski.

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## BACHELOR'S THESIS

**University of Split**  
**University Department of Health Studies**  
**University undergraduate study of nursing**

**Scientific area:** Biomedicine and health  
**Scientific field:** Clinical medical sciences

**Mentor:** Ante Buljubašić, mag. med. techn.

### QUALITY OF LIFE OF ELDERLY PEOPLE WITH CHRONIC LUKEMIA

Bruna Kristić, 41420

**Abstract:**

**Objective:** To examine and determine the presence of difficulties and quality of life of patients with chronic leukemia regarding gender, marital status and age of the patient.

**Study design:** Cross-sectional study.

**Subjects and methods:** For the purposes of the research, a survey questionnaire was conducted among 44 patients who are members of the Association of Leukemia and Lymphoma in Split in the period from 06/15/2021. to 08/14/2021. Respondents were interviewed through a written questionnaire, rounding off one of the offered answers.

**Results:** 44 respondents participated in the study, of which 58.82% were men and 41.18% women. For most respondents, there is a statistically significant association in the presence of difficulties and quality of life with respect to age.

**Conclusion:** Hypothesis H1, which assumes that there is a statistically significant difference in the presence of difficulties and quality of life with regard to the sex of patients, is accepted as true for the presence of difficulties. Hypothesis H2 which assumes that there is a statistically significant difference in the presence of difficulties and quality of life with regard to marital status is rejected as untrue and H3 which assumes that there is a statistically significant relationship in the presence of difficulties and quality of life with age is accepted as true for the presence difficulty.

**Key words:** leukemia., chronic myeloid leukemia., chronic lymphocytic leukemia

**The paper contains:** 40 pages, 9 pictures, 14 tables, 37 literary references.

**Original**

**language:**

Croatian

# SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
<b>1.1. LEUKEMIJA</b> .....	1
<b>1.1.1. Kronična limfocitna leukemija</b> .....	3
1.1.1.1. Simptomi kronične limfocitne leukemije.....	4
1.1.1.2. Dijagnostika kronične limfocitne leukemije.....	5
1.1.1.3. Klasificiranje kronične limfocitne leukemije.....	6
1.1.1.4. Liječenje kronične limfocitne leukemije.....	7
1.1.1.5. Epidemiologija kronične limfocitne leukemije.....	9
<b>1.1.2. Kronična mijeloična leukemija</b> .....	9
1.1.2.1. Simptomi kronične mijeloične leukemije.....	10
1.1.2.2. Dijagnostika kronične mijeloične leukemije.....	11
1.1.2.3. Klasificiranje kronične mijeloične leukemije.....	11
1.1.2.4. Liječenje kronične mijeloične leukemije.....	13
<b>2. CILJ</b> .....	15
<b>3. IZVOR PODATAKA I METODE</b> .....	16
<b>4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA</b> .....	17
<b>5. RASPRAVA</b> .....	30
<b>6. ZAKLJUČCI</b> .....	32
<b>7. LITERATURA</b> .....	33
<b>8. ŽIVOTOPIS</b> .....	36

# 1. UVOD

Leukemija predstavlja zloćudnu bolest koštane srži. Četiri osnovne vrste leukemije su kronična limfocitna leukemija, akutna limfoblastična/limfocitna leukemija, kronična mijeloična leukemija i akutna mijeloična leukemija. Leukemija se naziva "limfocitna" (ili "limfoblastična") ako se kancerogena promjena događa u tipu stanice koštane srži koja tvori limfocite (vrsta bijelih krvnih stanica). Leukemija se naziva mijeloična kada se promjena dogodi u stanici koja inače tvori crvene i bijele krvne stanice te trombocite (1).

U slučaju akutnog oblika leukemije, bolest se ubrzano razvija uz rapidan rast udjela velikih nezrelih stanica (blasta) koji nemaju mogućnost sazrijevanja u funkcionalne stanice, a ujedno preuzimaju prostor koštane srži, potiskujući udio zrelih stanica. S druge strane, kod kroničnog oblika leukemije, zloćudna stanica je zrelija, manja, sporije se umnožava, čak može obavljati neke od svojih normalnih funkcija (1).

Četiri glavne vrste leukemije dalje se klasificiraju u podtipove koji se temelje na specifičnim značajkama stanica. Poznavanje podvrste pacijentove bolesti može pomoći liječniku da procijeni koliko brzo bolest može napredovati. Podtip je važan jer pristup liječenju može varirati ovisno o podtipu bolesti (1, 2).

## 1.1. LEUKEMIJA

„Leukemija pripada skupini zloćudnih bolesti krvotvornog sustava koja obično nastaje u koštanoj srži i rezultira velikim brojem abnormalnih krvnih stanica" (1). Zbog manjka krvnih stanica, javljaju se simptomi kao što su krvarenje, ekhimoze, bolovi u kostima te povećani rizik od infekcija. Dijagnoza se najčešće postavi na temelju krvne slike, a konačna dijagnoza postavi morfološkom analizom koštane srži (1).

Razlog razvoja ove bolesti nije poznat, ali smatra se da se, kao i kod većine malignih bolesti radi o spoju genetike i okolišnih čimbenika, kao što su pušenje, zračenje, kemikalije poput benzena, ranije primijenjena kemoterapija. Češće se javlja kod bolesnika s Downovim sindromom u odnosu na opću populaciju (2). Također, velik rizik

razvoja ove bolesti predstavlja i pozitivna obiteljska anamneza. Četiri su glavne vrste ove bolesti (3):

- Akutna limfoblastična leukemija (ALL)
- Akutna mijeloična leukemija (AML)
- Kronična limfocitna leukemija (KLL)
- Kronična mijeloična leukemija (KML).

„Leukemije i limfomi pripadaju široj skupini zloćudnih bolesti koji zahvaćaju krv, koštanu srž i limfni sustav, a poznati su kao tumori hematopoetskog i limfoidnog tkiva" (3).

Kemoterapija, terapija zračenjem, ciljana terapija te transplatacija koštane srži osnovni su načini liječenja ove bolesti (4). Ono što utječe na uspjeh korištenja navedenih metoda jesu vrsta leukemije te starosna dob. Rezultati terapije bolji su u razvijenim zemljama, pa je tako npr., u Sjedinjenim Američkim Državama petogodišnja stopa preživljavanja 65% (5).

Gledajući patološki i klinički, leukemija je podijeljena u više skupina. Prva je ona koja govori o njenom obliku; akutnom ili kroničnom (6):

- U akutnom obliku leukemije, krvne stanice mutiraju i oforme vodeći maligni klon prije nego što se razviju i počnu obavljati svoju funkciju. Na taj se način nagomilava veliki broj nezrelih stanica. Akutni je oblik potrebno što prije liječiti zbog mogućnosti oštećenja i drugih organa. Ovaj oblik najviše pogađa mlađu dobnu skupinu.
- Kronični oblik ne zahvaća stanice prije njihova razvoja koji kao zreli postanu abnormalni. Kod ovog oblika ponekad ni nije potrebno žurno liječenje, već se bolesnika neko vrijeme može i pratiti (ovisno o proširenosti bolesti, tumorskoj masi, simptomima itd.) te reagirati u slučaju pojave pogoršanja. Za razliku od akutnog oblika, ovaj oblik češće pogađa stariju populaciju iako to nije određeno.

Osim prethodno navedene podjele, leukemija se dijeli i prema tome koja je vrsta krvnih stanica zahvaćena, pa tako postoje limfoblastična ili limfocitna leukemije te mijeloična ili mijeloidna leukemija (3):



- Limfocitna leukemija tip je leukemije koja zahvaća stanice čija je uloga stvaranje limfocita, stanica koje služe za obranu od infekcija. U slučaju kronične limfocitne leukemije, riječ je o „B“ podtipu ili imunofenotipu limfocita.
- Mijeloična leukemija je tip leukemije koja zahvaća stanice koje proizvode crvene i određene bijele krvne stanice (granulocite, monocite) te trombocite (7).

Kombinacijom ovih vrsta leukemija, nastaju kategorije unutar kojih postoje i podkategorije (7).

### **1.1.1. Kronična limfocitna leukemija**

„Kronična limfocitna leukemija (eng. *chronic lymphocytic leukemia - CLL*) vrsta je zloćudne bolesti kod kojeg koštana srž stvara previše limfocita (vrsta bijelih krvnih stanica)" (8). Na samom početku, ova bolest obično nema simptoma. Tek u naprednoj fazi ove bolesti mogu se pojaviti sljedeći simptomi: promjena veličine limfnih čvorova, pojava izraženog umora, povišene tjelesne temperature u odsustvu infekcije, profuzno noćno preznojevanje, značajan gubitak u tjelesnoj masi (9). Također može doći do povećanja jetre i slezene i niskog broja crvenih krvnih stanica (eritrocita) zbog čega bi bolesnik bio slabokrvan ili anemičan, te sniženog broja trombocita (povećana mogućnost nastanka krvarenja) (10).

Jedan od čimbenika rizika je pozitivna obiteljska anamneza. Osim genetike značajan je i utjecaj izloženosti određenim okolišnim čimbenicima (10). Dijagnoza se postavlja na temelju krvne slike u kojoj se jasno mogu uočiti veći broj limfocita B koji obitavaju u koštanoj srži, krvi te u limfnim čvorovima. Te stanice nisu funkcionalne te rade na način da remete ulogu zdravih stanica (8).

Kod asimptomatskih slučajeva uočilo se da nema razlike u preživljenju ako se liječenje započne odmah, stoga se kod takvih slučajeva umjesto primjene terapije ipak preporuča pažljivo praćenje (11). Jedan od češćih problema u kroničnoj limfocitnoj leukemiji je sklonost pacijenata (opetovanim) infekcijama u kojem je jako bitno pravovremeno liječenje antibioticima. Oni bolesnici koji imaju simptome uglavnom se liječe kemoterapijom i imunoterapijom (8). Najčešće se danas kao početni lijekovi za liječenje KLL-a, pogotovo kod onih s većim citogenetskim rizikom, koriste ciljane inhibitorne molekule – npr. ibrutinib (inhibitor Brutonove kinaze), venetoklaks (inhibitor bcl2 koji je regulator apoptoze stanica) (12). Dok su se prije češće, a danas

ipak rjeđe koristili kemoterapeutici poput fludarabina, ciklofosfamida, uz imunološku terapiju odnosno monoklonsko anti-CD20 protutijelo (rituksimab, obinutuzumab).

#### 1.1.1.1. *Simptomi kronične limfocitne leukemije*

Najveći broj bolesnika otkrije bolest na temelju rutinske pretrage krvne slike koja pokazuje povećanje broja bijelih krvnih stanica, odnosno limfocita (9). To je zato što su takvi ljudi asimptomatski zbog čega ne sumnjaju da su uopće bolesni. Ponekad ova bolest može imati jedini simptom povećanja limfnih čvorova. Postoji faza bolesti kad su maligne stanice u koštanoj srži tako brojne da je svojom masom preuzmu i tako suprimiraju razvoj preostalih krvnih stanica i dovedu do anemije i/ili trombocitopenije (9). Simptomi koji se najviše javljaju su: promjena veličine limfnih čvorova, osoba se osjeća umorno, ima temperaturu, noću se znoji te mršavi uz dobar apetit (13).

Pojedini (i nerijetki) bolesnici s KLL-om prezentiraju se samo povišenim brojem limfocita u krvnoj slici, a bez simptoma. Te stanice su abnormalne te su monoklonske što znači da imaju zajedničkog pretka (15).

Jedna od mogućih komplikacija ove bolesti je hipogamaglobulinemija što znači i učestale pojave infekcija. Kronična limfocitna leukemija prema fenotipu zloćudnih stanica, kao i prema načinu liječenja neodvojiv je entitet od limfoma malih stanica (small lymphocytic lymphoma – SLL), a u potonjem slučaju dominantna masa limfomskih stanica nalazi se u limfnim čvorovima, iako ponovno dijelom i u koštanoj srži i u perifernoj krvi. Limfom malih stanica (SLL) može se „transformirati“ u difuzni B velikostanični limfom (podvrsta non-Hodgkinova limfoma) što se zove Richterov sindrom ili Richterova transformacija (15).

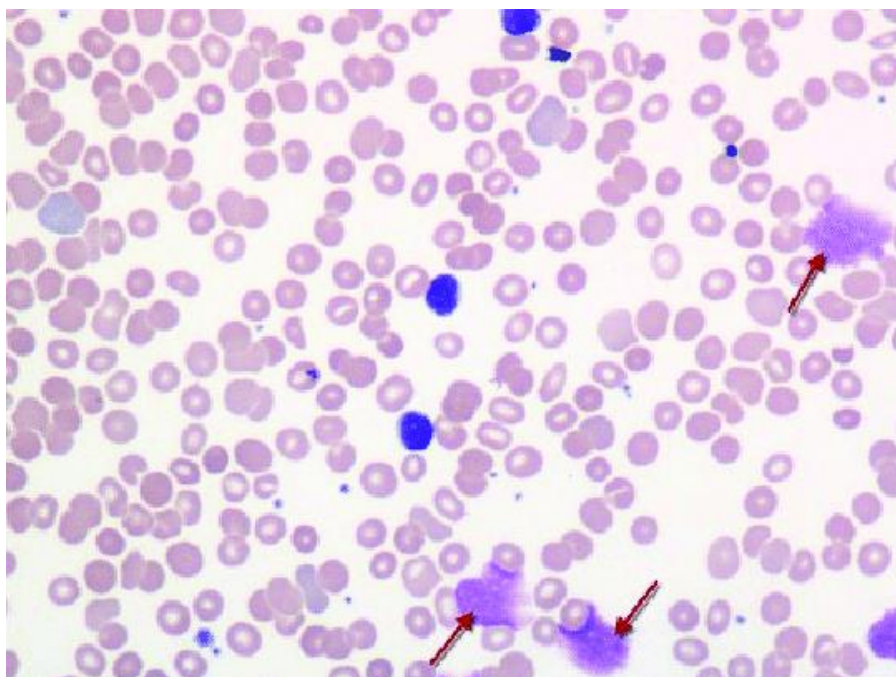
Poznate su određene promjene u genima koje se često nalaze u bolesnika s KLL-om.

Radi se o delecijama, a ponekad i o translokacijama (16). Osim genetskog čimbenika, tu je i pojava epigenetskih promjena koje se klasificiraju u tri podskupine (naivne B-stanice, memorijske B-stanice i srednje) (16). "Do 2014. bilo je identificirano vrlo malo tih mutacija" (17). Ova se bolest češće pojavljuje u starijih osoba, i to muškog spola. U odnosu na mjesto življenja, Azijati su oni koji najčešće obolijevaju od ove bolesti. Ono što može povećati osjetljivost organizma za dobivanje ove bolesti je izloženost *Agent Orangeu* te virusu hepatitisa C (17). Što se tiče ove bolesti i izloženosti ionizirajućem

zračenju, povezanost nije dokazana. Također, povezanost primanja transfuzije i pojave ove bolesti nije dokazana (8).

#### 1.1.1.2. *Dijagnostika kronične limfocitne leukemije*

Na dijagnozu se posumnja na temelju rutinske pretrage krvi na kojoj se vidi povećani broj bijelih krvnih stanica. "Apsolutni broj limfocita veći od 5000 stanica po mikrolitru ( $\mu$ l) krvi, ali može biti i mnogo veći" (12).



Slika 1. Razmaz periferne krvi (60 $\times$ ) koji prikazuje male limfocite i mrljaste stanice (strelice)

Izvor: Soni, P., Aggarwal, N., Rai, A., Kumar, V., Kamholz, S., Taek, Y., Yizhak, K. (2017). Chronic Lymphocytic Leukemia: A Rare Cause of Pathological Fracture of the Femur. *Journal of Investigative Medicine High Impact Case Reports*, <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2324709617735135>, pristup: 26.10.2021.

Sumnja se potvrdi kada se imunofenotipskim ispitivanjem (protočnim citometrom ili imunohistokemijski) dokaže specifičan fenotip abnormalnih limfocita B u krvi, tkivu (limfni čvor) ili koštanoj srži. "Ovaj atipični molekularni uzorak uključuje koekspresiju staničnih površinskih markera CD5 i CD23" (18). Sve su leukemijske stanice genetski i fenotipski jednake jedna drugoj zbog čega se kažu da su one klonske.

Da se dobije uvid u fenotip stanice, mogu se iskoristiti specifična antitijela kako bi se ispitala ekspresija molekula. To se može uraditi protočnim citometrom (na tekućem i svježem uzorku npr. periferne krvi ili aspirata koštane srži) ili imunohistokemijski (npr. na tkivu limfnog čvora ili bioptatu koštane srži). Prilikom razmaza periferne krvi na predmetno stakalce, ove stanice većinom izgledaju kao normalni limfociti, ali su krhkiji pa se razmazivanjem slome, zbog čega nose naziv „razmazane stanice“, „smudge cells“ ili „Gumprechtove sjene (19).

Diferencijalno dijagnostički, KLL dijeli određene karakteristike i važno ga je razlikovati od nekoliko entiteta (20):

- Folikularni limfom
- Splenični limfom marginalne zone
- Nodalni limfom marginalne zone
- Limfom plaštene zone
- Leukemija vlasastih stanica
- Prolimfocitna leukemija (B stanica ili T stanica)
- Limfoplazmacitni limfom

Vrlo je bitno razlikovanje gore navedenih fenotipski sličnih B leukemija iz razloga što se različito liječe, a i različite su prognoze (20). U skupinu neoplastičnih B limfocita pripada leukemija vlasastih stanica jer daju morfologiju stanica s vlasastim izdancima iz citoplazme koja se može vidjeti na mikroskopu (21).

Kao što je ranije navedeno, zloćudne limfoproliferativne, a i neke mijeloproliferativne bolesti mogu se razlikovati fenotipski, pomoću metode otkrivanja ekspresije površinskih staničnih molekula (imunohistokemija, protočna citometrija), a u dijagnozi (kao i prognozi) nas može usmjeriti i fluorescentna in situ hibridizacija (FISH) - citogenetska tehnika koja koristi fluorescirajuće DNA probe ciljajući na određene dijelove kromosoma. U dijagnozu, odnosno prognozu, mogu nas usmjeriti i neke molekularne tehnike (npr. polimerazna lančana reakcija – PCR) (20).

### 1.1.1.3. Klasificiranje kronične limfocitne leukemije

Pomoću Rai ili Binet sustava klasifikacije određuje se stadij bolesti u KLL-u. Analizira broj trombocita ili crvenih krvnih stanica. Tijekom rane faze bolesti (bolest bez simptoma) nije potrebno liječenje. "Rai klasifikacija" (22):

- Stadij 0: karakterizira ga apsolutna limfocitoza ( $>15\ 000/\text{mm}^3$ ) bez limfadenopatije, hepatosplenomegalije, anemije ili trombocitopenije
- Stadij I: karakterizira ga apsolutna limfocitoza s limfadenopatijom bez hepatosplenomegalije, anemije ili trombocitopenije
- Stadij II: karakterizira ga apsolutna limfocitoza s hepatomegalijom ili splenomegalijom sa ili bez limfadenopatije
- Stadij III: karakterizira ga apsolutna limfocitoza i anemija (hemoglobin  $<11\ \text{g/dL}$ ) sa ili bez limfadenopatije, hepatomegalije ili splenomegalije
- Stadij IV: karakterizira ga apsolutna limfocitoza i trombocitopenija ( $<100\ 000/\text{mm}^3$ ) sa ili bez limfadenopatije, hepatomegalije, splenomegalije ili anemije.

"Binet klasifikacija" (22):

- Klinički stadij A: karakteriziran je stanjem bez anemije ili trombocitopenije i manje od tri područja limfadenopatije (Rai stadij 0, I i II)
- Klinički stadij B: karakteriziran stanjem bez anemije ili trombocitopenije s tri ili više područja zahvaćenosti područja limfadenopatije (Rai stadij I i II)
- Klinički stadij C: karakteriziran anemijom i/ili trombocitopenijom bez obzira na broj područja limfadenopatije (Rai stadij III i IV).

### 1.1.1.4. Liječenje kronične limfocitne leukemije

Liječenje je prvenstveno usmjereno na simptome, a ne potpuno izliječenje. Potrebno je pratiti daljni tijek bolesti i primijeniti ono liječenje koje najbolje odgovara fazi bolesti. "Kronična limfocitna leukemija se liječi kemoterapijom, zračenjem, biološkom terapijom i danas iznimno rijetko transplantacijom koštane srži. Simptomi se iznimno rijetko liječe kirurški (splenektomija – uklanjanje povećane slezene) ili terapijom zračenjem ("*de-bulking*" natečenih limfnih čvorova)" (11).

Većina ljudi vode aktivan način život, bez velikih ograničenja. Rani se stadij KLL ne liječi zbog toga što se vjeruje da rano liječenje nije bitno niti utječe na ukupno preživljavanje. Potrebno je pratiti bolest i pravovremeno uočiti njeno napredovanje (11).

S liječenjem se započinje onda kada se simptomi pogoršaju ili onda kada krvna slika pokaže znakove uznapredovale bolesti. Zahvaljujući Rai sustavu ili Binet klasifikaciji moguće je lakše odrediti kada započeti liječiti (bez kako, to ne ovisi o Rai-u).

Ako se liječenje ne započne s ciljanim molekulama, nego se odlučimo za klasičnu terapiju, kemoterapeutici se kombiniraju s imunološkom terapijom (monoklonsko protutijelo anti CD20). "Kombinacije fludarabina s alkilirajućim agensima (ciklofosfamid) proizvode veće stope odgovora i omogućuju duže preživljavanje bez progresije bolesti od pojedinačnih lijekova" (22):

- FC (fludarabin s ciklofosfamidom)
- FR (fludarabin s rituksimabom)
- FCR (fludarabin, ciklofosfamid i rituksimab)
- CHOP (ciklofosfamid, doksorubicin, vinkristin i prednizolon).

Također, od velikog je značaja i ciljna terapija. Ona djeluje na način da napada samo bolesne stanice, dok normalnim, zdravim stanicama ona ne šteti. "Ciljani lijekovi koji se koriste kod liječenja kronične limfocitne leukemije uključuju venetoklaks (inhibitor Bcl-2), ibrutinib (inhibitor Brutonove tirozin kinaze), idelalisib i duvelisib (inhibitori nekih oblika enzima fosfoinozimid 3-kinaze), uz kemoterapeutike, a sve češće i uz ciljne lijekove, istovremeno se primjenjuju i monoklonska protutijela (rituksimab, ofatumumab i obinutuzumab) (23).

Trudnica ima pravo odbiti liječenje tijekom trudnoće. U slučaju da je liječenje potrebno, ono se započinje u drugom ili trećem tromjesečju radi zaštite zdravlja ploda (24).

Genetske mutacije imaju utjecaj na ishod liječenja. "Neki primjeri genetskih mutacija i njihove prognoze su" (25):

- Mutacije u IGHV regiji povezane su s medijanom ukupnog preživljavanja od više od 20-25 godina, dok je nepostojanje mutacije u ovoj regiji povezana sa znatno kraćim medijanom OS od 8-10 godina

- Delecija kromosoma 13q povezana je s medijanom OS od 17 godina i označava dobru prognozu
- Trisomija kromosoma 12, kao i delecija kromosoma 11q, povezane su s medijanom OS od 9-11 godina (65).
- Dok je prognoza vrlo varijabilna i ovisna o različitim čimbenicima uključujući ove mutacije, prosječno 5-godišnje relativno preživljenje je 86,1% (66).

#### 1.1.1.5. *Epidemiologija kronične limfocitne leukemije*

KLL najčešće pogađa starije muške osobe, s prosječnom dobi od sedamdeset godina iako rjeđe pogađa i mlade osobe.

"U zapadnoj populaciji, subklinička "bolest" može se identificirati u 3,5% normalnih odraslih osoba i do 8% osoba starijih od 70 godina" (22). Kod mnogih se zdravih osoba mogu pronaći mali klonovi B stanica karakterističnog fenotipa (22).

KLL slabija pogađa azijske zemlje poput Kine, Japana, Indije. "Ta bolest čini manje od 10% svih leukemija u tim regijama" (22).

#### **1.1.2. Kronična mijeloična leukemija**

"Kronična mijeloična leukemija klonalni je poremećaj matičnih stanica koštane srži u kojem se nalazi proliferacija zrelih granulocita (neutrofila, eozinofila i bazofila) i njihovih prekursora" (26). Mijeloične stanice koštane srži abnormalno i ubrzano rastu te se kao takve nakupljaju u krvi. Vrsta je to zloćudne bolesti poznata po translokaciji t(9:22) (26).

Osnovno je liječenje ove bolesti primjena ciljanih lijekova koji djeluju na način da inhibiraju tirozin kinazu. Preživljavanje je, zahvaljujući tim lijekovima, znatno produženo, a život je postao kvalitetniji. "U zapadnim zemljama, kronična mijeloidna leukemija čini 15-25% svih leukemija odraslih i 14% leukemija ukupno (uključujući pedijatrijsku populaciju, gdje je kronična mijeloična leukemija rjeđa)" (26).

Za razliku od ostalih vrsta, ovaj tip leukemije ima jasan čimbenik rizika. Radi se o genetskoj abnormalnosti koju su prvu otkrili znanstvenici Petar Nowell i David Hungerford, a nosi naziv Philadelphia prema mjestu iz kojeg znanstvenici potječu (27).

U ovoj translokaciji dijelovi dvaju kromosoma (9. i 22.) mijenjaju mjesta. Kao rezultat toga, dio gena BCR (eng. breakpoint cluster region) iz kromosoma 22 spojen je

s ABL genom na kromosomu 9. Ovaj abnormalni "fuzijski" gen stvara protein težine p210 ili ponekad p185 (p210 je skraćena od 210 kDa protein, skraćena koja se koristi za karakterizaciju proteina isključivo na temelju veličine). Budući da abl nosi domenu koja može dodati fosfatne skupine tirozinskim ostacima (tirozin kinaza), proizvod bcr-abl fuzijskog gena je također tirozin kinaza (28).

BCR-ABL transkript je kontinuirano aktivan i ne zahtijeva aktivaciju drugim proteinima za razmjenu staničnih poruka. BCR-ABL aktivira kaskadu proteina koji kontroliraju stanični ciklus, ubrzavajući staničnu diobu. Štoviše, BCR-ABL protein inhibira popravak DNA, uzrokujući genomsku nestabilnost i čineći stanicu osjetljivijom na razvoj daljnjih genetskih abnormalnosti. Djelovanje BCR-ABL proteina patofiziološki je uzrok kronične mijeloične leukemije. S ciljem boljeg razumijevanja prirode BCR-ABL proteina i njegovog djelovanja kao tirozin kinaze, razvijene su ciljne terapije (prva od kojih je imatinib) koje specifično inhibiraju aktivnost BCR-ABL proteina. Remisija se može izazvati inhibitorima tirozin kinaze te na taj način potvrđuje središnju važnost bcr-abl-a kao uzroka nastanka ove bolesti (28).

#### 1.1.2.1. *Simptomi kronične mijeloične leukemije*

S obzirom da je ova vrsta leukemija vrlo progresivna, dijagnoza se postavlja ovisno o stadiju bolesti (12).

Najčešće se dijagnoza postavlja za vrijeme kronične faze koja ne mora imati simptome ili oni nisu karakteristični. Stoga se u mnogim slučajevima dijagnosticira onda kada nalaz testa krvi pokaže povećan broj leukocita. Oni nekarakteristični simptomi mogu biti povećanje jetre i slezene ili čak bol u lijevom gornjem kvadrantu, mršavljenje i gubitak apetita zbog pritiska želuca od strane povećane slezene. Moguća je posljedica povećanja bazalnog metabolizma zbog čega se javlja i blaga temperatura s noćnim znojenjem (15).

Manji se broj bolesnih otkrije za vrijeme ubrzanog stadija. Taj stadij se za razliku od kronične faze u kojoj je tipična trombocitoza, u akcelerantnoj fazi zbog supersije koštane srži javlja trombocitopenija. Blastnu fazu, kao i svaku akutnu leukemiju prate bolovi u kostima, sklonost krvarenju, infekcije (15).

Kronična mijeloična leukemija s obzirom na spol, češće se javlja kod muškaraca starije dobi s medijanom od 65 godina. Dokazana je i povezanost izloženosti



ionizirajućem zračenju s pojavom ove bolesti na temelju 50 puta veće incidencije kronične mijeloična leukemije kod preživjelih od nuklearnog bombardiranja Hirošime i Nagasakija (22).

#### 1.1.2.2. *Dijagnostika kronične mijeloične leukemije*

Sumnja na KML postavi se u trenutku kad krvna slika pokaže povećan rast leukocita i to granulocitne loze, uz „skretanje u lijevo“ odnosno pojavu nezrelijih oblika mijeloidne loze (promijelociti, metamijelociti, ponekad u malom postotku i blasti) uz često bazofiliju. Izvođenjem biopsije i aspiracije koštane srži dobivaju se uzorci koji se upućuju na citološku, patohistološku, citogenetsku i molekularnu analizu. Koštana srž je hipercelularna, uz predominaciju nezrelih oblika granulocitne loze, nerijetko uz bazofiliju, a alkalna fosfataza u leukocitima je karakteristično snižena. Dijagnozu definira prisustvo Philadelphia kromosoma - translokacije t(9:22) u konvencionalnom kariogramu, potom potvrđeno FISH metodom, kao i molekularnim pretragama (PCR) (29).

Mnogi pacijenti imaju i složene kromosomske abnormalnosti zbog čega se Philadelphia kromosom ne može otkriti. Oni spadaju u skupinu takozvane Ph-negativne kronične mijeloične leukemije. Može se klasificirati i nediferencirani mijelodisplastični/mijeloproliferativni poremećaj kod kojeg se klinička slika razlikuje od kliničke slike KML (26).

#### 1.1.2.3. *Klasificiranje kronične mijeloične leukemije*

Česta podjela KML je u tri faze koje se temelje prema kliničkim karakteristikama i nalazu krvi. Kronična mijeloična leukemija uglavnom počinje u kroničnoj fazi, a nakon toga napreduje u ubranu fazu i na kraju u blastnu krizu. Blastna kriza posljednja je faza kronične mijeloična leukemije i klinički se ponaša jednako kao akutna leukemija koja u tom slučaju može biti mijeloična ili limfocitna, rijetko bifenotipska.

Vrijeme početka uzimanja terapije s obzirom na nastanak bolesti, ima iznimni utjecaj na rezultat liječenja. Stjecanjem novih kromosomskih abnormalnosti postiže se progresija bolesti pa se tako u akceleratornoj fazi nerijetko pronađu dodatne citogenetske abnormalnosti u konvencionalnom kariogramu, što najčešće označava bržu progresiju i

lošiju prognozu. Prilikom dijagnosticiranja bolesti, neki pacijenti već mogu biti u ubrzoj fazi ili blastnoj krizi (30).

"Otpribliže 85% bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom je u kroničnoj fazi u vrijeme postavljanja dijagnoze" (30). Takvi bolesnici ili nemaju nikakvih simptoma ili se pojave nekarakteristični simptomi poput boli, umora ili nadutosti. Trajanje kronične faze ovisi o tome kada je bolest dijagnosticirana kao i o terapiji koja se koristi. U slučaju da se ne liječi, bolest vrlo brzo prelazi u slijedeću fazu (30).

Kriteriji svrstavanja u određenu fazu KML-a nisu u potpunosti određeni. "Kriteriji Svjetske zdravstvene organizacije su možda najšire korišteni i definiraju ubrzanu fazu po prisutnosti  $\geq 1$  od sljedećih hematoloških/citogenetskih kriterija ili privremenih kriterija koji se odnose na odgovor na terapiju inhibitorima tirozin kinaze (eng. *tyrosine kinase inhibitor* - TKI)" (31):

- Hematološki/citogenetski kriteriji
  - Trajni ili povećani visoki broj bijelih krvnih stanica ( $> 10 \times 10^9/L$ ), koji ne reagiraju na terapiju
  - Trajna ili rastuća splenomegalija, ne reagira na terapiju
  - Perzistentna trombocitoza ( $> 1000 \times 10^9/L$ ), ne reagira na terapiju
  - Perzistentna trombocitopenija ( $< 100 \times 10^9/L$ ), koja nije povezana s terapijom
  - $\geq 20\%$  bazofila u perifernoj krvi
  - 10-19% blasta u perifernoj krvi i/ili koštanoj srži
  - Dodatne klonske kromosomske abnormalnosti u Philadelphia (Ph) kromosomskim pozitivnim (Ph+) stanicama pri postavljanju dijagnoze, uključujući takozvane velike abnormalnosti (drugi Ph kromosom, trisomija 8, izokromosom 17q, trisomija 19), složeni kariotip i abnormalnosti 3q. 2
  - Svaka nova klonska kromosomska abnormalnost u Ph+ stanicama koja se pojavi tijekom terapije
- Privremeni odgovor na kriterije TKI
  - Hematološka rezistencija (ili nepostizanje potpunog hematološkog odgovora d) na prvi TKI

- Bilo koje hematološke, citogenetske ili molekularne indikacije rezistencije na dva uzastopna TKI-a
- Pojava dvije ili više mutacija u fuzijskom genu BCR-ABL1 tijekom terapije TKI.

U slučaju da nešto od gore navedenog vrijedi za oboljelu osobu, potvrđuje se da se ta osoba nalazi u ubrzanoj fazi bolesti. Ta faza ukazuje na napredak bolesti i vrlo brzo moguć prijelaz na blastnu krizu. Farmakološko liječenje postaje manje učinkovita metoda u uznapredovalim stadijima bolesti. (12)

Blastna kriza posljednja je faza kronične mijeloične leukemije i ponaša se identično kao akutna leukemija. Brzo napreduje i ima kratko vrijeme preživljavanja. "Blastna kriza se dijagnosticira ako je bilo što od sljedećeg prisutno u bolesnika s kroničnom mijeloičnom leukemijom" (26):

- Više od 20% blasta u krvi ili koštanoj srži
- Prisutnost ekstramedularne proliferacije blasta.

#### 1.1.2.4. *Liječenje kronične mijeloične leukemije*

Kronična se mijeloična leukemija liječi tirozin-kinaznim inhibitorima odnosno u nekim slučajevima akcelerantne faze te u slučaju blastne krize liječi se i alogenom transplantacijom matičnih stanica koštane srži. Za suzbijanje leukocitoze tijekom ranog liječenja može se primijeniti mijelosupresivna ili leukaferezna terapija transplantacijom koštane srži, odnosno alogenom transplantacijom matičnih stanica što ujedno pretstavlja osnovni izbor liječenja ove vrste bolesti. Osim navedenog, postoje i ostale mogućnosti liječenja (32).

Zbog toga što najčešće obolijeva starija populacija, ova se bolest rijetko javlja u trudnica. U slučaju pojave ove bolesti, trudnica se liječi interferonom-alfa hormonima, što je sigurno i za nju i za plod (20).

"U prošlosti su se antimetaboliti (na primjer citarabin, hidroksiurea), alkilirajuća sredstva, interferon alfa 2b i steroidi koristili za liječenje kronične mijeloične leukemije u kroničnoj fazi, ali su od 2000.-ih godina zamijenjeni inhibitorima Bcr-Abl tirozin-kinaze, lijekovima koji specifično ciljaju BCR-ABL, konstitutivno aktivirani fuzijski protein tirozin kinaze uzrokovan translokacijom Philadelphia kromosoma" (33). Bez obzira što se koriste inhibitori tirozin kinaze, ponekad se i hidroksiureja koristi za

suzbijanje velikog broja leukocita (pogotovo dok još nemamo potvrdu dijagnoze na temelju dokazane t(9:22) FISH-em ili PCR-om ili dok se čeka lijek. Citotoksični antineoplastici koriste se uglavnom u blastnoj fazi, uz TKI. Inhibitor tirozin kinaze ponekad se i hidroksiurea još uvijek koristi za suzbijanje visokog broja leukocita. Zbog nedostatka leukemogenih učinaka te potencijlno sekundarnih hematoloških maligniteta, poželjan može biti mijelosupresivni agens. IRIS, međunarodna studija uspoređivala je kombinaciju interferon/citarabin i prvi od ovih novih lijekova imatinib. Uz dugotrajno praćenje, pokazala je jasnu superiornost inhibicije ciljane tirozin-kinazom u odnosu na tretmane koji već postoje (33).

Imatinib ili drugim imenom Glivec, bio je jedan od prvih lijekova nove klase. Postoje dokazi da imatinib djeluje na način da vrši inhibiciju napredovanja KML s ciljem da se postigne normalan broj zrelih bijelih krvnih stanica. Obvezno je kontinuirano liječenje jer je moguće da neke od leukemijskih stanica perzistiraju. Zbog pojave lijeka imatiniba, liječenje KML-a postalo je uspješno (34).

Poslije su se razvili i novi lijekovi s obzirom na mogućnost nastanka rezistencije na imatinib te radi povećanja osjetljivosti na TK inhibitore. Takav je dasatinib, lijek koji onkogene proteine, a pogotovo BCR-ABL proteine. Odobren je za liječenje kronične mijeloidne leukemije kod ljudi koji su bili otporni na imatinib. Zbog istog razloga, odobren je i TK inhibitor. Nilotinib i dasatinib također su odobreni za "prvolinijsku" terapiju, što znači da se ti lijekovi mogu koristiti za liječenje novodijagnosticirane kronične mijeloidne leukemije. Radotinib se pridružio klasi novih sredstava koji imaju zadaću inhibirati BCR-ABL protein te je stoga odobren u Južnoj Koreji za osobe otporne na imatinib. Bosutinib je dobio odobrenje američke FDA i Europske agencije za lijekove za liječenje odraslih osoba s rezistencijom na prethodnu terapiju. Asciminib (Scemblix) je odobren za korištenje u zdravstvenim ustanovama u Sjedinjenim Državama (34).

"Prije nego se pojavio inhibitor tirozin kinaze, bolesnici oboljeli od kronične mijeloidne leukemije, živjeli bi u prosjeku oko 3-5 godina od trenutka postavljanja dijagnoze" (26). Nakon korištenja inhibitora tirozin kinaze, stopa preživljavanja je doživjela porast (26).

## **2. CILJ**

Cilj provedenog istraživanja je utvrđivanje povezanosti prisutnosti poteškoća i kvalitete života pacijenata s kroničnom leukemijom s obzirom na njihov spol, bračni status i starosnu dob.

Prilikom istraživanja postavljene su tri hipoteze. Prva hipoteza (H1) pretpostavlja da postoji statistički značajna razlika u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života s obzirom na spol pacijenata. Druga postavljena hipoteza (H2) pretpostavlja da postoji statistički značajna razlika u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života s obzirom na bračni status. Posljednja, treća hipoteza (H3) pretpostavlja da postoji statistički značajna povezanost u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života sa starosnom dobi.

### **3. IZVOR PODATAKA I METODE**

Za potrebe istraživanja proveden je anketni upitnik među 44 pacijenta koji su članovi Udruge leukemije i limfoma u Splitu u razdoblju od 15.06.2021. do 14.08.2021. godine. Prije rješavanja upitnika, sudionici su dobili obavijest da je on anonimna te da će rezultati provedenog istraživanja biti iskorišteni isključivo za izradu završnog rada studentice Sveučilišnog odjela zdravstvenih studija.

Upitnik je strukturiran na principu zaokruživanja u kojem na svako subjektivno pitanje sudionik zaokružuje broj koji se na njega najviše odnosi (1-UOPĆE NE, 2-RIJETKO, 3-ČESTO, 4-GOTOVO UVIJEK).

U radu se koriste metode grafičkog i tabelarnog prikazivanja kojima se prezentira struktura odgovora na anketna pitanja. Struktura se prezentira apsolutnim vrijednostima (brojevima) i postotnim frekvencijama.

Numeričke vrijednosti se prezentiraju upotrebom aritmetičke sredine kao srednje vrijednosti i standardne devijacije kao pokazatelja odstupanja oko srednjih vrijednosti, dok se u slučaju neispunjenja uvjeta normalnosti razdiobe koristi medijan kao srednja vrijednost, te interkvartilni raspon.

Normalnost razdiobe prethodno je ispitana Kolmogorov- Smirnov testom. Hipoteze se ispituju T-testom, ANOVA testom, te Pearsonovom korelacijom. Analiza je rađena u statističkom softveru STATISTICA 12.

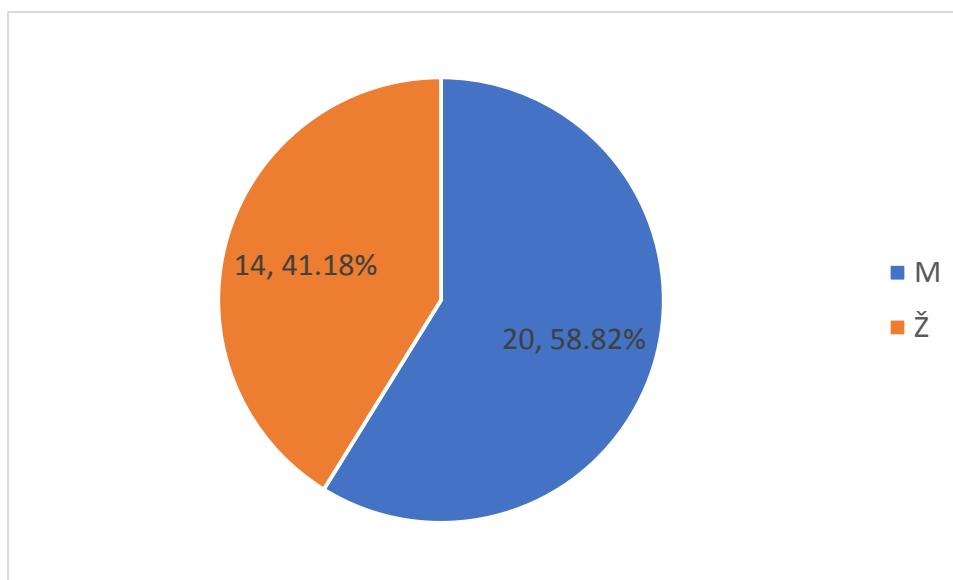
## 4. REZULTATI ISTRAŽIVANJA

Tablica 1. Struktura uzorka obzirom na spol ispitanika

<i>Spol</i> ( <i>n</i> =34)	<i>N</i>	<i>%</i>	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>M</i>	20	58,82	1,06	0,303
<i>Ž</i>	14	41,18		

Izvor: Izrada autora

Za 1,43 puta je više pacijenata ( $n=20$ ; 58,82%) u odnosu na pacijentice ( $n=14$ ; 41,18%). Ispitivanjem nije utvrđena razlika u zastupljenosti pacijenata obzirom na spol ( $\chi^2=1,06$ ;  $p=0,303$ ).



Slika 2. Struktura uzorka obzirom na spol ispitanika

Izvor: Izrada autora

Središnja vrijednost dobi pacijenata je 72 godine, odnosno polovica pacijenata ima 72 godine ili manje, dok polovica ima 72 godine ili više. Interkvartilni raspon se kreće od 61 do 77 godina.

Tablica 2. Struktura uzorka obzirom na dob ispitanika

<i>n</i> =41	<i>n</i>	<i>Medijan</i>	<i>IQR</i>	<i>Prosjek</i>	<i>Std.Dev.</i>
<i>Dob</i>	41	72,00	(61,00-77,00)	69,39	10,76

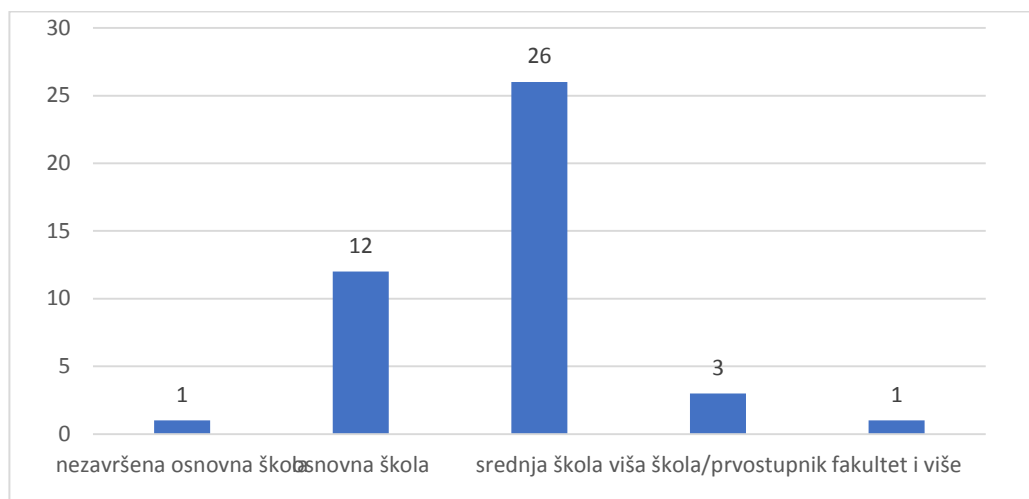
Izvor: Izrada autora

U uzorku su najzastupljeniji pacijent koji imaju završenu srednju školu (n=26; 60,47%). Ispitivanjem je utvrđena razlika u zastupljenosti pacijenata obzirom na razinu obrazovanja ( $\chi^2=53,63; p<0,001$ ).

Tablica 3. Struktura uzorka obzirom na razinu obrazovanja

<b>Razina obrazovanja (n=43)</b>	<b>n</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
nezavršena osnovna škola	1	2,33	53,63	<0,001
osnovna škola	12	27,91		
srednja škola	26	60,47		
viša škola/prvostupnik	3	6,98		
fakultet i više	1	2,33		

Izvor: Izrada autora



Slika 3. Struktura uzorka obzirom na razinu obrazovanja

Izvor: Izrada autora

U uzorku je zastupljen najveći broj pacijenata koji su umirovljenici (n=32; 74,42%), odnosno za 8,00 puta je više umirovljenika u odnosu na pacijente koji su nezaposleni i koji su u uzorku najmanje zastupljeni (n=4; 9,30%). Ispitivanjem je utvrđena razlika u zastupljenosti pacijenata obzirom na radni status ( $\chi^2=32,98; p<0,001$ ).

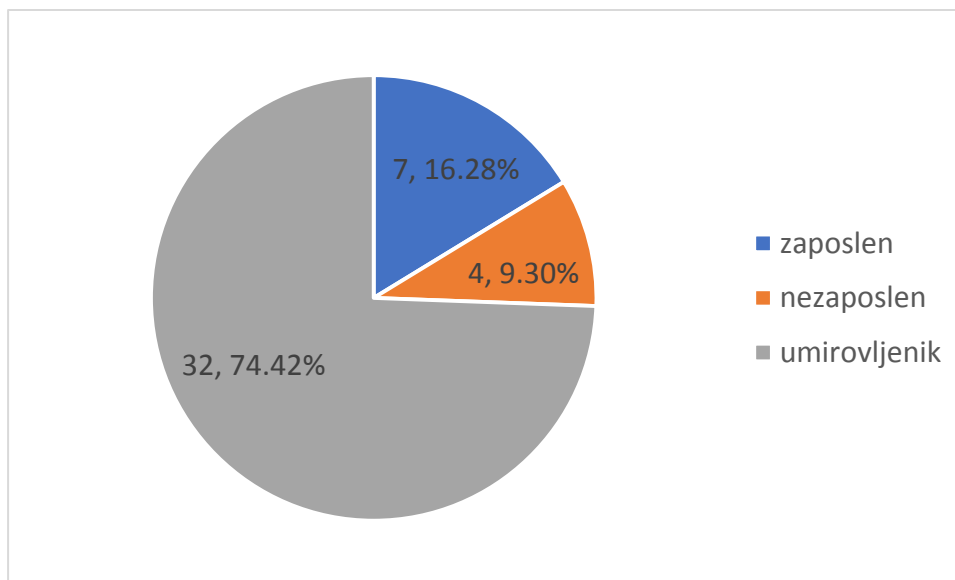
Tablica 4. Struktura uzorka obzirom na radni status

<b>Radni status</b>	<b>N</b>	<b>%</b>	<b><math>\chi^2</math></b>	<b>p</b>
<i>(n=43)</i>				



<i>zaposlen</i>	7	16,28	32,98	<0,001
<i>nezaposlen</i>	4	9,30		
<i>umirovljenik</i>	32	74,42		

Izvor: Izrada autora



Slika 4. Struktura uzorka obzirom na radni status

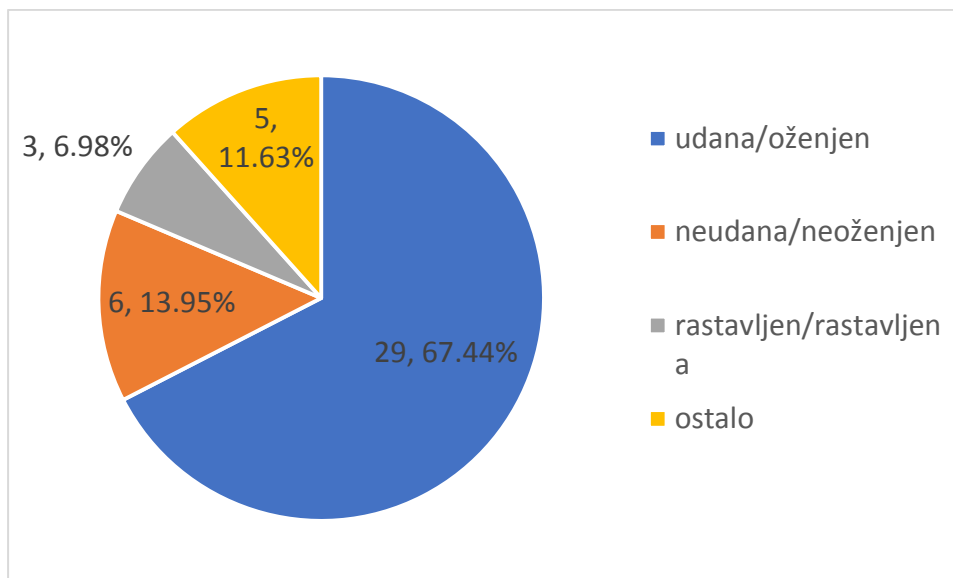
Izvor: Izrada autora

Za 9,67 puta je više pacijenata koji su udani/oženjeni ( $n=29$ ; 67,44%) u odnosu na pacijente koji su rastavljeni ( $n=3$ ; 6,98%). Ispitivanjem je utvrđeno postojanje razlike u zastupljenosti pacijenata obzirom na bračni status ( $\chi^2=41,74$ ;  $p<0,001$ ).

Tablica 5. Struktura uzorka obzirom na bračni status

Bračni status ( $n=43$ )	<i>n</i>	%	$\chi^2$	<i>p</i>
<i>udana/oženjen</i>	29	67,44	41,74	<0,001
<i>neudana/neoženjen</i>	6	13,95		
<i>rastavljen/rastavljena</i>	3	6,98		
<i>Ostalo</i>	5	11,63		

Izvor: Izrada autora



Slika 5. Struktura uzorka obzirom na bračni status

Izvor: Izrada autora

Ispitanici su iskazivali učestalost pojave određenih događaja vezanih za poteškoće u obavljanju svakodnevnih aktivnosti vrijednostima od 1 do 4, gdje su vrijednosti označavale sljedeće: 1 – uopće ne, 2 – rijetko, 3 – često, 4 – gotovo uvijek.

Tablica 6. Opće poteškoće

	<i>n</i>	<i>Medija</i> <i>n</i>	<i>IQR</i>	<i>Prosje</i> <i>k</i>	<i>SD</i>
<i>Imate li bilo kakvih poteškoća za vrijeme napornih aktivnosti poput nošenja teške torbe nakon kupovine ili teškog kovčega</i>	4	2,50	(2,00-3,00)	2,48	1,02
<i>Osjećate li bilo koje poteškoće prilikom duge šetnje</i>	4	2,00	(2,00-3,00)	2,30	0,90
<i>Osjećate li bilo koje poteškoće prilikom kratke šetnje izvan kuće</i>	4	1,50	(1,00-2,00)	1,65	0,77
<i>Morate li ostati u krevetu ili stolici tijekom dana</i>	4	2,00	(1,00-3,00)	1,98	1,06
<i>Trebate li nečiju pomoć kad se hranite, oblačite, perete ili obavljate nuždu</i>	4	1,00	(1,00-1,00)	1,23	0,57
<i>Opće Poteškoće</i>	4			1,94	0,68

Izvor: Izrada autora

Prosječna razina prisutnosti općih poteškoća je 1,94 (rijetko) sa prosječnim odstupanjem od aritmetičke sredine 0,68. Najčešće poteškoće su prisutne za vrijeme

napornih aktivnosti poput nošenja teške torbe nakon kupovine ili teškog kovčega gdje je utvrđena srednja razina učestalosti poteškoća 2,50 (ponekad), dok su poteškoće najrjeđe utvrđene kod se hranjenja, oblačenja, pranja ili obavljanja nužde gdje je utvrđena srednja vrijednost 1 (uopće ne).

Tablica 7. Poteškoće tijekom tjedna prije ispitivanja

	<i>n</i>	<i>Medijan</i>	<i>IQR</i>	<i>Prosjek</i>	<i>SD</i>
<i>Jeste li bili ograničeni u obavljanju vašeg posla ili drugih dnevnih aktivnosti</i>	43	2,00	(1,00-2,00)	1,84	0,81
<i>Jeste li bili ograničeni u bavljenju Vašim hobijima ili drugim slobodnim aktivnostima</i>	42	1,50	(1,00-2,00)	1,74	0,86
<i>Jeste li gubili dah</i>	43	2,00	(1,00-2,00)	1,79	0,91
<i>Jeste li imali bolove</i>	42	2,00	(1,00-2,00)	1,79	0,78
<i>Jeste li trebali odmor</i>	43	2,00	(2,00-3,00)	2,42	0,76
<i>Jeste li imali teškoća sa spavanjem</i>	44	1,50	(1,00-2,50)	1,82	0,97
<i>Jeste li se osjećali slabo</i>	44	2,00	(1,00-2,00)	1,91	0,88
<i>Jeste li izgubili apetit</i>	44	1,00	(1,00-2,00)	1,52	0,93
<i>Jeste li osjećali mučninu</i>	43	1,00	(1,00-2,00)	1,47	0,77
<i>Jeste li povraćali</i>	43	1,00	(1,00-1,00)	1,16	0,43
<i>Jeste li imali zatvor</i>	44	1,00	(1,00-1,00)	1,34	0,68
<i>Jeste li imali proljev</i>	44	1,00	(1,00-2,00)	1,43	0,76
<i>Jeste li bili umorni</i>	44	2,00	(2,00-3,00)	2,30	0,90
<i>Jeli bol utjecala na Vaše svakodnevne aktivnosti</i>	44	2,00	(1,00-2,00)	1,84	0,91
<i>Jeste li imali smetnje prilikom koncentracije, npr. Čitanje novina ili gledanja televizije</i>	43	1,00	(1,00-2,00)	1,49	0,83
<i>Jeste li osjećali napetost</i>	42	2,00	(1,00-2,00)	1,93	0,81
<i>Jeste li bili zabrinuti</i>	42	2,00	(1,00-3,00)	2,02	0,90
<i>Jeste li se osjećali razdražljivom/im</i>	43	2,00	(1,00-2,00)	1,81	0,73
<i>Jeste li se osjećali depresivno</i>	42	2,00	(1,00-2,00)	1,76	0,85
<i>Jeste li imali teškoća sa pamćenjem</i>	42	1,00	(1,00-2,00)	1,67	0,82
<i>Jesu li Vaše fizičko stanje ili liječenje ometali Vaš obiteljski život</i>	42	1,00	(1,00-2,00)	1,67	0,79
<i>Jesu li Vaše fizičko stanje ili liječenje ometali društvene aktivnosti</i>	43	2,00	(1,00-3,00)	2,02	0,89
<i>Jesu li Vam Vaše fizičko stanje ili liječenje prouzročili novčane</i>	42	1,00	(1,00-2,00)	1,71	0,94

<i>neprilike</i>			
<i>Poteškoće tijekom</i>			
<i>Prošlog tjedna</i>	44	1,75	0,53

Izvor: Izrada autora

Srednja vrijednost učestalosti promatranih poteškoća prije ispitivanja je 1,75 (rijetko). Najčešće su poteškoće utvrđene kod potrebe za odmorom (Me=2 (rijetko); IQR=2,00-3,00), dok su najrjeđe utvrđene kod povraćanja gdje je utvrđena srednja učestalost povraćanja 1 (uopće ne) sa interkvartilnim rasponom koji ne odstupa od 1 (uopće ne).

Tablica 8. Ukupna razina zdravstvenog stanja i kvalitete života

	<i>n</i>	<i>Prosjek</i>	<i>SD</i>
<i>Opće zdravstveno stanje tijekom prošlog tjedna (1= vrlo slabo – 7= odlično)</i>	42	4,33	1,24
<i>Ocjena kvalitete života (1= vrlo slabo – 7= odlično)</i>	42	4,57	1,23
<i>Ukupna ocjena zdravstvenog stanja i kvalitete života</i>	42	4,45	1,18

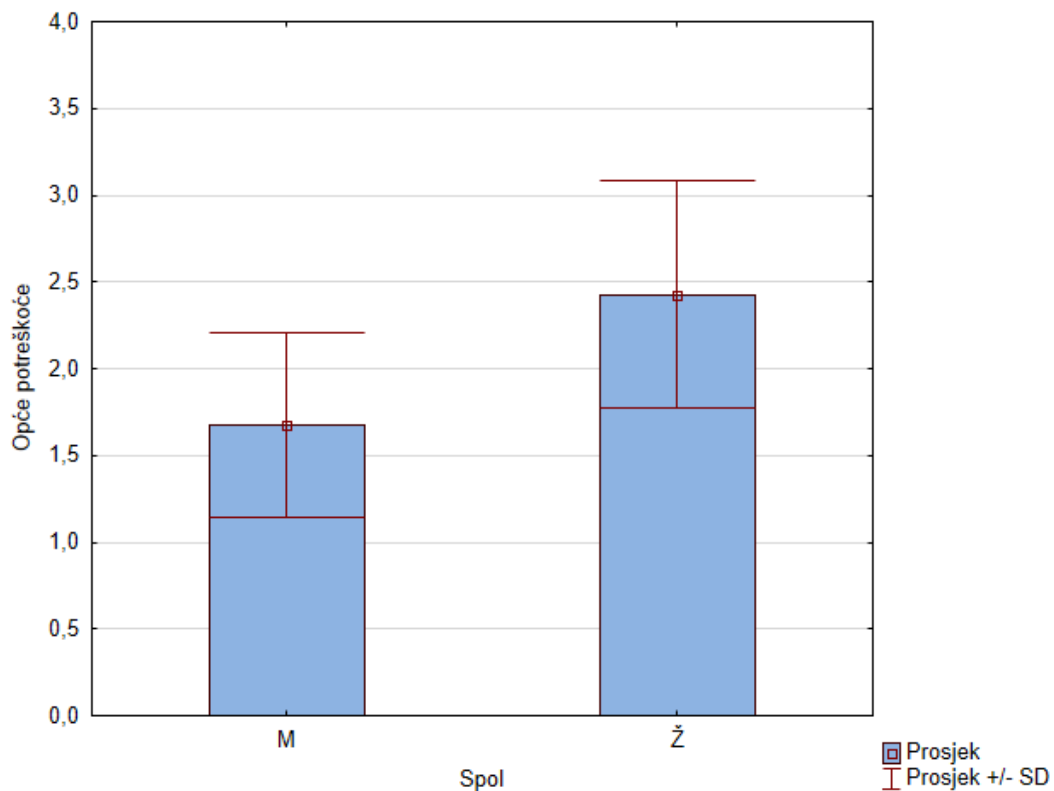
Izvor: Izrada autora

Ukupna razina zdravstvenog stanja i kvalitete života je 4,45 sa prosječnim odstupanjem od aritmetičke sredine 1,18. Veća je razina ocjene kvalitete života (prosjek=4,57; SD=1,23) u odnosu na ocjenu općeg zdravstvenog stanja (prosjek=4,33; SD=1,24).

Opća prisutnost poteškoća je za 0,75 bodova veća kod ispitanih pacijentica u odnosu na ispitane pacijente, te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $t=3,69$ ;  $p<0,001$ ).

### **H1: Postoji statistički značajna razlika u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života s obzirom na spol pacijenata**

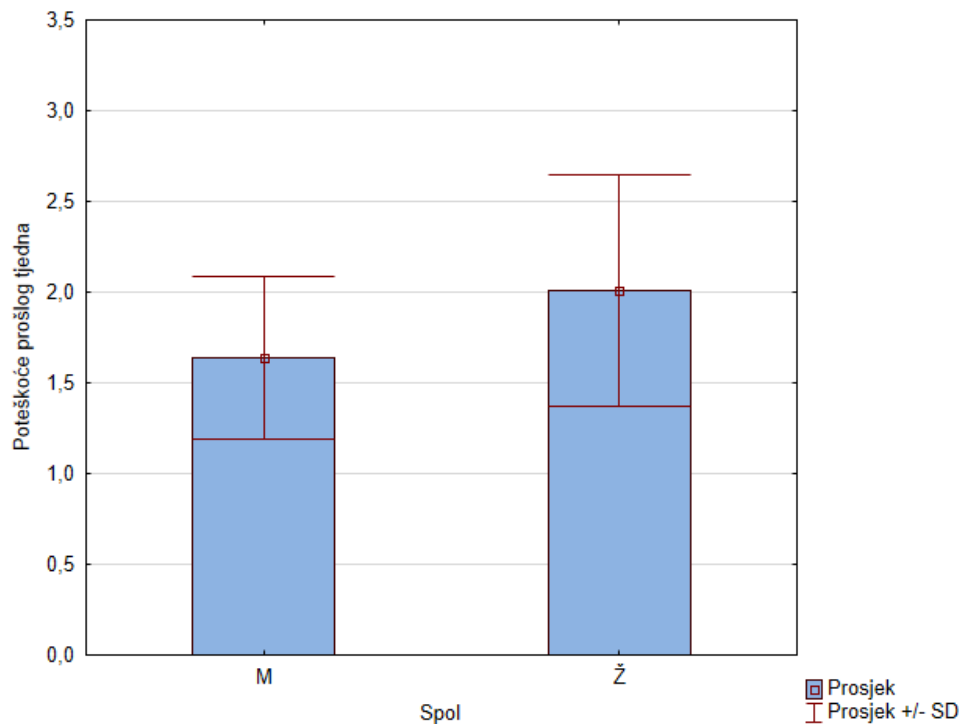
Opća prisutnost poteškoća je za 0,75 bodova veća kod ispitanih pacijentica u odnosu na ispitane pacijente, te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $t=3,69$ ;  $p<0,001$ ).



Slika 6. Opće poteškoće

Izvor: Izrada autora

Prisutnost poteškoća u tjednu prije ispitivanja je za 0,37 bodova kod ispitanih pacijentica u odnosu na ispitane pacijente, te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $=2,00$ ;  $p<0,027$ ).



Slika 7. Poteškoće u tjednu prije ispitivanja

Izvor: Izrada autora

Tablica 9. Teškoće s obzirom na spol

	<i>Muški</i>		<i>Ženski</i>		<i>T</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
	Prosjeak	SD	Prosjeak	SD			
<i>Opće poteškoće</i>	1,68	0,53	2,43	0,66	3,69	32	<0,001
<i>Poteškoće prošlog tjedna</i>	1,64	0,45	2,01	0,64	2,00	32	0,027

Izvor: Izrada autora

Opće zdravstveno stanje su ispitani pacijenti ocijenili sa vrijednosti 0,25 bodova većoj u odnosu na ispitane pacijentice, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $t=0,58$ ;  $p=0,284$ ).

Kvaliteta života tijekom prošlog tjedna je za 0,29 bodova veća kod ispitanih pacijenata u odnosu na ispitane pacijentice, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $t=0,66$ ;  $p=0,256$ ).

Ukupna ocjena zdravstvenog stanja kod ispitanih pacijenata je za 0,27 bodova veća u odnosu na ukupnu ocjenu zdravstvenog stanja kod ispitanih pacijentica, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $t=0,65$ ;  $p=0,260$ ).

Tablica 10. Zdravstveno stanje i kvaliteta života s obzirom na spol

	<i>Muški</i>		<i>Ženski</i>		<i>T</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
	Prosjek	SD	Prosjek	SD			
<i>Opće zdravstveno stanje tijekom prošlog tjedna</i>	4,40	0,75	4,15	1,68	0,58	31	0,284
<i>Kvaliteta života tijekom prošlog tjedna</i>	4,60	0,88	4,31	1,65	0,66	31	0,256
<i>Ukupna ocjena zdravstvenog stanja i kvalitete života</i>	4,50	0,78	4,23	1,59	0,65	31	0,260

Izvor: Izrada autora

Nakon provedenog ispitivanja donosi se zaključak da se hipoteza H1 kojom se pretpostavlja da postoji statistički značajna razlika u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života s obzirom na spol pacijenata prihvaća kao istinita za prisutnost poteškoća.

## **H2: Postoji statistički značajna razlika u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života s obzirom na bračni status**

Ispitanici prema bračnom statusu su podijeljeni u dvije skupine, i to skupinu oženjenih/udanih, te skupinu neudanih/neoženjenih i rastavljenih koji su pribrojeni u skupinu samaca.

Srednja razina prisutnosti općih poteškoća kod ispitanika koji žive u suživotu je za 0,08 bodova veća u odnosu na ispitanike samce, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $t=0,36$ ;  $p=0,360$ ).

Poteškoće u tjednu prije ispitivanja su bile učestalije kod ispitanih samaca za 0,08 bodova u odnosu na ispitanike koji žive u suživotu, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike.

Tablica 11. Poteškoće s obzirom na bračni status

	<i>Suživot</i>		<i>Samac</i>		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
	Prosjek	SD	Prosjek	SD			
<i>Opće poteškoće</i>	1,96	0,71	1,88	0,65	0,36	42	0,360
<i>Poteškoće prošlog tjedna</i>	1,73	0,53	1,81	0,54	0,49	42	0,312

Izvor: Izrada autora

Opće zdravstveno stanje je za 0,52 boda veće utvrđeno kod ispitanika koji žive u suživotu u odnosu na samce, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $t=1,31$ ;  $p=0,099$ ).

Kvaliteta života tijekom tjedna prije ispitivanja je za 0,58 bodova veća kod ispitanika koji žive u suživotu u odnosu na samce, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $t=1,48$ ;  $p=0,074$ ).

Ukupna ocjena zdravstvenog stanja je za 0,55 bodova veća kod ispitanika koji žive u suživotu u odnosu na samce, dok ispitivanjem nije utvrđena prisutnost statistički značajne razlike ( $t=1,46$ ;  $p=0,076$ ).

Tablica 12. Opće zdravstveno stanje i kvaliteta života s obzirom na bračni status

	<i>Suživot</i>		<i>Samac</i>		<i>t</i>	<i>df</i>	<i>p</i>
	Prosjek	SD	Prosjek	SD			
<i>Opće zdravstveno stanje tijekom prošlog tjedna</i>	4,52	1,19	4,00	1,31	1,31	40	0,099
<i>Kvaliteta života tijekom prošlog tjedna</i>	4,78	1,22	4,20	1,21	1,48	40	0,074
<i>Ukupna ocjena zdravstvenog stanja i kvalitete života</i>	4,65	1,16	4,10	1,18	1,46	40	0,076

Izvor: Izrada autora

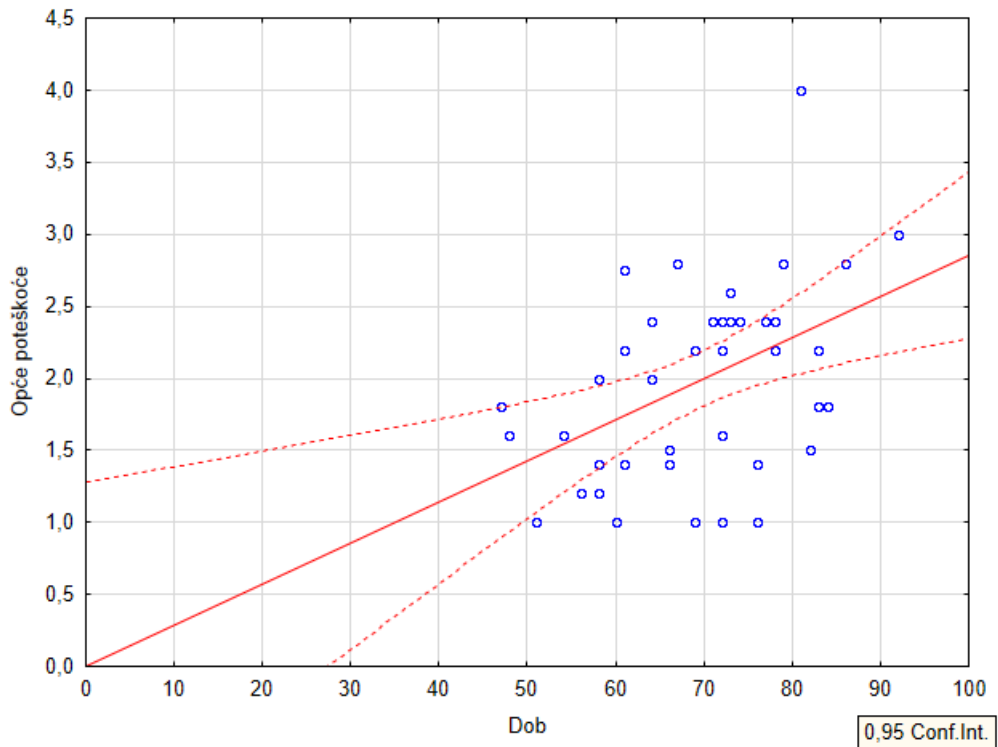
Nakon provedenog ispitivanja donosi se zaključak da se hipoteza H2. kojom se pretpostavlja da postoji statistički značajna razlika u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života s obzirom na bračni status odbacuje kao neistinita.

### **H3: Postoji statistički značajna povezanost u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života sa starosnom dobi**

Hipotezom se pretpostavlja da će pacijenti starije životne dobi imati učestalije poteškoće, dok će kvaliteta života opadati.

Nakon provedenog ispitivanja utvrđena je prisutnost pozitivne i statistički značajne povezanosti između učestalosti općih poteškoća i starosne dobi, odnosno osobe starije životne dobi bilježe učestalije opće poteškoće ( $r=0,46$ ;  $p=0,002$ ).

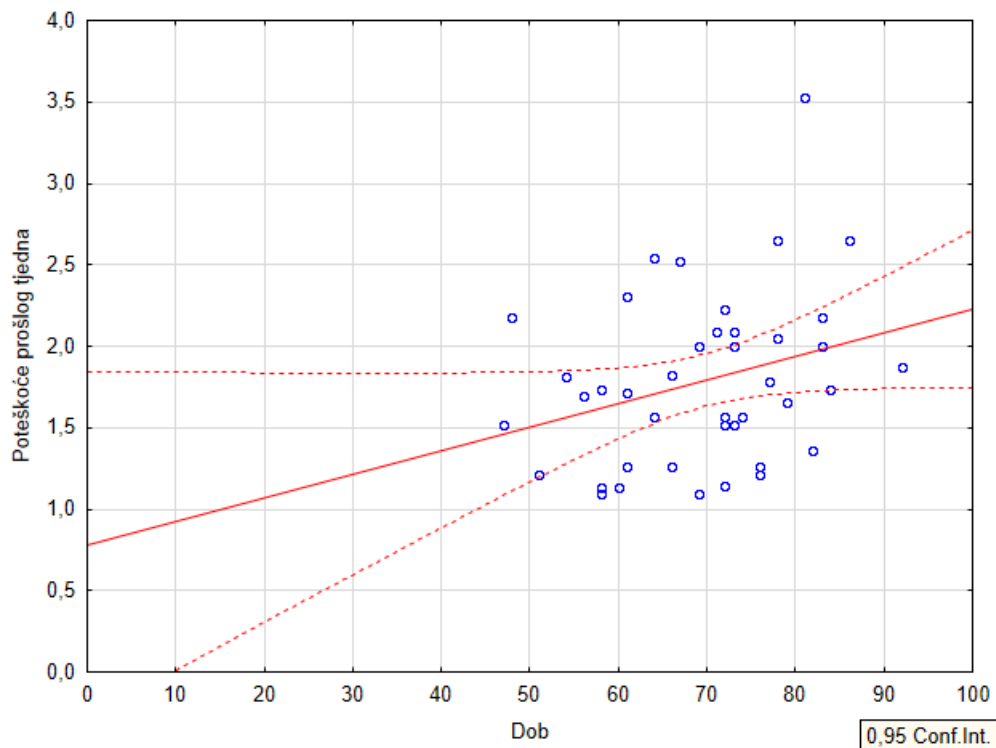




Slika 8. Prisutnost općih poteškoća

Izvor: Izrada autora

Prisutnost poteškoća tijekom tjedna prije ispitivanja je veća kod ispitanih pacijenata starije životne dobi, te je ispitivanjem utvrđena prisutnost statistički značajne povezanosti ( $r=0,28$ ;  $p=0,040$ ).



Slika 9. Prisutnost poteškoća u tjednu prije ispitivanja

Izvor: Izrada autora

Tablica 13. Korelacija poteškoća i dobi

*N*=39

	Opće poteškoće	Poteškoće prošlog tjedna
<i>Dob</i>	<b>0,46</b>	<b>0,28</b>
	<b>p=0,002</b>	<b>P=0,040</b>

Izvor: Izrada autora

Opće zdravstveno stanje tijekom prošlog tjedna, kvaliteta života tijekom prošlog tjedna i ukupna ocjena zdravstvenog stanja i kvalitete života nisu statistički značajno povezani sa starosnom dobi ( $p > 0,050$ ).

Tablica 14. Korelacija zdravstvenog stanja i kvalitete života sa dobi

*N*=39

	Opće zdravstveno stanje tijekom prošlog tjedna	Kvaliteta života tijekom prošlog tjedna	Ukupna ocjena zdravstvenog stanja i kvalitete života
<i>Dob</i>	-0,21	-0,18	-0,20
	p=0,100	p=0,133	p=0,106

Izvor: Izrada autora

Nakon provedenog ispitivanja donosi se zaključak da se hipoteza H3 kojom se pretpostavlja da postoji statistički značajna povezanost u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života sa starosnom dobi prihvaća kao istinita za prisutnost poteškoća.

## 5. RASPRAVA

Procjena kvalitete života je glavni čimbenik u donošenju odluka za pacijente sa solidnim i hematološkim tumorima. Postoji, međutim, nekoliko pitanja u vezi s valjanošću rezultata dobivenih mjerama kvalitete života, poput velikog broja ljestvica kvalitete života i njihovih međukorelacija. Odabir određenog skupa rezultata postaje težak zadatak jer mnogi rezultati mogu jednako predvidjeti stopu preživljavanja kada se analizira s kliničkim čimbenicima. Također, potrebno je napomenuti da pacijenti s vrlo lošim rezultatima mogu imati produljeno preživljavanje i obrnuto (35).

Ipak, postaje jasno da bi kvaliteta života mogla imati prognostički utjecaj na onkologiju. Zapravo, pojedine studije vezane uz pacijente sa solidnim tumorima pokazale su da su kvaliteta života i kognitivno funkcioniranje statistički značajni prognostički čimbenici za preživljavanje. Međutim, prisutan je i nedostatak podataka za pacijente starije dobi s kroničnom leukemijom (36).

Slično istraživanje provela je studentica diplomskog studija sestrinstva u Osijeku. Istraživala je kvalitetu života bolesnika oboljelih od maligne bolesti koji su se liječili u stacionaru i dnevnoj bolnici na onkologiji KBC-a Osijek. Zajednički cilj oba istraživanja je bio utvrditi povezanost prisutnosti poteškoća i kvalitete života pacijenata s kroničnom leukemijom s obzirom na njihov spol, bračni status i starosnu dob. Prvo se ispitalo da li postoje razlike u kvaliteti života bolesnika s malignom bolesti s obzirom na spol. U tom je radu sudjelovalo 105 ispitanika od kojih su 58 (55,2%) muškog spola, a 47 (44,8%) ženskog spola. Ispitala se kvaliteta tjelesnog zdravlja (Iq (muški spol) = 23, Iq (ženski spol) = 23), društvenog/obiteljskog odnosa (Iq (muški spol) = 24, Iq (ženski spol) = 23), emocionalnog stanja (Iq (muški spol) = 21, Iq (ženski spol) = 20) i funkcionalnog stanja (Iq (muški spol) = 21, Iq (ženski spol) = 20). Prema navedenim podacima, oba istraživanja potvrđuju veću prisutnost poteškoća kod ženskog spola u odnosu na muški spol, no dok kod pacijenata iz Splita statistički značajna razlika postoji, kod pacijenata u Osijeku statistički značajne razlike nema. Sljedeće se ispitivanje odnosilo na utvrđivanje razlike u kvaliteti života bolesnika s malignom bolesti s obzirom na bračni status. Od ukupno 105 ispitanika, udanih/oženjenih je 71 (6,1%), rastavljenih 6 (5,7%) i samaca 28 (27,3%). Ispitala se kvaliteta tjelesnog zdravlja (Iq (udanih(oženjenih) = 23, Iq (rastavljenih) = 26,5, Iq (samaca) = 22,1),

društveno/obiteljskih odnosa (Iq (udanih(oženjenih) = 24, Iq (rastavljenih) = 25, Iq (samaca) = 21), emocionalnog stanja ( Iq (udanih/oženjenih) = 21, Iq (rastavljenih) = 21,5, Iq (samaca) = 20) i funkcionalnog stanja ( Iq (udanih/oženjenih) = 21, Iq (rastavljenih) = 23,5, Iq (samaca) = 21). Prema navedenim podacima, oba istraživanja potvrđuju veću prisutnost poteškoća kod samaca pri čemu nema statistički značajne razlike ni u jednom od ova dva istraživanja. Sljedeće se ispitivanje odnosilo na utvrđivanje da li postoji razlika u kvaliteti života bolesnika s malignim bolestima s obzirom na dob. Srednja je dob ispitanika 62 godine ( Iq = 45-80 godina). Ispitalo se tjelesno zdravlje ( Iq (<50) = 26, Iq (51-60) = 21, Iq (61-70) = 24, Iq (>71) = 24), društveno/obiteljski odnosi ( Iq (<50) = 26, Iq (51-60) = 23, Iq (61-70) = 24, Iq (>71) = 22,2), emocionalnog stanja ( Iq (<50) = 21, Iq (51-60) = 21, Iq (61-70) = 20, Iq (>71) = 20) i funkcionalnog stanja ( Iq (<50) = 22, Iq (51-60) = 20, Iq (61-70) = 21, Iq (>71) = 21). Prema navedenim podacima, oba istraživanja potvrđuju manje zadovoljstvo kvalitetom života u starijoj dobnoj skupini ispitanika. Također, oba istraživanja navode prisutnost statistički značajne razlike.

Iako je kvaliteta života vrlo subjektivan pojam, potrebno je istaknuti ulogu njene vrijednosti kod starijih pacijenata s kroničnom leukemijom pri postavljanju dijagnoze kao prognostičkog čimbenika za ukupno preživljenje i, stoga, kao potencijalnu varijablu koja se može integrirati u proces donošenja odluka o liječenju. Kako bi se ovo područje istraživanja moglo što kvalitetnije znanstveno obraditi, buduća bi se istraživanja trebala usmjeriti na razne čimbenike koji potencijalno stoje u osnovi razine kvalitete života pacijenata s kroničnom leukemijom, kao što su funkcija obitelji, terapijski režim, financijske poteškoće te komorbiditet.

## 6. ZAKLJUČCI

Istraživanjem postavljenih hipoteza, navode se sljedeći zaključci:

1. Nakon provedenog istraživanja autor je donio zaključak da se hipoteza H1 kojom se pretpostavlja da postoji statistički značajna razlika u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života s obzirom na spol pacijenata prihvaća kao istinita za prisutnost poteškoća.
2. Nakon provedenog istraživanja može se zaključiti da se hipoteza H2 kojom se pretpostavlja da postoji statistički značajna razlika u prisutnosti poteškoća i kvaliteti života s obzirom na bračni status odbacuje kao neistinita.
3. Nakon provedenog istraživanja hipoteze H3, utvrđena je prisutnost pozitivne i statistički značajne povezanosti između učestalosti općih poteškoća i starosne dobi, odnosno osobe starije životne dobi bilježe učestalije opće poteškoće te se ova hipoteza prihvaća kao istinita.

## 7. LITERATURA

1. Čukljek S. Zdravstvena njega onkoloških bolesnika. Zagreb: Zdravstveno veleučilište; 2002.
2. Hutter JJ. Childhood Leukemia. *Pediatrics in Review*. 2010; 31(6): 234-241.
3. Stewart BW, Wild CP (Ur.). WCR. 2014. [Internet]. 2014 [pristup: 28.10.2021]. raspoloživo na: [https://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/5839/bc44643f904185d5c8eddb933480b5bc18b21dba.pdf](https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5839/bc44643f904185d5c8eddb933480b5bc18b21dba.pdf).
4. Cordo V, van der Zwet JCG, Cante-Barrett K, Pieters R, Meijerin, JPP. T-cell Acute Lymphoblastic Leukemia: A Roadmap to Targeted Therapies, *BCD*. 2021; 2(1): 19-31.
5. NCI. Cancer Stat Facts: Leukemia. [Internet]. 2021. [pristup: 25.10.2021.] raspoloživo na: <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/leuks.html#incidence-mortality>
6. Baba A, Catoi C. Comparative Oncology. Bucharest: The Publishing House of the Romanian Academy; 2007.
7. Vardiman JW i sur. The 2008 revision of the World Health Organization (WHO) classification of myeloid neoplasms and acute leukemia: rationale and important changes. *Blood*. 2009; 114(5): 937-951.
8. Boelens J, Lust S, Vanhoecke B, Offner F. Chronic lymphocytic leukaemia. *AR*. 2009; 29(2): 605-615.
9. Hallek M, Shanafelt TD, Eichhorst B. Chronic lymphocytic leukaemia. *Lancet*. 2018; 391(10129): 1524-1537.
10. Kipps TJ, Stevenson FK, Wu CJ, Croce CM, Packham G, Wierda WG, O'Brien S, Gribben J, Rai K. Chronic lymphocytic leukaemia, HHS [Internet]. 2017. [pristup: 2.11.2021.] raspoloživo na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5336551/>
11. Vrhovac B, Jakšić B, Reiner Ž, Vucelić B. Interna medicina. Zagreb: Naklada Ljevak; 2008.
12. Hallek M. Chronic lymphocytic leukemia: 2017 update on diagnosis, risk stratification, and treatment, *AJH*. 2017; 92(9): 946-965.

13. Šamija M i sur. Onkologija. Zagreb: Medicinska naklada; 2000.
14. Rai KR, Jain P. Chronic lymphocytic leukemia (CLL)—Then and now, *AJH* 2015; 91(3): 330-340.
15. Jaffe ES. Diagnosis and classification of lymphoma: Impact of technical advances, *HHS*. 2019; 56(1): 30-36.
16. Swerdlow SH. WHO classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon: IARC; 2017.
17. Sava GP, Speedy HE, Houlston RS. Candidate gene association studies and risk of chronic lymphocytic leukemia: a systematic review and meta-analysis, *LLS*. 2013; 55(1): 160-167.
18. Soni P, Aggarwal N, Rai A, Kumar V, Kamholz S, Taek Y, Yizhak K. Chronic Lymphocytic Leukemia: A Rare Cause of Pathological Fracture of the Femur. *HIC* [Internet]. 2017. [pristup: 26.10.2021.] raspoloživo na: <https://journals.sagepub.com/doi/10.1177/2324709617735135>
19. Bain BJ. *Blood Cells: A Practical Guide*. Malden: Blackwell Publishing; 2006.
20. Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Larry Jameson J, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New Jersey: McGraw Hill; 2015.
21. Lecturio. Hairy Cell Leukemia. [Internet]. 2021. [pristup: 3.11.2021.] raspoloživo na: <https://www.lecturio.com/concepts/hairy-cell-leukemia/>
22. Kaushansky K, Lichtman M, Beutler E, Kipps T, Prchal J, Seligsohn U. *Williams Hematology*. New Jersey: McGraw-Hill; 2010.
23. Ondrisova L, Mraz M. Genetic and Non-Genetic Mechanisms of Resistance to BCR Signaling Inhibitors in B Cell Malignancies. *Frontiers in Oncology*. [Internet]. 2020. raspoloživo na: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fonc.2020.591577/full>
24. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Reviews*. 2008; 22(5): 247–259.
25. Bosch F, Dalla-Favera R. Chronic lymphocytic leukaemia: from genetics to treatment. *Clinical Oncology*. 2019; 16(11): 684–701.
26. Besa EC, Grethlein SJ. Chronic Myelogenous Leukemia (CML). [Internet]. 2021. [pristup: 29.10.2021.] raspoloživo na: <https://emedicine.medscape.com/article/199425-overview#showall>



27. Nowell PC. Discovery of the Philadelphia chromosome: a personal perspective. *JCI*. 2007; 117(8): 2033–2035.
28. Hehlmann R, Hochhaus A, Baccarani M. Chronic myeloid leukaemia. *Lancet*. 2007; 370(9584): 342–350.
29. Rowley JD. Genetics. A story of swapped ends. *Science*. 2013; 340(6139): 1412–1413.
30. Faderl S, Talpaz M, Estrov Z, Kantarjian HM. Chronic myelogenous leukemia: biology and therapy. *ACP*. 2009; 131(3): 207–219.
31. Arber DA, Orazi A, Hasserjian R, Thiele J, Borowitz MJ, Le Beau MM. The 2016 revision to the World Health Organization classification of myeloid neoplasms and acute leukemia. *Blood*. 2016; 127(20): 2391–2405.
32. Besa EC, Grethlein SJ. Chronic Myelogenous Leukemia (CML) Treatment & Management. [Internet]. 2021. [pristup: 29.10.2021.] raspoloživo na: <https://emedicine.medscape.com/article/199425-treatment#showall>
33. Shapira T, Pereg D, Lishner M. How I treat acute and chronic leukemia in pregnancy. *Blood Reviews*. 2008; 22(5): 247–259.
34. Gambacorti-Passerini C, Antolini L, Mahon FX, Guilhot F, Deininger M, Fava C. Multicenter independent assessment of outcomes in chronic myeloid leukemia patients treated with imatinib. *NCI*. 2011; 103(7): 553–561.
35. Mauer M.E, Bottomley A, Coens C. (2008). Statistical methodology is crucial in prognostic factor analysis of health-related quality of life. *QOL*. 17(7):1043-1084.
36. Quinten C, Coens C, Mauer M, Comte S, Sprangers M.A, Cleeland C. (2009). Baseline quality of life as a prognostic indicator of survival: a meta-analysis of individual patient data from EORTC clinical trials. *The Lancet Oncology*. 10(9):865–871.
37. Chunfeng W, Jie Y, Jingyi C, Ying W, Ying C.L, Rong H, Yong Wu. (2020). Factors associated with quality of life of adult patients with acute leukemia and their family caregivers in China: a cross-sectional study, *HQLO* (2020)

## 8. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:

Ime: Bruna

Prezime: Kristić

Datum i mjesto rođenja: 07.10.1984., Split

E-mail adresa: brunamarasovic33@gmail.com

### Obrazovanje:

1999. – 2003. Srednja medicinska škola, smjer medicinska sestra/tehničar

2007. – 2015. KBC Split, Klinika za plućne bolesti pulmologija

2015. – 2016. OB Pula, Odjel za anesteziju, reanimatologiju, intenzivnu medicinu i liječenje boli; kao anesteziološki tehničar u operacijskoj sali

2016. Zavod za hematologiju, Klinike za unutarnje bolesti

2018. Sveučilište u Splitu, Sveučilišni odjel zdravstvenih studija, preddiplomski studij Sestrinstvo.

### Posebna znanja i vještine:

Rad na računalu: Korištenje MS Office programa

Strani jezik: Engleski u govornom i pisanom obliku