

Utjecaj anemije na kognitivne sposobnosti onkološko-hematoloških bolesnika

Petranović, Duška

Doctoral thesis / Disertacija

2012

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Medicine / Sveučilište u Rijeci, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:188:902794>

Rights / Prava: [Attribution 4.0 International](#)/[Imenovanje 4.0 međunarodna](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-13**



Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka Library - SVKRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Duška Petranović

**UTJECAJ ANEMIJE NA KOGNITIVNE SPOSOBNOSTI
ONKOLOŠKO-HEMATOLOŠKIH
BOLESNIKA**

Doktorski rad

Rijeka, 2012.

SVEUČILIŠTE U RIJECI
MEDICINSKI FAKULTET

Duška Petranović

**UTJECAJ ANEMIJE NA KOGNITIVNE SPOSOBNOSTI
ONKOLOŠKO-HEMATOLOŠKIH
BOLESNIKA**

Doktorski rad

Rijeka, 2012.

Mentor rada: prof. dr. sc. Renata Dobrila-Dintinjana, dr. med.

Doktorski rad obranjen je dana 03.07.2012. u/na _____

Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. prof. dr. sc. Marija Petković, dr. med.

2. prof. dr. sc. Ines Mrakovčić-Šutić, dr. med.

3. prof. dr. sc. Ika Rončević-Gržeta, dr. med.

4. prof. dr. sc. Renata Dobrila-Dintinjana, dr. med.

5. _____

Rad ima 146 listova.

UDK: _____

SAŽETAK

Cilj: Cilj istraživanja bio je procijeniti u kolikoj se mjeri maligna bolest i anemija odražavaju na kognitivne sposobnosti onkološko-hematoloških bolesnika.

Ispitanici i metode: Ispitanici su odabrani iz stratificiranog uzorka populacije odraslih oba spola koji se kontroliraju ili liječe u KBC Rijeka, Hrvatska. Četverostrukim uparivanjem formirane su četiri skupine ispitanika (po 100 u svakoj skupini) izjednačene po spolu, dobi i stručnoj spremi: Skupina 1 (ispitanici oboljeli od maligne bolesti koji pri postavljanju dijagnoze imaju anemiju), Skupina 2 (ispitanici oboljeli od maligne bolesti koji nemaju anemiju), Skupina 3 (ispitanici koji nisu oboljeli od maligne bolesti a imaju anemiju), Skupina 4 (zdravi ispitanici koji nisu oboljeli od maligne bolesti, niti imaju anemiju).

U svih bolesnika provedeno je psihometrijsko testiranje kognitivnih funkcija pomoću kompjutoriziranih testova CRD- serije (Complex reactimeter Drenovac) uz istodobnu kontrolu razine hemoglobina pri prvom pregledu i nakon mjesec dana. Između dva mjerenja anemija je korigirana prema American Society of Clinical Oncology (ASCO) i American Society of Hematology (ASH) evidence-based algoritmu liječenja anemije, a bolesnici nisu primali nikakvu drugu terapiju (kemo ili imunoterapiju).

Rezultati: Između prvog i drugog mjerenja postignuto je značajno povišenje vrijednosti hemoglobina u Skupinama 1 i 3. Statistička obrada pokazatelja uratka kognitivnih testova pri prvom (T1) i ponovljenom mjerenju (T2) nakon korekcije anemije, testiranje razlike u testovima među skupinama te testiranje razlike između prvog i drugog mjerenja T testom za neovisne uzorke pokazuju vrlo značajne razlike u kognitivnim postignućima među skupinama, kao i nakon liječenja anemije ($p=0,0001$) u gotovo svim testovima i njihovim parcijalnim pokazateljima uratka. Skupina 1 u svim pokazateljima uratka kognitivnih testova pokazuje najlošije rezultate u odnosu na ostale skupine ($p<0,001$). Nakon korekcije anemije većina kognitivnih funkcija se poboljšava (osim vizualne orijentacije i memoriranja) ali ne

dostiže rezultate ostalih skupina. Porast kognitivnih sposobnosti proporcionalan je razini hemoglobina.

Regresijska analiza i korelacija uratka u testovima kognitivnih sposobnost u odnosu na vrijednosti Hb1, Hb2, razlike Hb između prvog i drugog mjerenja, te u odnosu na spol, dob, stručnu spremu i trajanje anemije dokazale su da je anemija značajnije od ostalih varijabli povezana sa promjenama kognitivnih sposobnosti (beta -0,458, $p < 0,000$).

U oboljelih od maligne bolesti, koji pri prvom pregledu nisu bili anemični, pri drugom je mjerenju došlo do pada razine hemoglobina i do pogoršanja kognitivnih funkcija.

Zaključak: Ovo istraživanje dokazalo je da anemija značajno utječe na kognitivne funkcije oboljelih od malignih bolesti. Iako se liječenjem anemije kognitivne funkcije poboljšavaju, rezultati su lošiji nego u bolesnika oboljelih od maligne bolesti koji nisu bili anemični. Oštećenja su vjerojatno trajnijeg karaktera te se stoga anemija treba korigirati što ranije tj. prevenirati da do nje ne dođe. Čak i u osoba koje nisu anemične viša razina hemoglobina korelira s boljim kognitivnim postignućima. Anemija i kognitivne funkcije pogoršavaju se unutar prvih mjesec dana postavljanja dijagnoze maligne bolesti.

Ključne riječi: Anemija; Hemoglobin; Kognicija; Maligne bolesti

SUMMARY

Objectives: Aim of the study was to examine the influence of anaemia and malignant disease on cognitive functions

Patients and methods: Four hundred adult patients (both inpatients and outpatients) treated at the Dept. of Hematology, Clinical Hospital Center Rijeka, Croatia were analyzed according hemoglobin level and cognitive ability. Patients formed four groups (100 pts in each group) comparable by age, education and gender according two variables- anaemia and malignant disease: Group 1- pts with malignant disease and anaemia, Group 2-pts with malignant disease without anaemia, Group 4-pts with anaemia without malignant disease and Group 4-pts without anaemia and without malignant disease. Third independent variable was cognition measured two times: T1 –basal measurement and T1 –after one month (+/- 7 days). Among T1 and T2 anemic patients received therapy for anaemia according ASCO/ASH guidelines .

Cognition was assessed by the Complex Reactionmeter Drenovac (CRD), an original computerized psychodiagnostic laboratory for determination of mental and psychomotor functions based on chronometric approach to the examination of dynamic properties and functional features of the central nervous system.

Results: A significant response on anaemia therapy was achieved among 93% of malignant anemic pts. Cognitive tests showed significant differences among groups and improved after correction of anaemia ($p= 0,0001$) in almost all cognitive parameters except visual orientation and maze learning in malignant pts. Improvement of cognitive abilities is proportional to hemoglobin level. When statistically partialized by regression analysis the effect of gender, age, education and hemoglobin level showed the hemoglobin level as the most effective variable on cognition (beta -0,458, $p<0,000$).

Conclusion: Anaemia is significantly correlated with cognitive dysfunction in malignant pts (more than age, gender and education). Correction of anaemia could enhance cognitive function. According our research higher Hb level means better cognitive function even in non anemic pts.

Key words: Anemia; Hemoglobin; Cognition; Cancer

SADRŽAJ

SAŽETAK.....	IV
SUMMARY	VI
SADRŽAJ	VIII
1. UVOD.....	1
1.1. KRATKI POVIJESNI PREGLED ISTRAŽIVANJA KOGNICIJE.....	3
1.2. ANEMIJA	6
1.2.1. Definicija anemije	6
1.2.2. Anemija i maligne bolesti.....	7
1.2.3. Liječenje anemije	9
1.3. KOGNICIJA	11
1.3.1. Definicija kognicije	11
1.3.2. Neurofiziološke osnove kognitivnih funkcija	11
1.3.3. Procjena kognicije. „Mjerenje“ kognitivnih funkcija.....	12
1.3.4. Kognicija i anemija	14
1.3.5. Kognicija i maligne bolesti.....	16
1.3.6. Terapija kognitivnih poremećaja.....	17
1.4. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA POVEZANOSTI KOGNITIVNIH FUNKCIJA, ANEMIJE I MALIGNIH BOLESTI.....	19
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	20
3. ISPITANICI I METODE.....	21
3.1. ISPITANICI.....	21
3.2. METODE	24

3.2.1. Prikupljanje kliničkih podataka	25
3.2.2. Određivanje laboratorijskih parametara	25
3.2.3. Procjena kognicije – CRD serija psihomotornih testova.....	26
3.2.3.1. Sposobnost konvergentnog induktivnog mišljenja (CRD 11)	26
3.2.3.2. Sposobnost specijalne vizualizacije (CRD 13)	27
3.2.3.3. Sposobnost vizualne orijentacije (CRD 21).....	27
3.2.3.4. Sposobnost učenja labirinta (CRD 341).....	27
3.2.3.5. Složena psihomotorna reakcija (CRD411)	27
3.2.3.6. Jednostavna psihomotorna reakcija na zvučne podražaje (CRD 433).....	28
3.2.4. Statistička obrada podataka	31
4. REZULTATI	33
4.1. PRIKAZ ISPITANIKA	33
4.2. OBILJEŽJA ISPITANIKA OBZIROM NA VRSTU MALIGNNE BOLESTI.....	36
4.3. OBILJEŽJA BOLESNIKA OBZIROM NA ANEMIJU	39
4.3.1. Početne vrijednosti hemoglobina	39
4.3.2. Trajanje anemije	41
4.3.3. Liječenje anemije	42
4.3.4. Uspjeh liječenja anemije	44
4.3.5. Vrijednosti hemoglobina postignute liječenjem anemije	45
4.3.6. Promjena vrijednosti hemoglobina između prvog i drugog mjerenja	47
4.4. REZULTATI URATKA NA TESTOVIMA CRD-SERIJE.....	50
4.4.1. Rezultati pojedinačnih testova kognitivnih sposobnosti po skupinama	51
4.4.1.1. Test konvergentnog induktivnog mišljenja (CRD 11).....	52
4.4.1.2. Test specijalne vizualizacije (CRD 13).....	55
4.4.1.3. Test vizualne orijentacije (CRD 21)	58

4.4.1.4.	Test učenja i pamćenja – labirint (CRD 341)	61
4.4.1.5.	Test operativnog mišljenja (CRD 411)	64
4.4.1.6.	Reakcija na zvučni podražaj (CRD 433)	67
4.4.1.7.	Reakcija na svjetlosni podražaj (CRD 434).....	70
4.4.2.	Ispitivanje razlika u kognitivnim sposobnostima između prvog i drugog mjerenja	73
4.4.3.	Korelacija psihometrijskih testova sa anemijom, dobi, spolom i stručnom spremom	74
4.4.4.	Testiranje pojedinačnog utjecaja varijabli na kognitivne sposobnosti	78
4.4.5.	Korelacija hemoglobina, dobi, spola i kognitivnih testova	80
4.4.6.	Učinci anemije i maligne bolesti na pojedine testove kognitivnih sposobnosti	81
4.4.6.1.	Grafički prikaz	81
4.4.6.2.	Testiranje značajnosti učinaka anemije i maligne bolesti na kognitivne funkcije.....	88
4.4.7.	Usporedba ukupnih vremena izvođenja pojedinih kognitivnih testova s prethodno utvrđenim normama u različitim skupina.....	92
4.4.7.1.	Test konvergentnog induktivnog mišljenja (CRD 11).....	92
4.4.7.2.	Test spacijalne vizualizacije (CRD 13).....	93
4.4.7.3.	Test vizualne orijentacije (CRD 21)	94
4.4.7.4.	Test učenja (CRD 341)	95
4.4.7.5.	Test koordinacije pokreta (CRD 411).....	96
4.4.7.6.	Jednostavna psihomotorna reakcija na zvuk (CRD 433).....	97
4.4.7.7.	Jednostavna psihomotorna reakcija na svjetlo (CRD 434).....	98

5. RASPRAVA.....	99
6. ZAKLJUČCI	111
7. LITERATURA.....	112
ŽIVOTOPIS	132

1. UVOD

Ljudska se vrsta smatra najinteligentnijim bićima na Zemlji. Mogućnost utjecanja na ljudski mozak stoljećima potiče maštu od prahistorijskih šamana do modernih genetičara. Posljednjih desetak godina napredovanjem neuroznanosti proširena su znanja o razvitku, građi i temeljnim mehanizmima funkcioniranja ljudskog mozga (1,2,3). Kako raste naše znanje o tajnama mozga, tako raste i svijest o tome koliko toga još ne znamo. Razvijaju se nove sofisticirane tehnike prikaza moždane aktivnosti, otkrivaju novi neurotransmiteri i receptori, potiču na rast moždane stanice in vitro, sintetiziraju novi lijekovi a stari iskorištavaju na novi način (4,5,6,7).

Mapiranje ljudskog genoma otvorilo je nove spoznaje o aktivnosti gena u fazama razvoja mozga, u pojedinim stadijima života, u specifičnim regijama mozga te u pojedinim bolestima. Ova otkrića značajna su za razvoj djelotvornih tretmana, danas još neizlječivih psihijatrijskih i neuroloških bolesti kao što su Parkinsonova ili Alzheimerova bolest (8,9).

U takvom ubrzanom razvoju medicine sve se češće postavlja pitanje pomažemo li zaista liječenjem bolesti pojedinom bolesniku ili ustvari samo liječimo bolest a ne čovjeka (10). Pojavilo se pitanje kvalitete života (Quality of Life - QoL) koju prema Američkom Nacionalnom Institutu za rak (National Cancer Institute - NCI) definiramo kao stupanj blagostanja, mogućnost uživanja u životu, osjećaj dobrog zdravlja i mogućnost izvršavanja različitih aktivnosti pojedinačne osobe (11,12). Ovaj problem naročito je došao do izražaja u oboljelih od maligne bolesti. Napredak medicine doveo je do sve boljeg preživljenja i izlječenja a istodobno su sama bolest, nutritivni, metabolički, hormonalni utjecaji, starenje, agresivna kemoterapija i brojni drugi čimbenici doveli do pogoršanja kvalitete života bolesnika a naročito do teških oštećenja moždanih funkcija koje su bitan dio kvalitete života (13,14).

Dosadašnja istraživanja pokazala su da bitnu ulogu u oštećenju kognitivnih funkcija u oboljelih od maligne bolesti ima i anemija koja se i na razne druge načine pokazala nepovoljnim prognostičkim čimbenikom liječenja, odgovora na terapiju i preživljenja (15,16,17,18,19,20,21).

Izazov postaje još veći ako pomislimo da se anemija u većine bolesnika može brzo i lako korigirati. Možemo li na taj način utjecati na poboljšanje kvalitete života i kognitivne sposobnosti? Možda i na poboljšanje liječenja i sveukupnog preživljenja?

U dosadašnjim istraživanjima utjecaja anemije na kognitivne sposobnosti i kvalitetu života oboljelih od maligne bolesti danas postoji još nekoliko neriješenih temeljnih problema:

1. Kako izdvojiti utjecaj same anemije na kogniciju i kvalitetu života, bez utjecaja osnovne maligne bolesti, terapije ili drugih čimbenika u ovakvom prirodnom eksperimentu?
2. Nedostatak dovoljno osjetljivih i u praksi primljenjivih mjernih instrumenata za procjenu kognicije. Neke od dosadašnjih vrlo dobro dizajniranih studija nisu bile konkluzivne a sami autori naveli su kao razlog nedovoljnu senzitivnost testova i opreme koji nisu bili dovoljni za detekciju minimalnih promjena (22).
3. Može li se korekcijom anemije utjecati na poboljšanje kognitivnih funkcija?
4. Do kojih vrijednosti bi anemiju trebalo korigirati ?

Temeljem dosadašnjih istraživanja već su se promijenile smjernice velikih organizacija koje se bave proučavanjem malignih bolesti (World Health Organisation-WHO, American Society of Clinical Oncology- ASCO i American Society of Hematology- ASH) i preporučena je korekcija anemije pri višim vrijednostima hemoglobina (23).

Navedena pitanja bila su poticaj za ovo istraživanje.

1.1. KRATKI POVIJESNI PREGLED ISTRAŽIVANJA KOGNICIJE

Ispitivanje ljudskog uma u dalekoj prošlosti bilo je obavljeno velom tajne, spadalo u okultne znanost ili bilo zabranjivano. Prvi zapis o euforiji pri ingestiji maka nalazimo već na sumerskoj pločici 4000 g p.n.e. Trepanacija lubanje poznat je magični ali i medicinski obred u starih naroda u svrhu istjerivanja zlih duhova ali i liječenja glavobolje, epilepsije i mentalnih poremećaja. Stari Egipćani srce su smatrali centrom u kojem je smješten ljudski um. Posvećivali su mu posebnu pažnju pohranjivanjem u zasebne posude dok su mozak smatrali nepotrebnim i prilikom mumificiranja uklanjali ga kroz nosnice. Danas, 5000 godina kasnije, naša saznanja su se promijenila i sada znamo da je mozak centar naših intelektualnih funkcija iako je u engleskom jeziku od davnine ostala uzrečica „memorizing something by heart” što znači naučiti nešto napamet.

Alkmeon u antičkoj Grčkoj temeljem anatomskih studija ustvrdio je da je mozak, a ne srce centar osjeta i razmišljanja a među prvima je koji je opisao i funkciju optičkog živca. Nasuprot tome Aristotel je smatrao da se „ratio“ nalazi izvan tijela i da je nematerijalan. Poznati su eksperimenti Leonarda da Vinci o djelovanju ljudskog oka koji su i danas primjenjivi u praksi (24). U pisanoj povijesti gotovo da ne postoji znanstvenik koji nije razmišljao i nastojao sa svog aspekta analizirati zagonetku ljudskog uma. Problem je uvijek predstavljalo definiranje uma i njegovo precizno mjerenje.

Prije gotovo 200 godina znameniti astronomi onog vremena (Bessel, Argo, Wolf, Hirsh i dr.) istraživali su strukturu vremena svjesne, namjerne reakcije na podražaj što je dovelo do razvoja posebne znanosti kronometrije ili reakciometrije. Polazna pretpostavka kronometrije je da su u vremenu (trajanju) odvijanja određene psihičke aktivnosti sadržane informacije o složenosti njezine strukture, te indikacije strukturiranosti i valjanosti funkcioniranja neuropsiholoških mehanizama pomoću kojih se ostvaruje ta aktivnost (25).

U neurologiji se već desetljećima koriste slične metode neurofizioloških istraživanja (EEG i evocirani potencijali) koje u različitim etapama odvijanja procesa psihičke reakcije, na neurofiziološkom planu bilježe različitosti u bioelektričnoj aktivnosti mozga.

Jedan od najvećih problema u dosadašnjim studijama je nedovoljna osjetljivost testova za mjerenje kognicije. Oko 1970-te g. u neurološkoj praksi se počeo koristiti Folstein Minimal State Exam (26) , koji je dobar za procjenu težih funkcionalnih i psihomotoričkih poremećaja no nedovoljno je osjetljiv u otkrivanju minimalnih kognitivnih disfunkcija (20). Zadnjih godina u istraživanjima kognicije primjenjuju se metode kao što su uprosječenje signala funkcionalnom kolor magnetnom rezonancom (fMR) ili pozitronska emisijska tomografija (PET) (27,28). Od navedenih neuroslikovnih metoda istraživanja funkcije mozga najveći se interes pokazuje za fMRI zbog svoje jednostavnosti. Ova neinvazivna metoda vizualizacije mozga omogućava prikaz aktivacije specifičnih područja mozga i neuronskih krugova odgovornih za različite psihološke funkcije. Princip rada zasniva se na detekciji promjena u protoku krvi, oksigenaciji hemoglobina i utilizaciji glukoze u aktiviranim djelovima mozga. fMRI kao metoda istraživanja funkcije mozga ipak ima svoje nedostatke kao što su gubitak signala u inhomogenim poljima, nemogućnost prikaza vezivanja za receptore, te neprikladnost za pojedine skupine bolesnika (klaustrofobija, pacemaker itd.) (29,30,31,32). Ova oprema nije dostupna u svakodnevnoj kliničkoj praksi. Stoga su znanstvenici nastojali naći dovoljno pristupačnu, jednostavnu a ujedno osjetljivu metodu kojom bi pouzdano i detaljno mjerili kognitivne funkcije.

CRD serija psihodijagnostičkih testova nastala je oko 1960-tih. Autor dr. Mirko Drenovac, industrijski psiholog konstruirao je temeljnu bateriju CRD testova. Početkom sedamdesetih godina razvoj serije testova nastavlja se u SR Njemačkoj i Belgiji i tijekom slijedećih godina nalazi primjenu u različitim znanstvenim istraživanjima i različitim područjima primjenjene psihologije (u vojsci, policiji, športu, medicini rada , psihijatriji,

prometu, profesionalnom savjetovanju i dr.) (25,33,34,35,36,37,38). Tijekom slijedećih godina razvija se mikroprocesorska verzija CRD aparata s automatskom registracijom i obradom podataka u protokolu mjerenja da bi krajem osamdesetih godina aparatura bila usavršena u računalsku transportabilnu varijantu utemeljenu na upravljanju procesa pomoću osobnog računala PC i softvera za vođenje mjerenja, obradu i spremanje podataka, te konstrukciju novih testova i restandardizaciju normi. Ovom najsuvremenijom opremom koristili smo se i mi u našim istraživanjima.(39)

Neuroznanstvenici koji promatraju mozak kao kompjutorski procesor za obradu podataka predviđaju u vrlo skoroj budućnosti razvoj umjetne inteligencije (engl. Artificial intelligence, AI) koja će primjenom mikročipova omogućiti nadomjesnu terapiju u pojedinim neuroloških bolesti. (40)

1.2. ANEMIJA

1.2.1. Definicija anemije

Anemija nastaje kada se poremeti ravnoteža između stvaranja i gubitka eritrocita i kada kapacitet prijenosa kisika perifernom krvlju postane nedovoljan za adekvatnu opskrbu perifernih tkiva. Može biti uzrokovana gubitkom krvi, smanjenim stvaranjem ili povećanim uništavanjem eritrocita, a većinom nije bolest „sui generis“ već manifestacija druge osnovne bolesti (41,42). U većini studija težina anemije u pravilu se definira vrijednošću hemoglobina. Normalna vrijednost Hb je 140-180 g/L kod muškaraca i 120-160 g/L kod žena a većina recentnih studija za oba spola definira vrijednost Hb 120 g/L kao donju granicu normale (43,44) .

U tablici 1. prikazana je podjela anemije po težini prema definiciji Svjetske zdravstvene organizacije (WHO) ili National Cancer Institute (NCI) (41) .

Tablica 1. Podjela anemije po težini prema definiciji WHO i NCI (Vrijednosti Hb izražene su u g/L u skladu sa SI jediničnim sustavom. U originalnoj verziji vrijednosti Hb izražene su u gramima/dl).

STUPANJ ANEMIJE	WHO (g/L)	NCI (g/L)
0 normalno	≥110	Normalno
1 blaga	95-109	100-normalno
2 umjerena	80-94	80-100
3 ozbiljna/teška	65-79	65-79
4 opasna po život	<65	<65

1.2.2. Anemija i maligne bolesti

Prevalencija anemije u oboljelih od maligne bolesti kreće se od 20-60% i ovisi o tipu tumora, stadiju i duljini trajanja bolesti, dobi, vrsti i intenzitetu terapije, interkurentnim infekcijama, kirurškim intervencijama i ostalim čimbenicima (43,44,45,46).

Mogući uzroci razvoja anemije u sklopu maligne bolesti prikazani su u tablici 2 (42,43,44,45,46,47,48,49).

Tablica 2. Uzroci anemije u oboljelih od maligne bolesti.

1. Zbog maligne bolesti:

1. Infiltracija koštane srži tumorom
2. Depoziti amiloida u koštanoj srži
3. Poremećaji hematopoeze zbog supresije koštane srži citokinima koje luče tumori
4. Krvarenje : akutno ili kronično krvarenja (gastrointestinalni tumori), krvarenja u tumor (hepatom) krvarenje uzrokovano poremećajima koagulacije
5. Autoimuna hemoliza
6. Nutritivni deficiti (željezo, folati, vitamin B12)

2. Zbog terapije

1. Radioterapijom uzrokovana mijelosupresija
2. Kemoterapijom uzrokovana mijelosupresija
3. Krvarenje tijekom ili nakon operativnog zahvata
4. Nefrotoksičnost kemoterapije
5. Lijekovima uzrokovana hemoliza

3. Drugi čimbenici

1. Infekcija
 2. Nutritivni deficit
 3. Istodobno prisutne druge kronične bolesti osim maligne
 4. Skraćen vijek eritrocita
 5. Hipersplenizam kod tumora koji invadiraju slezenu ili induciraju portalnu hipertenziju
 6. Mikroangiopatske hemolitičke anemije inducirane prokoagulantnim faktorima koje oslobađaju neki tumori
-

Anemija negativno utječe na sve fiziološke sustave, a naročito na središnji živčani sustav, kardiorespiratorni sustav te na renalnu funkciju (41). Simptomi anemije prikazani su u tablici 3.

Tablica 3. Utjecaj anemije na organe i organske sustave.

SREDIŠNJI ŽIVČANI SUSTAV	-VRTOGLAVICA -MALAKSALOST -SMANJENJE KOGNITIVNIH FUNKCIJA -PROMJENA RASPOLOŽENJA -GLAVOBOLJA
BUBREZI	-RETENCIJA VODE
GASTROINTESTINALNI TRAKT	-PROMJENE FUNKCIJE
KARDIORESPIRATORNI SUSTAV	-TAHIKARDIJA -DISPNEJA -SRČANA DEKOMPENZACIJA -EDEM PLUĆA
GENITALNI TRAKT	-POREMEĆAJI MENSTRUACIJE -GUBITAK LIBIDA -IMPOTENCIJA
KOŽA	-SMANJENA PERFUZIJA -BLIJEDOĆA -HLADNA KOŽA
IMUNOLOŠKI SUSTAV	-IMUNOLOŠKI DEFICIT

Anemija uzrokuje pad kvalitete života kod oboljelih od maligne bolesti (14,41,50,51), utječe na mogućnosti i izbor načina liječenja (42,43,50,51,52) i loš je prognostički čimbenik preživljenja kod brojnih tumora (21,53,54,55,56). Caro i sur 2001.g. publicirali su sistematski pregled 60 radova koji govore o preživljenju bolesnika oboljelih od različitih malignih bolesti i pokazali da je relativni rizik smrtnosti 65% viši u anemičnih prema neanemičnim bolesnicima (57).

Prema Internacionalnom prognostičkom indeksu (International Prognostic Index) anemija je loš prognostički parametar odgovora na terapiju i ukupno preživljenje oboljelih od malignih hematoloških bolesti (multipli mijelom, kronična limfatična leukemija, Hodgkinova bolest) i nekih solidnih tumora (malignomi glave i vrata)(58,59,60,61).

Najstrmiji dio silazne krivulje gubitka kvalitete života registriran je kod pada vrijednosti Hb od 110 na 100 g/L te većina ispitivača smatra da je kod ovih vrijednosti Hb potrebno hitno liječenje anemije (15,16,62,63,64).

1.2.3. Liječenje anemije

U liječenju anemije u oboljelih od maligne bolesti, obzirom na njenu višestruku i kombiniranu etiologiju preporuča se individualni pristup bolesniku i liječenje pojedinih vjerojatnih uzroka koji su doveli do anemije. Liječenje osnovne bolesti svakako je najvažnije u sprječavanju i liječenju anemije (NCCI, WHO smjernice) (42,65).

-**ŽELJEZO** se primjenjuje u slučaju dokazane sideropenične anemije, a nikako bez jasne indikacije. Istodobno se provodi sveobuhvatna obrada kojom se utvrđuje razlog gubitka željeza i poduzimaju postupci i zahvati u svrhu sprječavanja daljnjeg pogoršanja anemije.

-**VITAMINI**. U anemiji maligne bolesti vrlo često postoji kombinirani deficit različitih nutritiva, te se preporuča multivitaminska terapija a naročito folacin i vitamini B kompleksa.

-TRANSFUZIJSKO liječenje prema uputama NCCI predstavlja u svakom trenutku moguću opciju.

-ERITROPOETIN. Više studija dokazalo je pozitivni učinak eritropoetina na liječenje anemije, poboljšanje kvalitete života, pa čak i preživljenje i odgovor na terapiju, kao i na kognitivne sposobnosti bolesnika (15,66). Od 1990-tih godina eritropoetin je dostupan, a prema WHO i preporučen kao prva linija liječenja anemije maligne bolesti (23). Njegovom primjenom smanjena je potreba za transfuzijama krvi, poboljšana je kvaliteta života a u nekih malignoma dokazana je i povezanost s dužim preživljenjem. Od nedavno se proučavaju i mogući drugi efekti eritropoetina na tumorski rast, a nakon otkrića eritropoetinskih receptora u mozgu zabilježeno je i njegovo protektivno djelovanje na kognitivne funkcije (54,55,67,68,69). Međutim, nekoliko publiciranih istraživanja o mogućem negativnom djelovanju eritropoetina na preživljenje (zamijećeno najprije kod oboljelih od tumora glave i vrata a potom i u drugih neoplazmi) (70,71) te studije koje govore o eritropoetinskoj stimulaciji angiogeneze i mogućem poticanju tumorskog rasta rezultirale su 2006.g. upozorenjem o opreznoj primjeni eritropoetina kod bolesnika koji ne primaju istodobno protutumorsku terapiju (72,73,74).

Eritropoetin nije na listi lijekova koje HZZO odobrava u liječenju oboljelih od maligne bolesti te ga nismo mogli koristiti u svih bolesnika kao standardnu terapiju.

1.3. KOGNICIJA

1.3.1. Definicija kognicije

Zarevski u svojoj knjizi „Struktura i priroda inteligencije“ postavlja slijedeće pitanje: Kako mjeriti nešto za što nitko ne zna što doista jest?“ i nastavlja da je kogniciju, poput nekih drugih fizikalnih pojava (npr. elektricitet ili gravitaciju) lakše izmjeriti nego shvatiti što ona jest.

Prihvatljiva definicija bila bi da kognicijom nazivamo mentalne procese koji su u podlozi prosuđivanja, odlučivanja, rješavanja problema, zamišljanja i drugih aspekata mišljenja a kognitivnim poremećajima (deficitima, disfunkcijama) nazivamo poteškoće u procesuiranju informacija u mentalnim zadacima kao što su pažnja, mišljenje, memorija itd. (1,2,3).

1.3.2. Neurofiziološke osnove kognitivnih funkcija

Mozak je definiran kao fizikalna, biološka materija koja se nalazi unutar lubanje, odgovorna za sve elektrokemijske neuronalne procese. Proučavanjem mozga bavi se neuroznanost, područje biologije koja nastoji razumjeti funkcije mozga na svim nivoima od molekularnog do psihološkog. Povezanost uma i mozga predmetom je brojnih neurofizioloških istraživanja. Mozak obavlja vrlo važne funkcije koje nas izdvajaju od drugih živih bića. Neke od njegovih funkcija su spoznaja, osjećaji, pamćenje, motorika, različiti oblici učenja, kontrola i koordinacija osjetilnih sustava, pokreta, ponašanja, kontrola homeostatskih tjelesnih funkcija kao što su frekvencija srčanog rada, krvni tlak, ravnoteža tekućina i tjelesna temperatura. Neke neurološke funkcije kao što su jednostavni refleksi i osnovni pokreti mogu se odvijati i samo pod kontrolom leđne moždine.

Um ili razum je izraz koji opisuje mentalne attribute kao što su vjerovanja ili želje. Neki autori tvrde da um postoji i neovisno od mozga, u obliku duše ili epifenomena, dok

drugi autori (teoretičari umjetne inteligencije) tvrde da je um direktno analogan i ponaša se kao „kompjuterski software“ dok mozak predstavlja „hardware“. Kognitivne funkcije predstavljaju interakciju djelovanja mozga i uma što rezultira inteligentnom djelatnošću. Ako čovjeka promatramo kao procesor informacija, ukupna mentalna aktivnost odvija se u tri etape: 1.- prijem i kratkotrajno zadržavanje informacija na ulazu u obradu, 2.- obrada-procesiranje informacija, 3.- konstituiranje obrasca djelovanja, kontrole i reguliranja izvođenja odgovora (1,2,3,25).

1.3.3. Procjena kognicije. „Mjerenje“ kognitivnih funkcija

Današnja medicina i neuroznanost koriste brojne metode procjene kognicije. Dvije osnovne metode su: neurološki slikovni prikaz i procjena funkcije središnjeg živčanog sustava (SŽS-a) pomoću testova.

Neurološki slikovni prikaz obuhvaća korištenje različitih tehnika kako bi se direktno prikazala struktura mozga, funkcija ili farmakologija mozga u određenom trenutku. Dvije su osnovne kategorije neuroprikaza: strukturni i funkcionalni.

Strukturni prikaz mozga služi za prikazivanje morfologije mozga i koristi se naročito u dijagnostici intrakranijalnih bolesti dok se funkcionalni prikaz koristi za neurološka i kognitivna ispitivanja funkcije mozga kao moždano- kompjuterske interakcije te omogućava prikaz dijela mozga koji daje “naredbe” organizmu u određenom trenutku.

U svakodnevnoj su upotrebi danas elektroencefalografija (EEG), evocirani potencijali, kompjutorizirana tomografija (CT), magnetska rezonancija (MRI).

Spoj strukturalnog i funkcionalnog neuroprikaza predstavlja funkcionalna magnetska rezonancija (fMRI) kojom se može registrirati promjena signala uzrokovana raznim stimulusima gdje je povećanje signala prikazano crvenim a smanjenje plavim tonovima.

Istovremenim prikazom struktura mozga omogućeno je vrlo precizno određenje moždanih struktura uključenih u razne kognitivne procese (27,75,76).

Smatra se da je placebo učinak povezan s promjenama u mozgu koje se mogu detektirati ovim pretragama (77).

Otkriće pozitronske emisijske tomografije (PET) dovelo je do revolucije u neuroznanosti. Prednost ove pretrage je u mogućnosti korištenja radioaktivno obilježenih neurotransmitera kojima se mogu identificirati specifični moždani receptori. PET-om se dodatno može proučavati protok krvi, oksigenacija i metabolizam glukoze u aktivnom moždanom tkivu (28).

Jednofotonska emisijska kompjutorizirana tomografija (engl. Single Photon Emission Computed Tomography – SPECT) slična je PET-u ali se koristi gama zrakama koje emitiraju radioizotope i gama kamerom koja detektira njihovu distribuciju u moždanom tkivu. Koristi se u istraživanju cerebralnog protoka krvi.

Neurološki i psihometrijski testovi procjenjuju neurofiziološke osobitosti mozga mjerenjem učinkovitosti mozga u procesuiranju i izvršavanju naredbe koja mu je zadana.

Za procjenu kognitivnih funkcija danas su u širokoj upotrebi brojne skale i testovi od kojih se često koristi Folstein-ov Mini Mental Status (FMMS) no takva procjena kognicije, premda jednostavna za uporabu, pokazuje vrlo malu senzitivnost u detekciji minimalnih kognitivnih poremećaja (22,26).

Percepcija kvalitete života u velikoj je mjeri različita ako je prema istoj mjernoj skali procjenjuju liječnik, bolesnik ili njegovatelj bolesnika (8). Stoga su upitnici i mjerne skale kojima se služimo za procjenu kognitivnih sposobnosti i kvalitete života, podložni subjektivnim procjenama, trenutačnom raspoloženju, uvjetima u kojima se izvode i sl.

Kompleksni reakciometar Drenovac (CRD) je kompjuterizirana serija psihodijagnostičkih testova koja predstavlja kompleksno matematičko mjerenje brzine

reakcije na različite podražaje te daje objektivnu procjenu psihomotornih tj. kognitivnih funkcija (reakcija na zvučne,svjetlosne podražaje, složena psihomotorna reakcija, sposobnost konvergentnog induktivnog mišljenja, sposobnost difuzne pažnje i td.). Temelji se na kronometrijskom pristupu istraživanju strukture i djelovanja mentalnog potencijala, mehanizama, načina i manifestacije funkcioniranja mozga odnosno cjelokupnog središnjeg živčanog sustava (SŽS). Od 1960.g. upotrebljava se u medicinskim istraživanjima većinom u Belgiji tj, zemljama Zapadne Europe u psihodijagnostici dinamičnih svojstava i funkcionalnih osobitosti djelovanja SŽS-a (25,33,34,35,36,37,38).

Ovakav način mjerenja kognitivnih funkcija prihvatljiv je i jednostavan u svakodnevnom radu a rezultati se odlikuju izvanrednom preciznošću u mjerenjima brojnih značajki mentalnih aktivnosti (reda veličine milisekunde).

1.3.4. Kognicija i anemija

Oski i Honig su 1978.g. objavili rad kojim je dokazano da djeca koja pate od nedostatka željeza imaju poremećaje u ponašanju (78). Od tada se provode brojne studije o utjecaju anemije na kogniciju kako u različitim populacijama (djeca, odrasli, žene, ljudi starije dobi, trudnice) tako i u raznih bolesti (helmintijaza, Alzheimerova bolest, maligne bolesti, uremija i dr.) (58,79,80,81,82,83,84,85,86).

Tako se dokazala povezanost kognicije i anemije još od začeca. Nedavno dovršena kontrolirana randomizirana multicentrična klinička studija provedena u Južnoafričkoj Republici pokazala je da sideropenična anemija majke pogoršava njena kognitivna i bihevioralna postignuća, ometa interakciju majka-dijete te utječe na razvoj novorođenčadi (82).

Značajne razlike u intelektualnim zadacima nađene su kod anemične djece u usporedbi s neanemičnom djecom i adolescentima. U starijoj dobi poremećaj kognitivnih

funkcija smatra se prirodnim starenjem organizma no anemija znatno pogoršava i ubrzava ovaj proces (83,84).

Anemija i njene posljedice vrlo su interesantne i zbog eventualne mogućnosti utjecanja na njih, što također do sada nije dovoljno istraženo. Stivelman i sur. 2000.g. dokazali su da korekcija anemije povoljno djeluje na kogniciju u bolesnika na hemodijalizi (85). Ta i slične studije rezultirale su uvođenjem eritropoetina u algoritam liječenja hemodijaliziranih bolesnika prema preporukama WHO(87).

Kasnije su druge studije pokazale da su kognicija i anemija neovisni prognostički čimbenici preživljenja u nekih vrsta tumora (57,58,86,88,89,90,91,92) i sve se više istraživača počelo baviti ovom problematikom.

Negativan utjecaj anemije na sveukupnu kvalitetu života, liječenje pa čak i preživljenje u oboljelih od maligne bolesti, sve se češće uspijeva dokazati razvojem sofisticiranih medicinskih, radioloških i psihometrijskih uređaja. U tijeku su brojne studije širom svijeta koje se bave utvrđivanjem povezanosti maligne bolesti sa pogoršanjem kognitivnih funkcija i padom kvalitete života (93,94). Tako su se u recentnoj medicinskoj literaturi pojavili i sasvim novi termini kao što su: anemija uzrokovana kemoterapijom (chemotherapy-induced anemia) ili primjena svih raspoloživih sredstava u korekciji anemije kod oboljelih od maligne bolesti (total care of anemia in the oncology patient)(95,96).

Neka pitanja su danas još uvijek nerazjašnjena. Utječe li liječenje anemije na poboljšanje kognitivnih funkcija bolesnika oboljelih od maligne bolesti ili je oštećenje kognicije u ovih bolesnika trajno? Koliki stupanj korekcije anemije je potrebno postići da bi se poboljšala kognicija odnosno kvaliteta života?

Unatoč novim saznanjima anemija je i dalje u svakodnevnoj kliničkoj praksi podcijenjena i netretirana u većine malignih bolesnika (43).

1.3.5. Kognicija i maligne bolesti

Kognitivni problemi javljaju se u oko 20% bolesnika koji primaju standardne doze kemoterapije (97). Poremećaji se mogu javljati u rasponu od nezamjetnih promjena raspoloženja do vrlo ozbiljnih poteškoća koje mogu ometati svakodnevni život, radnu sposobnost, interpersonalne odnose i druge segmente života. Istodobno bolesnici pate i od raznih drugih tegoba vezanih uz svoju bolest kao što su poremećaji raspoloženja, malaksalost ili bol. Ove tegobe i njihovo liječenje također su uzrokom kognitivnih poremećaja. Kognitivna disfunkcija u oboljelih od maligne bolesti ometa sposobnost odlučivanja, izvršavanje svakodnevnih profesionalnih i društvenih aktivnosti i umanjuje kvalitetu života (43,98,99,100).

Smetnje pamćenja, raspoloženja, i motoričkih funkcija navodi 18% bolesnika koji primaju standardnu antitumornu terapiju, te više od 50% onih koji dobivaju imuno terapiju (citokini, npr. interferon), ili lijekove za terapiju komplikacija (imunosupresivi, antibiotici, kortikosteroidi, analgetici itd.) a oštećenja mogu biti dugotrajna(98,99,100,101). Zadnjih godina koristi se termin „chemobrain“ ili „chemofog“ koji označava oštećenje kognitivnih funkcija uslijed primjene kemoterapije. Uglavnom se „chemobrain“ definira kao „blaga kognitivna smetnja“ pri čemu bolesnici ne mogu izvršiti određene radnje do kraja ili nisu sposobni u učenju novih vještina. Iako neki bolesnici nakon primjene kemoterapije imaju kognitivne disfunkcije, još uvijek nije jasna uloga kemoterapije u mehanizmu oštećenju istih. (102) Razvila se i posebna znanost psihoonkologija kojoj se pridaje velika važnost u cjelovitom interdisciplinarnom liječenju malignih bolesnika, a koja se bavi psihološkim, sociološkim i bihevioralnim aspektima oboljelih od maligne bolesti. Vrlo važno polje istraživanja psihoonkologije je utjecaj psiholoških, socijalnih i bihevioralnih faktora koji mogu direktno utjecati na nastanak, progresiju odnosno remisiju maligne bolesti (103).

Kognitivnu disfunkciju u oboljelih od maligne bolesti vrlo je teško proučavati. Naime ona može biti uzrokovana samim malignim tumorom (lokalizacija u CNS-u, oštećenje tkiva u sklopu paraneoplastičnog sindroma), njegovim liječenjem, infekcijom, anemijom, metaboličkim poremećajima, nutritivnim deficitom ili kombinacijom ovih čimbenika (100).

Osim što je bitna komponenta kvalitete života, kognicija je nezavisni čimbenik preživljenja kod nekih tumora (100).

Kognitivna oštećenja nakon kemoterapije mogu biti trajna u 15-50% preživjelih odraslih osoba koje su ranije primale kemoterapiju (101) i obuhvaćati vrlo raznolika difuzna oštećenja CNS-a kao što su pažnja, koncentracija, verbalna i vizualna memorija i brzina procesiranja.(101,104,105,106,107,108) Ovaj problem najviše je proučen u žena koje su primale kemoterapiju zbog karcinoma dojke (106,107,108,109,110,111).

Nažalost, većina ovih studija bila je limitirana veličinom uzorka, nedovoljno osjetljivim metodama mjerenja kognicije, dizajnirana kao presječna studija, bez evaluacije kognitivnih funkcija prije terapije i bez longitudinalnog praćenja.

1.3.6. Terapija kognitivnih poremećaja

Danas su za liječenje kognitivnih poremećaja bolesnicima na raspolaganju farmaceutski proizvodi, bihevioralna terapija, promjene životnog stila, formalna rehabilitacija, savjetovanje i razne druge metode. Psihostimulansi i antidepresivi ponekad se koriste za smanjenje osjećaja malaksalosti, usporenosti, te poremećaje raspoloženja koji su uobičajeni u malignih bolesnika (112,113). Kada bol primarno utječe na bolesnikove kognitivne funkcije preporuča se agresivniji tretman boli. Fizikalna, radna, govorna terapija te kognitivna rehabilitacija koja podrazumjeva uvježbavanje mentalnih aktivnosti može poboljšati mobilnost, produktivnosti i neovisnost bolesnika. Edukacija, savjetovanje i sudjelovanje u potpornim grupama (npr. Liga za borbu protiv raka) pomažu bolesnicima da se

organiziraju u jednostavnim aktivnostima koje će im olakšati život. Jednostavni savjeti kao npr. da se više puta na dan odmore ili odspavaju, da zapisuju bilješke i da planiraju manje aktivnosti, ili saznanje da su i drugi imali slična iskustva pomaže bolesnicima da prebrode svoj strah, ljutnju, frustraciju i druge probleme sa kojima se suočavaju. U slučaju težih smetnji trebaju se bolesniku omogućiti razni oblici psihijatrijske terapije.

U težnji da se bolesnika izlječi ili da mu se produži život ne smije se zaboraviti na njegovu potrebu da se vrati u produktivni normalni svakodnevni život (100).

1.4. DOSADAŠNJA ISTRAŽIVANJA POVEZANOSTI KOGNITIVNIH FUNKCIJA, ANEMIJE I MALIGNIH BOLESTI

Poboljšanje kognitivnih funkcija korekcijom anemije dokazano je u pacijenata na hemodijalizi koji su primali eritropoetin (poboljšanje pamćenja i sposobnost zadržavanja pažnje)(38,114,115,116). Istraživanja na djeci također su dokazala poboljšanje školskog uspjeha nakon liječenja anemije (117,118).

Osim nekoliko velikih dovršenih studija koje su dokazale povezanost anemije i kvalitete života trenutno su u tijeku brojne studije koje se odnose na poremećaje kognicije u oboljelih od maligne bolesti (samo u M.D.Anderson -Cancer Research Centar,Texas otvoreno je 9 kliničkih studija) što govori o aktualnosti ovog problema (60,64). Nekoliko velikih meta-analiza dokazalo je da maligna bolest kao i njeno liječenje utječe na kognitivne promjene (119,120,121,122,123).

O značaju koji se pridaje kognitivnim funkcijama u oboljelih od maligne bolesti govori i osnivanje udruge koja se bavi samo ovim problemom. Godine 2003.g. održan je prvi radni sastanak o kognitivnim disfunkcijama u malignih bolesnika (Cognitive Workshop , Banff, Canada, 2003). Neuropsiholozi, klinički i eksperimentalni psiholozi, onkolozi i radiolozi prikazali su svoja istraživanja. Zaključili su da neki bolesnici pokazuju kognitivne disfunkcije već prije ikakvog liječenja, neki neposredno nakon ili dugo vremena poslije terapije te da su u nekih bolesnika oštećenja trajna. U rujnu 2006.g. održan je drugi radni sastanak u Italiji (Veneciji) kada je osnovan Međunarodni odbor za istraživanje kognicije i raka (International Cognition and Cancer Task Force- ICCTF)(120).

2. CILJ ISTRAŽIVANJA

Ciljevi istraživanja su:

1. Ispitati utjecaj anemije i maligne bolesti na kognitivne sposobnosti na ujednačenom uzorku ispitanika oboljelih od maligne bolesti i/ili anemije.
2. Procijeniti u kolikoj mjeri maligna bolest, anemija ili drugi čimbenici (dob, spol, stručna sprema) utječu na kognitivne funkcije oboljelih od malignih bolesti.
3. Utvrditi učinak liječenja anemije na kognitivne funkcije u bolesnika oboljelih od malignih bolesti.

Hipoteze koje se ovim istraživanjem pokušalo dokazati su:

1. Maligna bolest ima negativan utjecaj na kognitivne funkcije bolesnika
2. Anemija ima negativan utjecaj na kognitivne funkcije bolesnika
3. Maligna bolest i anemija imaju sinergistički negativan utjecaj na kognitivne funkcije oboljelih od malignih bolesti.
4. Korekcija anemije poboljšava kognitivne funkcije

3. ISPITANICI I METODE

Studija je provedena kao prospektivna longitudinalna studija, tijekom sedam godina (od 2003.g do 2010.g)

3.1. ISPITANICI

Ispitanici su odabrani metodom slučajnog odabira iz stratificiranog uzorka populacije odraslih bolesnika oba spola koji se kontroliraju ili liječe u Kliničkom bolničkom centru Rijeka (bolnički ili ambulantno), te vanbolničkih ispitanika u ambulantama primarne zdravstvene zaštite, ambulanti sportske medicine i medicine rada. Ispitanici su prospektivno svrstavani u četiri skupine prema prisustvu ili odsustvu maligne bolesti ili anemije (Tablica 4). Tako prvu skupinu čine ispitanici koji imaju istovremeno i malignu bolest i anemiju, u drugoj skupini su oboljeli od maligne bolesti bez anemije, u trećoj skupini su ispitanici sa anemijom koji nisu oboljeli od maligne bolesti dok četvrtu skupinu predstavljaju osobe bez anemije i bez maligne bolesti.

Tablica 4. Skupine ispitanika.

Skupina I	MALIGNNA BOLEST I ANEMIJA
Skupina II	MALIGNNA BOLEST BEZ ANEMIJE
Skupina III	BEZ MALIGNNE BOLESTI S ANEMIJOM
Skupina IV	BEZ MALIGNNE BOLESTI I BEZ ANEMIJE

Skupine su prospektivno ujednačavane tijekom istraživanja četverostrukim uparivanjem te su ispitanici izjednačeni po spolu, dobi i stručnoj spremi. Ispitanici su bili kontrolirani, svrstavani u skupine i liječeni (zbog anemije) od strane glavnog istraživača uz pridržavanje etičkih principa i pravila dobre kliničke prakse, a morali su zadovoljiti slijedeće uključujuće i/ili isključujuće kriterije:

Uključujući kriteriji:

1. Dob od 18 do 70 godina;
2. Uredan Folstein-ov Mini Mental State Exam (FMMSE) (Prilog 1);
3. Karnofsky skala procjene općeg tjelesnog stanja (KPS, engl. Karnofsky performance score) \geq od 50% (pokretni i polupokretni) (Prilog 2);
4. Očekivano preživljenje više od 3 mjeseca;
5. Za skupinu I i II patohistološki ili citološki potvrđena dijagnoza maligne bolesti;
6. Antitumorska terapija maligne bolesti nije započeta;
7. Potpisan informirani pristanak odobren od etičke komisije (Prilog 3).

Isključujući kriteriji:

1. Ispitanici koji ne mogu biti testirani zbog općeg stanja (KPS manje od 50%);
2. Teške prateće bolesti (akutni infekt, mentalni, neurološki, motorički poremećaji, preboljeli cerebrovaskularni infarkt, psihijatrijska oboljenja, plućne bolesti s teškom respiratornom insuficijencijom, preboljeli infarkt miokarda, srčana dekompenzacija-NYHA \geq 2 te neregulirana šećerna bolest);
3. Uzimanje lijekova koji bi mogli utjecati na kogniciju (kortikosteroidi, psihijatrijska terapija i dr.);

4. Započeto liječenje maligne bolesti;
5. Umrli ili povukli informirani pristanak za vrijeme perioda ispitivanja (između prvog i drugog mjerenja).

Istraživanje i prikupljanje podataka provedeno je poštujući temeljne etičke i bioetičke principe u skladu s Nürnberškim kodeksom i najnovijom revizijom Helsinške deklaracije. Privatnost (zaštita medicinske tajne) prikupljenih podataka osigurana je pohranom u skladu sa Zakonom o zaštiti osobnih podataka, Narodne novine, br. 103/03., 118/06., 41/08., Uredbom o načinu vođenja i obrascu evidencije o zbirkama osobnih podataka, Narodne novine, br. 105/04. i Uredbom o načinu pohranjivanja i posebnim mjerama tehničke zaštite posebnih kategorija osobnih podataka, Narodne novine, br. 139/04.).

Obzirom da su uz uobičajene medicinske postupke bila provedena dodatna istraživanja i mjerenja, svi ispitanici su bili upoznati s time i potvrdili svoj pristanak potpisivanjem informirane suglasnosti odobrene od strane etičke komisije (prilog 3).

3.2. METODE

Prema prethodno navedenim kriterijima u istraživanje su uključeni ispitanici sa novootkrivenim solidnim tumorom ili hematološkom malignom bolesti koja je dokazana citološki ili patohistološki (Skupina I i II) i ispitanici koji nemaju malignu bolest (Skupina III i IV).

U svih ispitanika su u dva navrata – pri prvom pregledu (T1) i nakon mjesec dana (T2) procijenjene: kliničke značajke, laboratorijski parametri i kognitivne funkcije.

Mjerenja su provođena od strane ispitivača educiranog i osposobljenog za primjenu CRD-opreme a odvijala su se u standardiziranim uvjetima (mirna prostorija u kojoj borave ispitanik i ispitivač, bez mogućnosti ometanja tijekom mjerenja).

Ukoliko je trenutno stanje bolesnika i njegovo liječenje to zahtjevalo, ponovljeno mjerenje (T2) moglo je biti provedeno nešto ranije (najviše 7 dana) npr. ako je bolesnik morao primiti kemoterapiju ona se nije odgađala već je mjerenje pomaknuto prije terapije. Također smo dopuštali odgađanje mjerenja (maksimalno do 7 dana) u slučaju akutnog infekta, menstruacije ili drugih zbivanja (npr. invazivne dijagnostičke pretrage i sl.) koja bi mogla utjecati na kognitivne sposobnosti. U anemičnih bolesnika je u periodu između dva mjerenja anemija korigirana prema American Society of Clinical Oncology (ASCO) i American Society of Hematology (ASH) smjericama liječenja anemije (Prilog 5). Bolesnike koji su u praksi liječeni Eritropoetinom, nismo prikazali u ovoj studiji, što je obrazloženo u diskusiji .

Efikasnost liječenja anemije procijenili smo razlikom vrijednosti Hb između dva mjerenja, a odgovorom (prema WHO definiciji) smo smatrali porast Hb za 20 g/L ili normalizaciju vrijednosti Hb (preko 120 g/L).

3.2.1. Prikupljanje kliničkih podataka

Općim upitnikom (Prilog 6) zabilježeni su slijedeći klinički i laboratorijski podaci:

- Opći podaci o bolesniku (Ime, prezime, dob, spol, stručna sprema, anamnestički podaci);
- Vrsta maligne bolesti;
- Podaci o anemiji :
 1. vrijednosti hemoglobina;
 2. trajanje anemije izraženo kao: kratko (do 6 mj.);
srednje (6-12 mj.);
i dugo (preko 12 mj.);
 3. vrsta primjenjene terapije anemije između T1 i T2.

3.2.2. Određivanje laboratorijskih parametara

Varijabla vrijednosti hemoglobina zabilježena je iz laboratorijskih nalaza kompletne krvne slike određene u laboratorijima Kliničkog bolničkog centra Rijeka ili vanbolničkim laboratorijima. Vrijednosti Hb izražene su u g/L u skladu sa SI jediničnim sustavom.

Za praćenje anemije, kriterij je bila vrijednost hemoglobina. Anemija je definirana razinom hemoglobinom nižom od 120 g/L za oba spola. U anemičnih je bolesnika po potrebi istovremeno bilo određeno željezo, UIBC, TIBC, feritin, kompletna krvna slika te drugi laboratorijski parametri radi određivanja optimalne terapije u liječenju anemije prema principima dobre kliničke prakse.

3.2.3. Procjena kognicije – CRD serija psihomotornih testova

U našoj studiji koristili smo testove iz CRD- serije (Complex Reactiometer Drenovac) koji ispituju brzinu reagiranja na podražajni sklop različitog informacijskog sadržaja(25).

Instrumenti CRD serije su prethodno atestirani i utvrđena je njihova pouzdanost.

Sam uređaj sastoji se od:

1. Četiri instrumenta- radne ploče tipa reakciometra sa ukupno 54 signalno- komandna sklopa za zadavanje psihodijagnostičkih testova (CRD1, CRD 2,CRD 3, CRD 4).
2. Softvera za automatsko provođenje mjernog procesa
3. Osobnog računala tipa PC 486
4. Laserskog pisača
5. Generatora testova i
6. Baze podataka

Ukupno trajanje mjerenja iznosi oko 20 minuta, uz prethodnu pripremu i uvježbavanje bolesnika. U ovom je istraživanju od brojnih testova koji se CRD-om mogu provesti, korišteno 7 standardiziranih testova redoslijedom kako je dolje navedeno od najviših mentalnih funkcija do jednostavnih reakcija na svjetlosni i zvučni podražaj.

3.2.3.1. Sposobnost konvergentnog induktivnog mišljenja (CRD 11)

Zadatak ispitanika je da riješi jednostavan zadatak zbrajanja ili oduzimanja. Preko signalne ploče ispitanik dobiva informaciju koje brojeve treba povezati i koju matematičku operaciju (zbrajanje ili oduzimanje izvršiti). Odgovor daje pritiskom na prekidač na komandnoj ploči ispod broja koji predstavlja rješenje zadanog numeričkog problema. Rezultat je prosječno vrijeme latencije odgovora na 35 zadataka izvršeno u stotinkama sekunde.

3.2.3.2. Sposobnost spacijalne vizualizacije (CRD 13)

Ovim testom ispituje se brzina i točnost prepoznavanja likova koji se javljaju u promjenjivim veličinama i različitim položajima u prostoru na signalnoj ploči (12 signalnih lampica raspoređenih u tri reda i četiri stupca). Kombinacija lampica ocrta geometrijski lik: crtu, rašlje, trokut, četverokut itd. koji mogu biti različite veličine ili različito zakrenuti u prostoru. Zadatak je ispitanika da brzo i točno stisne tipku za odgovor obilježenu tim likom.

3.2.3.3. Sposobnost vizualne orijentacije (CRD 21)

Ovim testom ispituje se brzina i točnost orijentacije u prostoru. Uz rubove instrumenta smještene su signalne lampice od kojih dvije istodobnim paljenjem predstavljaju koordinate čije sjecište (tipku za odgovor) ispitanik mora brzo i točno pronaći. Rezultat je prosječno vrijeme odgovora na 35 zadataka izvršeno u stotinkama sekunde.

3.2.3.4. Sposobnost učenja labirinta (CRD 341)

Ovo je najsloženiji od svih testova. Zadatak ispitanika je da pritiskom na donji ili gornji prekidač «nauči» i zapamti slijed kojim će doći do kraja labirinta. Kada zadatak ponovi uspješno tri puta uzastopce test je završen. Rezultat predstavlja vrijeme potrebno za obavljanje testa, broj grešaka, perseveracija i drugi softverski programirani parametri.

3.2.3.5. Složena psihomotorna reakcija (CRD411)

Složena psihomotorna reakcija izražena je vremenom latencije od pojave podražaja koji može biti paljenje jednog, dva ili tri svjetla na kontrolnoj ploči. Zadatak ispitanika je da reagira jednom rukom ili nogom, s dvije ruke ili noge ili rukom i nogom istovremeno, zavisno od mjesta pojavljivanja svjetlosnog signala na kontrolnoj ploči. Rezultat je prosječno vrijeme latencije na 35 podražaja izraženo u stotinkama sekunde.

3.2.3.6. Jednostavna psihomotorna reakcija na zvučne podražaje (CRD 433)

Jednostavna psihomotorna reakcija na zvučne podražaje izražena je vremenom latencije (u msec) od zadavanja zvučnog podražaja do reagiranja kažiprstom dominantne ruke na mikroprekidač. Rezultat ispitanika je prosječno vrijeme latencije na 20 podražaja izraženo u milisekundama.

3.2.3.7. Jednostavna psihomotorna reakcija na svjetlosne podražaje (CRD 434)

Jednostavna psihomotorna reakcija na svjetlosne podražaje izražena je vremenom latencije od zadavanja svjetlosnog podražaja do reakcije kažiprstom dominantne ruke na mikroprekidač. Rezultat ispitanika je prosječno vrijeme latencije na 20 podražaja izraženo u milisekundama.

Registracija podataka vrši se elektronskim kronometrom, a informacije o vremenu rješavanja i broju pogrešnih reakcija za svaki pojedini zadatak unose se preko registratora i štampača u protokol na kompjuteru Hewlett –Packard s Windows XP operacijskim sustavom. Kompjutorski software u svakom testu analizira brojne druge indikatore (parcijalne pokazatelje uratka) koji govore o pojedinim dinamičkim funkcijama SŽS i statistički ih obrađuje.

Primjenom posebne metodologije frakcioniranja latentnih perioda rješavanja zadataka i zahvaljujući kompjuterskoj tehnologiji mjerenja i bilježenja rješavanja svakog pojedinog zadatka u CRD testu izvode se različiti pokazatelji uratka pojedinih CRD testova, a to su:

1. Vrijeme rješavanja pojedinačnih zadataka (najkraće, najduže i prosječno vrijeme).
2. Vrijeme rješavanja testa u cjelini. U njemu se očituje interakcija svih čimbenika koji određuju uspješnost rješavanja određenog testa, tj. uzajamno djelovanje brzine, stabilnosti, pouzdanosti (točnosti) i izdržljivosti.
3. Broj pogrešaka kod rješavanja jednog zadatka indikator je funkcionalnih smetnji (perseveracije, rigidnosti ili mentalne inkontinencije) dok je ukupni broj pogrešaka u cijelom testu indikator disocijacije i koncentracije pozornosti.
4. Varijabilitet brzine i točnosti rješavanja zadataka u funkciji odvijanja testa (fluktuacija)
5. Pokazatelji manifestacije funkcionalnih smetnji kod rješavanja pojedinih zadataka i testa u cjelini
6. Ukupni balast je ukupno izgubljeno vrijeme, odnosno pokazatelj neracionalno utrošenog vremena u rješavanju testa u cjelini
7. Startna disocijacija je izgubljeno vrijeme u rješavanju prvih pet zadataka u testu, a odraz je emocionalne smetnje u prvom susretu ispitanika sa novim sadržajem djelovanja.
8. Startni balast je pokazatelj izgubljenog vremena kod rješavanja zadataka u prvoj polovini testa.
9. Završni balast je pokazatelj izgubljenog vremena kod rješavanja zadataka u drugoj polovini testa.
10. Transfer iskustva (plastičnost) je indikator uspješnosti formiranja novog stereotipa ponašanja, odnosno transfera iskustva iz početnog u završni dio testa.
11. Zamorljivost psihonervnih struktura indikator je radne sposobnosti. Izražava se indeksom završni balast/startni balast. Indeks veći od 1 označava svojstvo izdržljivosti psihonervnih struktura angažiranih u rješavanju zadataka određenog testa.
12. Stupanj neiskorištenog iskustva u labirintu je indikator neadekvatne učinkovitosti u učenju prolaza kroz labirint.

13. Pokazatelji funkcionalne inkontinencije. Kod dijela ispitanika se disocijacija sustavno manifestira u pojavi serije pogrešaka pri rješavanju istog zadatka, kao reakcije na povratnu informaciju o netočnosti rješenja određenog zadatka. Takve teškoće kontroliranja ponašanja očituju se u nekontroliranom pritiskanju različitih tipki za odgovore što ponašanju daje oznake emocionalne inkontinencije (koju mogu pratiti i nekontrolirani smijeh, manifestacije srdžbe, plač i sl.)
14. Broj regresija je svaki manje uspješan prolaz u odnosu na prethodno svladanu razinu (broj točno riješenih alternativa) putanje kroz labirint.
15. Broj perseveracija tj. učestalosti pogreške u rješavanju istog zadatka govori o rigidnosti psihonervnih struktura tj. perzistiranju na netočnom odgovoru.
16. Broj, mjesto, javljanje i trajanje mentalne blokade govori o dezorganizaciji funkcije i teškoćama u procesiranju podražajnog sadržaja

U prethodnim istraživanjima pouzdanosti testova i parcijalnih pokazatelja učinka u CRD testovima utvrđeno je da zadovoljavaju očekivane kriterije dosljednosti kod testa-retesta, homogenosti i sukladnosti paralelnih formi sa koeficijentom korelacije preko 0,80.

Istodobno smo u procjeni kognitivnih funkcija koristili Folstein-ov Mini Mental Status Exam (FMMSE) koji se standardno primjenjuje u sličnim neurokognitivnim istraživanjima kako bismo isključili bolesnike sa patološkim FMMSE i eventualnom latentnom demencijom.

Rezultati pojedinih kognitivnih testova u pojedinim skupinama poslužili su za izradu normativa i tabelarno su prikazani u usporedbi sa prethodno utvrđenim standardnim vrijednostima različitih obrazovnih razina i zanimanja (25)

3.2.4. Statistička obrada podataka

Studijom je obuhvaćeno ukupno 400 bolesnika (po 100 za svaku skupinu) koji su razvrstani u skupine na osnovu dvaju nezavisnih varijabli: maligne bolesti (M) i anemije (A).

Na taj način mogli smo odmah provesti dvosmjernu analizu varijance, sa dvije nezavisne varijable (tablica 5.)

Tablica 5. Nezavisne varijable. Maligna bolest(M) i anemija(A).

	Maligne bolesti		
		Ima	Nema
Anemije	Ima	M+ A+ SKUPINA 1	M-A+ SKUPINA 3
	Nema	M+ A- SKUPINA 2	M- A- SKUPINA 4

Treća zavisna varijabla bila je kognicija mjerena dva puta kod svih bolesnika: T 1 - bazalno mjerenje i T 2 -nakon mjesec dana .

1. U prikazu općih demografskih podataka i dobivenih rezultata korišteni su postotni račun, dijagrami i krivulje.
2. Razlike tj. ujednačenost među skupinama testirani su hi-kvadrat testom.
3. Analizom varijance testirane su razlike među varijablama.
4. Scheffeovim testom provedena je „post hoc“ analiza nakon analize varijance tj. testiranje značajnosti razlika među aritmetičkim sredinama skupina.

5. T testom za neovisne uzorke testirane su razlike pokazatelja uratka pri prvom (T1) i drugom (T2) mjerenju.
6. Analizom kovarijance testirane su promjene Hb i kognitivnih testova, gdje su inicijalne vrijednosti smatrane kovarijantama. Ponovljeno mjerenje je zasebna varijabla (trosmjerna analiza (ko)varijance).
7. Krostabulacijskom analizom polja kontingencijskih tablica testirana je povezanost pojedinih varijabli.
8. Backward stepwise analiza korištena je za definiranje najznačajnije varijable tj. određivanje koji su značajni čimbenici imali efekta na zavisnu varijablu i koliki je relativni doprinos svakog od njih (beta ponderi).
9. Grafički je prikazan efekt anemije i maligne bolesti na kogniciju.
10. Dvosmjernom analizom varijance testirana je značajnost efekta anemije i maligne bolesti na kognitivne sposobnosti u pojedinim kognitivnim testovima
11. Rezultati kognitivnih testova poslužili su za izradu normativa i tabelarno su prikazani u usporedbi sa prethodno utvrđenim standardnim vrijednostima različitih obrazovnih razina i zanimanja (25)
12. Rezultati psihologijskih testova analizirani su primjenom statističkog postupka ANOVAe.

4. REZULTATI

4.1. PRIKAZ ISPITANIKA

U ispitivanju je sudjelovalo ukupno 400 bolesnika, po 100 u svakoj skupini. Skupinu 1 činili su ispitanici oboljeli od maligne bolesti koji su ujedno bili anemični, Skupinu 2: ispitanici oboljeli od maligne bolesti bez anemije, Skupinu 3: anemični bolesnici bez maligne bolesti, Skupinu 4: ispitanici bez maligne bolesti i bez anemije (tablica 6).

Tablica 6: Ispitanici po skupinama.

SKUPINE ISPITANIKA	ZNAČAJKE	BROJ
Skupina I	OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI I ANEMIJE	100
Skupina II	OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI BEZ ANEMIJE	100
Skupina III	BEZ MALIGNNE BOLESTI SA ANEMIJOM	100
Skupina IV	BEZ MALIGNNE BOLESTI I BEZ ANEMIJE	100
UKUPNO		400

Tablica 7. Demografska obilježja ispitanika. Broj ispitanika po skupinama prema spolu, stručnoj spremi i dobi.

	SKUPINA1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4	UKUPNO
MUŠKARCI	44	44	44	44	176
ŽENE	56	56	56	56	224
NSS	11	12	11	9	43
SSS	53	61	63	53	230
VSS	36	27	26	38	127
DOB(SD)	48,75 (12,82)	48,4 (12,8)	47,49 (12,73)	47,33 (14,43)	47,99 (13,18)
UKUPNO	100	100	100	100	400

Razlike među skupinama testirane su hi-kvadrat testom koji je pokazao da nema značajnih razlika među njima tj. da su sve četiri skupine ujednačene po spolu i stručnoj spremi (Tablica 8).

Tablica 8. Razlike među skupinama prema spolu i stručnoj spremi.

	Hi-kvadrat	df	p
Pearsonov hi-kvadrat	5,436520	Df=6	p=0,48917
M-L hi-kvadrat	5,457066	Df=6	p=0,48667

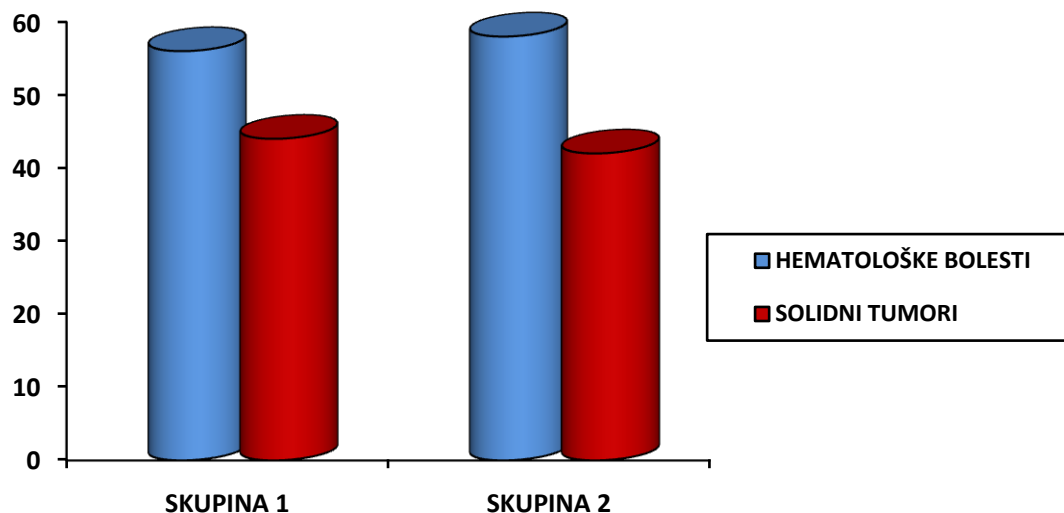
Sve četiri skupine su ujednačene prema dobi (test analize varijance), tablica 9.

Tablica 9. Razlike u dobi bolesnika.

	Df	df	F	p
DOB	3	396	0,273263	0,844684

4.2. OBILJEŽJA ISPITANIKA OBZIROM NA VRSTU MALIGNE BOLESTI

Od ukupno 400 ispitanika 200 je bolovalo od malignih bolesti (1. i 2. Skupina).



Slika 1. Zastupljenost hematoloških malignih bolesti i solidnih tumora u Skupini 1 i 2.

Slika 1. prikazuje zastupljenost solidnih i hematoloških maligniteta u obje skupine. U prvoj skupini (s anemijom) bilo je 56% bolesnika s hematološkim malignim bolestima i 44% bolesnika sa solidnim tumorima dok je u drugoj skupini (bez anemije) taj odnos bio 58%:42% .

U tablici 10 prikazane su pojedinačne dijagnoze oboljelih od malignih bolesti prve i druge skupine.

Tablica 10. Broj ispitanika u odnosu na sijelo maligne bolesti.

Maligne bolesti	BROJ	BROJ
	BOLESNIKA	BOLESNIKA
	Skupina 1	Skupina 2
NE HODGKINOV LIMFOM	29	30
AKUTNA LEKEMIJA	10	7
HODGKINOVA BOLEST	7	8
MULTIPLI MIJELOM	6	8
KRONIČNA LIMFATIČNA LEUKEMIJA	3	2
KRONIČNA MIJELOIČNA LEUKEMIJA	1	3
RAK DOJKE	9	8
RAK DEBELOG CRIJEVA	7	6
KARCINOM ŽELUCA	6	6
RAK GINEKOLOŠKOG PODRUČJA	7	7
RAK UROLOŠKOG PODRUČJA	4	4
TUMORI GLAVE I VRATA	4	4
HEPATOCELULARNI RAK	2	1
RAK PLUĆA	2	2
RAK ŠTITNJAČE	2	2
RAK PANKREASA	1	2
UKUPNO	100	100

Iz slike 1 i Tablice 10 vidi se da je raspodjela bila podjednaka u 1. i 2. skupini, te smo zaključili da su skupine oboljelih maligne bolesti ujednačene i prema vrsti tumora.

4.3. OBILJEŽJA BOLESNIKA OBZIROM NA ANEMIJU

4.3.1. Početne vrijednosti hemoglobina

Početne prosječne vrijednosti hemoglobina pri prvom pregledu bolesnika po pojedinim skupinama prikazane u tablici 11 pokazuju da je najniža razina hemoglobina zabilježena u Skupini 1 (86 g/L). Skupina 3 također je imala anemiju ali u prosjeku uz nešto više razine hemoglobina (94 g/L).

Tablica 11. Prosječne vrijednosti hemoglobina (Hb1) kod prvog mjerenja (T1) izražene u g/L po pojedinim skupinama. U zagradama je prikazana standardna devijacija.

	SKUPINA 1 (N=100)	SKUPINA 2 (N=100)	SKUPINA 3 (N=100)	SKUPINA 4 (N=100)
Hemoglobin (SD)	86,1 (22,59)	132,77 (9,95)	93,98 (20,43)	137,61 (10,34)

Analizom varijance testirali smo razlike među skupinama prema vrijednostima hemoglobina (Hb1). Iz Tablice 12 vidljivo je da postoji značajna razlika u razini hemoglobina među skupinama ($p < 0,001$).

Tablica 12. Razlika među skupinama u razini hemoglobina.

	Df	df	F	p
HB1	3	396	245,0004	0,00

Odnosi vrijednosti hemoglobina, testirani Scheffeovim testom varijable, također pokazuju značajne razlike među skupinama osim skupine 2 i 4 (ispitanici bez anemije) koje su komparabilne i usporedive po vrijednosti hemoglobina a što je i bio cilj istraživanja (Tablica 13). Skupina 1 i 3 razlikuju se u stupnju anemije tj. oboljeli od malignih bolesti (Skupina 1) imali su teži stupanj anemije.

Tablica 13. Značajnosti razlika početnih vrijednosti hemoglobina među pojedinim skupinama.

	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4
SKUPINA 1		0,000000	0,012267	0,000000
SKUPINA 2			0,000000	0,249109
SKUPINA 3				0,000000
SKUPINA 4				

Temeljem navedene statističke obrade ispitanici su bili ujednačeni prema prema spolu, dobi, stručnoj spremi, vrsti malignih bolesti, kao i stupnju anemije u Skupini 2. i 4.

Bolesnici su se statistički značajno razlikovali samo u varijablama koje su se namjeravale promatrati (maligna bolest, anemija).

4.3.2. Trajanje anemije

Jedno od nedovoljno razjašnjenih pitanja u dosadašnjim istraživanjima bilo je utječe li duljina trajanja anemije na kognitivne funkcije. Stoga smo u svih bolesnika definirali koliko je prethodno trajala anemija: manje od 6 mjeseci, od 6-12 mjeseci, više od 12 mjeseci (Tablica 14).

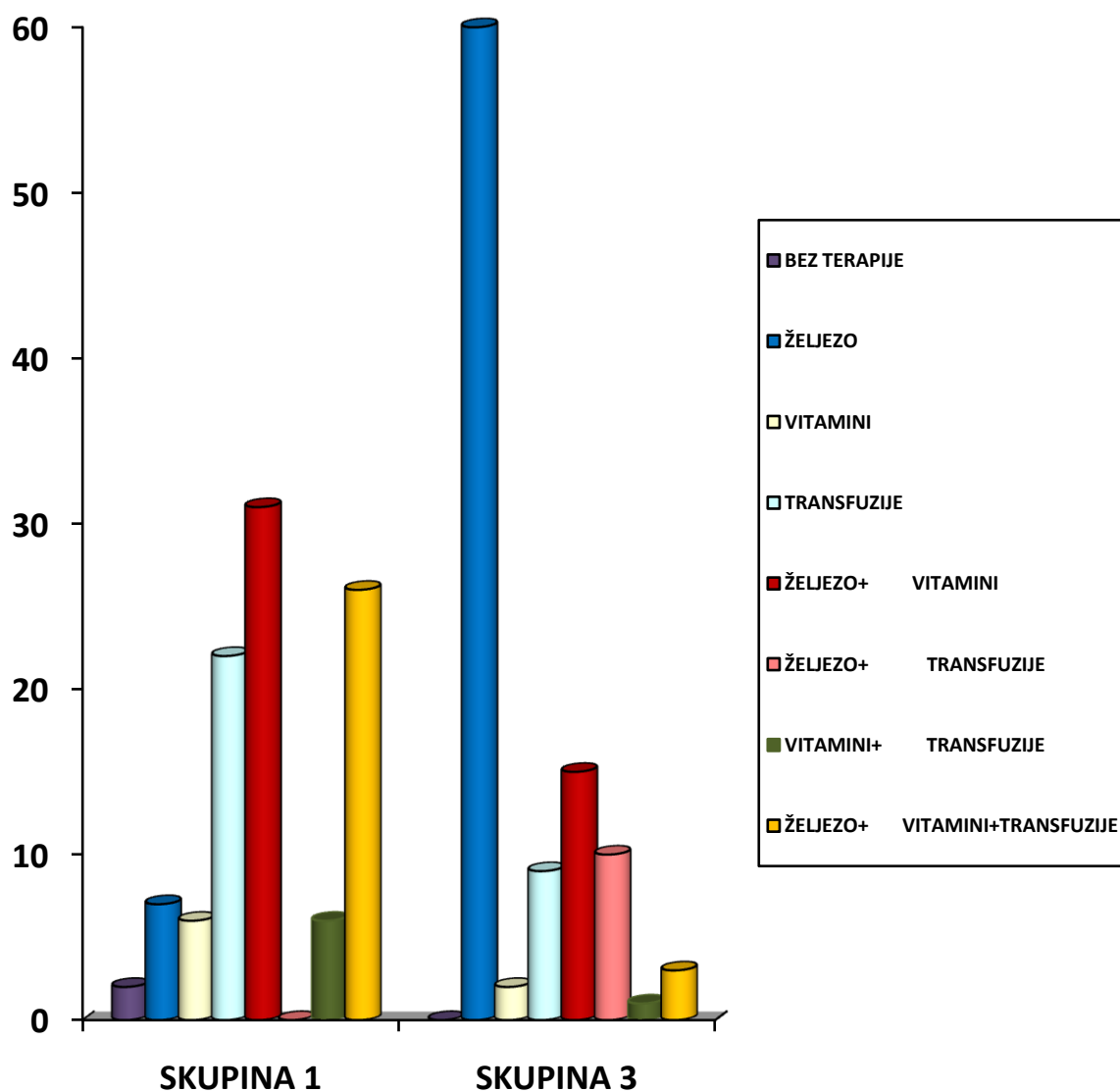
Tablica 14. Broj bolesnika podijeljenih prema trajanju anemije u skupini 1 i 3 prema spolu.

TRAJANJE ANEMIJE	SKUPINA 1 MUŠKARCI	SKUPINA 1 ŽENE	SKUPINA 1 UKUPNO	SKUPINA 3 MUŠKARCI	SKUPINA 3 ŽENE	SKUPINA 3 UKUPNO
MANJE OD 6 MJ.	29	26	55	38	10	48
OD 6-12 MJ	14	14	28	4	15	19
VIŠE OD 12 MJ	1	16	17	2	31	33
UKUPNO	44	56	100	44	56	100

Iz Tablice 14 vidljivo je da je u najvećeg broja bolesnika obje skupine anemija trajala kratko (manje od 6 mj.). Ističe se broj žena u populaciji anemičnih bolesnika bez maligne bolesti (Skupina 3) kod kojih je anemija trajala više od 12 mjeseci.

4.3.3. Liječenje anemije

Grafički i tabelarno prikazali smo zastupljenost pojedinih modaliteta liječenja anemije u skupinama anemičnih bolesnika (Skupina 1 i 3).



Slika 2. Primjenjene terapije u svrhu liječenje anemije u oboljelih od maligne bolesti (Skupina 1) i u bolesnika sa anemijom a bez maligne bolesti (Skupina 3).

Tablica 15. Prikaz broja bolesnika liječenih pojedinim vrstama terapije.

LIJEČENJE ANEMIJE	SKUPINA 1	SKUPINA 3	UKUPNO
BEZ TERAPIJE	2	0	2
ŽELJEZO	7	60	67
VITAMINI	6	2	8
TRANSFUZIJE	22	9	31
ŽELJEZO+VITAMINI	31	15	46
ŽELJEZO+TRANSFUZIJE	0	10	10
VITAMINI+TRANSFUZIJE	6	1	7
ŽELJEZO+VITAMINI+TRANSFUZIJE	26	3	29
UKUPNO	100	100	200

Iz Slike 2 i Tablice 15 vidljivo je da su oboljelima od maligne bolesti (Skupina 1) za liječenje anemije najčešće prepisivane transfuzije krvi, same (22 %) ili u kombinaciji (32%). Ukupno 31% bolesnika liječeno je kombinacijom preparata željeza i vitamina. Nasuprot tome u skupini 2, većina bolesnika je liječena preparatima željeza (60 %).

4.3.4. Uspjeh liječenja anemije

Tabelarno je prikazana zastupljenost bolesnika koji su:

1. dobro odgovorili (porast vrijednosti Hb za više od 20 g/L ili postizanje vrijednosti 120 g/L),
2. nisu odgovorili (Hb isti ili viši ali manje od 20 g/L u donosu na početnu vrijednosti i nije dosegao vrijednost od 120 g/L)
3. pogoršali stupanj anemije (pad vrijednosti hemoglobina).

Tablica 16: Odgovor na liječenje anemije za skupinu 1 i 3.

ODGOVOR NA LIJEČENJE ANEMIJE	SKUPINA 1 MUŠKARCI	SKUPINA 1 ŽENE	SKUPINA 1 UKUPNO (N=100)	SKUPINA 3 MUŠKARCI	SKUPINA 3 ŽENE	SKUPINA 3 UKUPNO (N=100)
DOBAR	43	50	93	43	56	99
BEZ ODGOVORA	0	3	3	1	0	1
POGORŠANJE	1	3	4	0	0	0
UKUPNO	44	56	100	44	56	100

Iz tablice 16 vidljivo je da je 93% bolesnika oboljelih od maligne bolesti imalo dobar odgovor na liječenje anemije. Tri bolesnice nisu odgovorile na liječenje anemije (bolesnica s ginekološkim rakom, bolesnica s Ne-Hodgkinovim i bolesnica s Hodgkinovim limfomom). Pogoršanje anemije u prvoj skupini imao je jedan bolesnik sa ne Hodgkinovim limfomom te tri bolesnice od kojih su sve tri imale akutnu mijeloičnu leukemiju.

U skupini 3 dobar je odgovor postiglo 99% ispitanika, a jedini bolesnik koji je ostao bez odgovora na liječenje imao je krvarenje iz probavnog trakta između prvog i drugog mjerenja.

4.3.5. Vrijednosti hemoglobina postignute liječenjem anemije

Iz Tablice 17 vidljivo je da je u prethodno anemičnih bolesnika postignuta dobra korekcija anemije. U Skupine 1 dosegnuta je prosječna vrijednost hemoglobina 118 g/L u odnosu na početnih 86 g/L. Skupina 3 je u potpunosti normalizirala prosječnu vrijednost hemoglobina (122 g/L) u odnosu na ranijih 94 g/L. U oboljelih od maligne bolesti koji su u početku imali normalne vrijednosti hemoglobina (Skupina 2) te stoga nisu primali nikakvu terapiju za liječenje anemije, u odnosu na prvo mjerenje došlo je do pada hemoglobina sa 133 g/L na 131 g/L.

Tablica 17. Prosječne vrijednosti hemoglobina (Hb2) izražene u g/L nakon korekcije anemije kod drugog mjerenja (T2) po pojedinim skupinama.

	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4	UKUPNO
	(N=100)	(N=100)	(N=100)	(N=100)	
Hemoglobin2	117,88	130,79	121,75	138,2	127,15
(SD)	(13,82)	(11,68)	(9,68)	(9,32)	(13,74)

Analizom varijance testirali smo razlike među skupinama prema postignutim vrijednostima hemoglobina nakon liječenja (Tablica 18) i zaključili da postoje značajne razlike među skupinama ($p < 0,001$).

Tablica 18. Testiranje razlike među skupinama prema vrijednostima hemoglobina nakon liječenja anemije (Hb2).

	Df	df	F	p
HB2	3	396	65,67102	0,00

Scheffeovim testom (Tablica 19) dokazali smo također značajne razlike među skupinama ($p < 0,001$) osim među skupinama 1 i 3 koje se statistički ne razlikuju, što znači da smo liječenjem anemije postigli ujednačenje obje skupine koje su prethodno bile anemične. Ispitanici koji prethodno nisu bili anemični i dalje su imali značajno više vrijednosti hemoglobina a značajno su se razlikovali i među sobom u smislu da je skupina zdravih (Skupina 4) imala najvišu razinu hemoglobina (138 g/L) kao i pri prvom mjerenju (138 g/L), dok je u oboljelih od maligne bolesti bez prethodne anemije došlo do pogoršanja vrijednosti Hb.

Tablica 19. Testiranje značajnosti razlika među skupinama prema vrijednosti hemoglobina nakon liječenja anemije.

	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4
SKUPINA 1		0,000000	0,118893	0,000000
SKUPINA 2			0,000001	0,000103
SKUPINA 3				0,000000
SKUPINA 4				

4.3.6. Promjena vrijednosti hemoglobina između prvog i drugog mjerenja

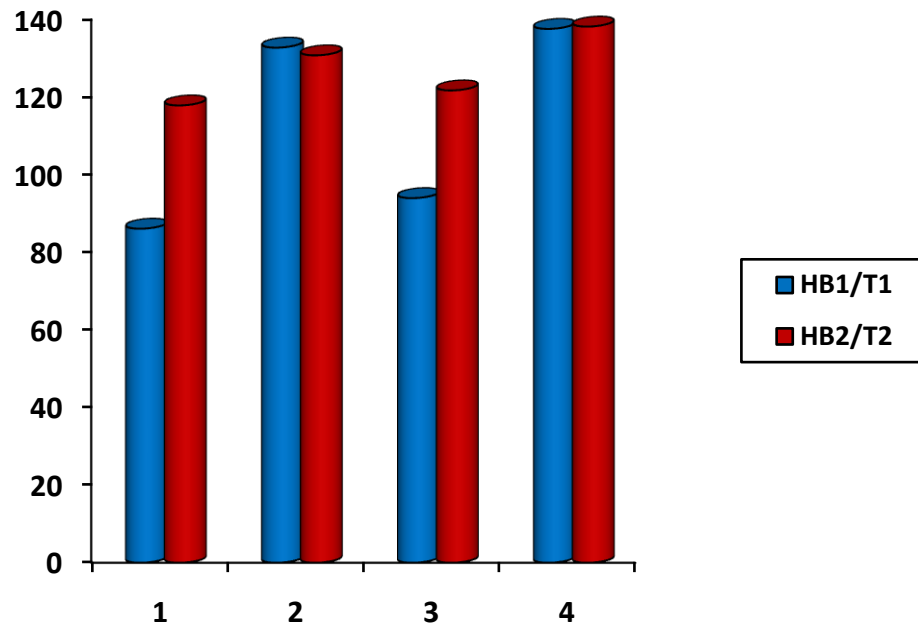
Analizom pomaka vrijednosti hemoglobina (Hb2-Hb1) između prvog i drugog mjerenja (T2-T1), tj. nakon liječenja anemije dobili smo rezultate prikazane u Tablici 20.

Tablica 20. Razlika vrijednosti hemoglobina između prvog i drugog mjerenja izražena u g/L po skupinama.

	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4	UKUPNO
	(N=100)	(N=100)	(N=100)	(N=100)	
HB2-HB1	31,7	-1,88	27,79	0,61	14,55
(SD)	(18,77)	(8,57)	(16,87)	(3,72)	(20,34)

Iz tablice 20 vidljivo je da je najveći porast hemoglobina postignut u Skupini 1 (prosječno 32 g/L). U Skupine 3 povisio se hemoglobin u odnosu na početne vrijednosti za 28 g/L. U Skupine 4 došlo je do minimalnog porasta hemoglobina (1 g/L) dok je u Skupini 2 došlo do pada Hb za 2 g/L.

Promjena vrijednosti Hb u svih ispitanika (Slika 3):



Slika 3. Vrijednosti hemoglobina pri prvom (plavi stupac-Hb1/T1) i drugom mjerenju (crveni stupac Hb2/T2). Na apscisi je prikazan broj skupine, a na ordinati vrijednosti hemoglobina u g/L).

Analizom varijance testirali smo razlike među skupinama i utvrdili da se skupine značajno razlikuju na razini statističke značajnosti $p < 0,001$ (Tablica 21).

Tablica 21. Razlika vrijednosti hemoglobina prije i poslije liječenja anemije.

	Df	df	F	P
HB2-1	3	396	171,7632	0,00

Scheffeovim testom dokazali smo podudarnost skupine 1 i 3 u pomaku vrijednosti hemoglobina nakon liječenja anemije. Skupine 2 i 4 također su bile ujednačene prema razlikama hemoglobina (Tablica 22).

Tablica 22. Testiranje značajnosti razlika među skupinama prema razlici vrijednosti hemoglobina prije i poslije liječenja anemije.

	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4
SKUPINA 1		0,000000	0,240500	0,000000
SKUPINA 2			0,000000	0,634859
SKUPINA 3				0,000000
SKUPINA 4				

4.4. REZULTATI URATKA NA TESTOVIMA CRD-SERIJE

Rezultati uratka na testovima CRD-serije prikazani su onim redoslijedom kako su bili izvođeni tijekom ispitivanja. Za svaki test i za sve četiri skupine analizirani su:

- Pokazatelji uratka pri prvom mjerenju (T1)
- Pokazatelji uratka ponovljenog mjerenja (T2) nakon korekcije anemije
- Testiranje razlike u testovima među skupinama

Koristeći analizu varijance i Sheffeov test kojim je testirana značajnost razlika među aritmetičkim sredinama skupina.

- Testiranje razlike između prvog i drugog mjerenja
- Korelacija uratka u testovima kognitivnih sposobnosti u odnosu na vrijednosti Hb1, Hb2, razlike Hb između prvog i drugog mjerenja, te u odnosu na spol, dob, stručnu spremu i trajanje anemije kako bismo procijenili utjecaj pojedinih varijabli na promjene kognitivnih sposobnosti.
- Regresijska analiza prethodno navedenih varijabli zbog procjene koja od varijabli ima najznačajniji utjecaj na kognitivne sposobnosti.
- Na kraju su vrijednosti mjerenja uspoređena sa ranije definiranim standardima u različitim populacijama ljudi čime smo definirali normative za naše ispitanike.

Rezultati psihologijskih testova analizirani su primjenom statističkog postupka ANOVAe.

4.4.1. Rezultati pojedinačnih testova kognitivnih sposobnosti po skupinama

U ovom poglavlju izloženi su rezultati deskriptivne statistike o uratku ispitanika po pojedinačnim testovima kako bi se mogle analizirati pojedine kognitivne sposobnosti koje ti testovi mjere.

Redom su prikazani, istim slijedom kojim su izvođeni pri samim mjerenjima, kognitivni testovi od najviših mentalnih procesa koji su odraz inteligencije (CRD 11) do najjednostavnijih refleksnih reakcija na zvuk i svjetlo. Za svaki test prikazani su:

- Pokazatelji uratka pri prvom mjerenju (T1)
- Pokazatelji uratka ponovljenog mjerenja (T2) nakon liječenja anemije
- Testiranje razlike u testovima među skupinama

Rezultati su prikazani komparativno za sve četiri skupine a zbog preglednosti i jasnoće odmah su prikazana mjerenja prije (T1) i nakon liječenja anemije (T2).

4.4.1.1. Test konvergentnog induktivnog mišljenja (CRD 11)

U Tablici 23 prikazani su podaci deskriptivne statistike o uratku ispitanika na testu konvergentnog mišljenja (opća sposobnost snalaženja u problemnim situacijama) prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

Tablica 23. Komparativni prikaz prosječnih rezultata pokazatelja uratka na testu CRD 11 (konvergentno induktivno mišljenje) prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

CRD 11	SKUPINA 1 (N=100)		SKUPINA 2 (N=100)		SKUPINA 3 (N=100)		SKUPINA 4 (N=100)	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
UKUPNO	336,05	263,12	197,31	206,83	197,30	175,15	141,36	141,04
VRIJEME	(153,14)	(113,80)	(77,73)	(92,20)	(55,45)	(48,15)	(40,37)	(38,85)
BROJ	5,96	3,89	3,61	3,58	5,47	4,49	2,70	2,38
POGREŠAKA	(4,71)	(3,55)	(2,77)	(2,80)	(8,37)	(6,91)	(1,97)	(2,1)
Ukupno vrijeme pogreške	44,4	22,28	17,6	18,53	22,4	15,74	10,1	8,91
	(40,2)	(19,77)	(18,1)	(21,68)	(27,9)	(17,86)	(10,1)	(9,66)
Prosječno vrijeme nakon pogreške	33,5	26,29	17,8	18,87	18,7	20,23	10,3	9,73
	(28,8)	(24,57)	(19,9)	(22,46)	(17,7)	(34,91)	(8,3)	(8,46)
UKUPNI	183,13	144,04	97,81	72,18	99,17	90,26	62,71	62,88
BALAST	(125,27)	(90,83)	(60,62)	(61,67)	(42,76)	(38,13)	(29,25)	(28,45)
Startni balast	103,95	80,61	51,79	56,1781	55,23	49,0	32,47	32,47
	(88,85)	(60,1)	(34,82)	(51,93)	(29,01)	(25,67)	(16,78)	(16,51)
Završni balast	79,2	63,43	46,0	66,57	43,9	41,27	30,2	30,41
	(45,3)	(43,74)	(27,6)	(61,69)	(17,6)	(17,48)	(14,4)	(14,48)
URADLJIVOST	1,44	1,42	1,16	1,26	1,28	1,26	1,12	1,12
	(1,67)	(0,83)	(0,37)	(1,4)	(0,5)	(0,62)	(0,40)	(0,42)
ZAMORLJIVOST	0,95	0,9	0,96	2,0	0,88	0,96	1,02	1,02
	(0,46)	(0,43)	(0,35)	(1,8)	(0,31)	(0,42)	(0,42)	(0,42)

* Varijable su izražene u sekundama. U zagradi je prikazana standardna devijacija.

Analizom varijance testirane su razlike među pojedinim skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka CRD testa 11 pri prvom mjerenju (T1) i dokazano je da se skupine značajno razlikuju u svim uradcima testa CRD 11 osim u uradljivosti i zamorljivosti.

Tablica 24. Testiranje razlike pojedinih pokazatelja uratka testa CRD11 među skupinama pri prvom mjerenju (T1).

CRD 11	Df	Df	F	p
UKUPNO VRIJEME	3,0	396,0	80,563	0,0000
BROJ POGREŠAKA	3,0	396,0	9,114	0,0000
Ukupno vrijeme pogreške	3,0	396,0	30,924	0,0000
Prosječno vrijeme nakon pogreške	3,0	395,0	23,436	0,0000
UKUPNI BALAST	3,0	396,0	47,458	0,0000
Startni balast	3,0	396,0	36,179	0,0000
Završni balast	3,0	396,0	51,834	0,0000
URADLJIVOST	3,0	396,0	2,387	0,0686
ZAMORLJIVOST	3,0	396,0	2,204	0,0871

Sheffeovim testom (Tablica 25) potvrđene su razlike među skupinama u izvođenju testa CRD 11 osim što su Skupina 2 i 3 bile istovjetne.

Tablica 25. Testiranje razlike među skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka pri prvom mjerenju u testu CRD 11.

CRD 11	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4
SKUPINA 1		0,000000	0,000000	0,000000
SKUPINA 2			1,000000	0,000458
SKUPINA 3				0,000459
SKUPINA 4				

4.4.1.2. Test specijalne vizualizacije (CRD 13)

U Tablici 26 prikazani su podaci deskriptivne statistike o uratku ispitanika na testu specijalne vizualizacije, odnosno sposobnosti prepoznavanja likova rotiranih u prostoru prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

Tablica 26. Komparativni prikaz prosječnih rezultata pokazatelja uratka na testu CRD 13 (specijalna vizualizacija) prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

CRD 13	SKUPINA 1 (N=100)		SKUPINA 2 (N=100)		SKUPINA 3 (N=100)		SKUPINA 4 (N=100)	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
UKUPNO VRIJEME	306,80 (119,61)	246,82 (97,9)	214,8 (79,76)	222,21 (82,65)	226,74 (78,43)	197,78 (63,65)	160,75 (82,41)	159,57 (80,96)
BROJ POGREŠAKA	7,34 (7,25)	5,02 (5,37)	5,75 (6,25)	6,27 (6,27)	6,39 (4,46)	5,11 (3,99)	4,3 (4,12)	4,52 (7,33)
Ukupno vrijeme pogreške	57,79 (94,16)	28,65 (28,94)	39,55 (40,06)	47,84 (57,65)	39,97 (31,42)	27,78 (22,06)	25,32 (28,62)	22,42 (27,27)
Prosječno vrijeme nakon pogreške	39,47 (20,59)	30,98 (18,61)	27,56 (19,99)	451,45 (418,27)	33,04 (22,83)	26,26 (20,01)	18,56 (20,09)	39,0 (20,09)
UKUPNI BALAST	237,87 (97,52)	186,55 (84,69)	162,93 (68,86)	168,54 (73,19)	173,02 (66,97)	151,92 (59,21)	112,64 (70,27)	110,4 (67,78)
Startni balast	103,11 (89,76)	110,85 (57,94)	97,26 (37,51)	101,99 (49,29)	106,95 (44,79)	96,21 (43,28)	79,31 (52,29)	81,30 (55,32)
Završni balast	79,32 (89,85)	75,69 (48,68)	65,67 (36,33)	66,55 (42,67)	66,06 (32,47)	55,71 (31,98)	33,34 (36,23)	29,10 (38,37)
URADLJIVOST	1,68 (2,06)	1,95 (2,74)	1,72 (0,71)	1,71 (1,17)	1,89 (1,0)	2,17 (1,57)	2,69 (2,1)	2,85 (2,42)
ZAMORLJIVOST	0,83 (0,48)	0,76 (0,43)	0,67 (0,24)	0,69 (0,36)	0,65 (0,26)	0,65 (0,4)	0,52 (0,55)	0,49 (0,41)

* Varijable su izražene u sekundama. U zagradi je prikazana standardna devijacija.

Analizom varijance testirane su razlike među pojedinim skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka CRD testa 13 što je prikazano na Tablici 27. i dokazano je da se skupine značajno razlikuju u svim uradcima testa CRD 13 osim u startnom i završnom balastu.

Tablica 27. Testiranje razlike pojedinih pokazatelja uratka testa CRD 13 među skupinama pri prvom mjerenju (T1).

CRD 13	df	Df	F	p
UKUPNO	3	393	43,19	0,000
VRIJEME				
BROJ	3	393	5,05	0,002
POGREŠAKA				
Ukupno vrijeme pogreške	3	393	5,73	0,001
Prosječno vrijeme nakon pogreške	3	393	17,94	0,000
UKUPNI BALAST	3	393	44,67	0,000
Startni balast	3	393	1,08	0,358
Završni balast	3	392	0,88	0,450
URADLJIVOST	3	393	8,68	0,000
ZAMORLJIVOST	3	393	10,28	0,000

Sheffeovim testom (Tablica 28) potvrđene su razlike među skupinama u izvođenju testa CRD 13 osim što su Skupina 2 i 3 bile istovjetne.

Tablica 28. Testiranje razlike među skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka pri prvom mjerenju u testu CRD 13.

CRD 13	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4
SKUPINA 1		0,000000	0,000000	0,000000
SKUPINA 2			1,000000	0,000458
SKUPINA 3				0,000459
SKUPINA 4				

4.4.1.3. Test vizualne orijentacije (CRD 21)

U Tablici 29 prikazani su podaci deskriptivne statistike o uratku ispitanika na testu CRD 21 kojim se mjeri vizualna orijentacija odnosno sposobnost snalaženja u prostoru pomoću vizualnih orijentira prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

Tablica 29. Komparativni prikaz prosječnih rezultata pokazatelja uratka na testu CRD 21 (vizualna orijentacija) prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

CRD 21	SKUPINA 1 (N=100)		SKUPINA 2 (N=100)		SKUPINA 3 (N=100)		SKUPINA 4 (N=100)	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
VARIJABLE								
UKUPNO	123,97	107,16	68,91	69,39	79,0	70,06	55,08	54,95
VRIJEME	(78,12)	(69,64)	(25,24)	(24,99)	(37,7)	(32,78)	(15,05)	(15,22)
BROJ	2,51	1,66	0,89	0,88	1,35	0,86	0,50	0,45
POGREŠAKA	(3,33)	(2,55)	(1,35)	(1,27)	(2,15)	(1,59)	(1,09)	(0,98)
Ukupno vrijeme pogreške	11,2	6,49	2,73	2,99	4,69	2,93	0,89	0,92
	(18,36)	(11,97)	5,56	(5,64)	(9,51)	(7,07)	(2,41)	(2,21)
Prosječno vrijeme nakon pogreške	5,82	4,28	1,8	5,25	2,38	1,84	0,91	0,73
	(8,26)	(7,2)	(3,58)	(33,08)	(4,09)	(3,78)	(2,19)	(1,77)
UKUPNI BALAST	62,76	53,4	26,13	26,6	32,83	29,1	18,51	18,8
	(61,64)	(54,45)	(14,8)	(15,54)	(28,52)	(28,85)	(8,36)	(8,47)
Startni balast	25,55	24,89	13,2	13,2	15,48	14,04	9,54	9,66
	(20,45)	(23,58)	(7,65)	(9,27)	(11,94)	(11,44)	(4,78)	(5,06)
Završni balast	37,21	28,5	12,93	13,41	17,35	15,07	8,97	9,14
	(42,35)	(33,14)	(8,17)	(8,12)	(17,32)	(18,67)	(4,25)	(4,27)
URADLJIVOST	0,9	1,15	1,11	1,08	1,0	1,11	1,11	1,12
	(0,49)	(0,67)	(0,57)	(0,63)	(0,42)	(0,58)	(0,33)	(0,49)
ZAMORLJIVOST	1,33	1,13	1,03	1,15	1,11	1,1	0,98	1,02
	(0,49)	(0,58)	(0,31)	(0,62)	(0,33)	(0,45)	(0,3)	(0,42)

* Varijable su izražene u sekundama. U zagradi je prikazana standardna devijacija.

Analizom varijance testirane su razlike među pojedinim skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka CRD testa 21 i dokazano je da se skupine značajno razlikuju u svim uradcima testa CRD 21 (tablica 30).

Tablica 30. Testiranje razlike pojedinih pokazatelja uratka testa CRD 21 među skupinama pri prvom mjerenju (T1).

CRD 21	df	Df	F	p
UKUPNO VRIJEME	3	393	42,27	0,000
BROJ POGREŠAKA	3	393	16,23	0,000
Ukupno vrijeme pogreške	3	393	17,36	0,000
Prosječno vrijeme nakon pogreške	3	393	17,96	0,000
UKUPNI BALAST	3	393	30,54	0,000
Startni balast	3	393	29,26	0,000
Završni balast	3	393	28,77	0,000
URADLJIVOST	3	393	4,51	0,004
ZAMORLJIVOST	3	393	18,00	0,000

Sheffeovim testom (Tablica 31) potvrđena je značajnost razlika pokazatelja uratka za test CRD 21 među skupinama osim što su Skupina 2 i 3 bile istovjetne.

Tablica 31. Testiranje razlike među skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka pri prvom mjerenju u testu CRD 21.

CRD 21	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4
SKUPINA 1		0,000000	0,000000	0,000000
SKUPINA 2			1,000000	0,000455
SKUPINA 3				0,000458
SKUPINA 4				

4.4.1.4. Test učenja i pamćenja – labirint (CRD 341)

U Tablici 32 prikazani su podaci deskriptivne statistike o uratku ispitanika na testu trajnog memoriranja odnosno sposobnosti učenja labirinta prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

Tablica 32. Komparativni prikaz prosječnih rezultata pokazatelja uratka na testu CRD 341 (memoriranje) prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

CRD 341	SKUPINA 1 (N=100)		SKUPINA 2 (N=100)		SKUPINA 3 (N=100)		SKUPINA 4 (N=100)	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
VARIJABLE								
UKUPNO	152,66	135,71	105,46	110,64	104,42	97,1	82,5	81,28
VRIJEME	(69,14)	(66,52)	(57,01)	(62,86)	(41,47)	(38,6)	(45,14)	(45,3)
BROJ BODOVA	301,95	304,08	298,83	287,64	300,74	297,95	304,53	304,5
	(29,25)	(23,09)	(40,34)	(49,68)	(36,1)	(29,05)	(28,04)	(25,44)
BROJ ULAZA	14,18	11,65	13,09	13,7	14,16	13,57	12,16	11,9
	(6,7)	(4,69)	(5,52)	(5,58)	(6,03)	(5,99)	(5,96)	(5,95)
NEISKORIŠTENO	13,54	10,83	14,99	16,41	17,12	15,69	10,72	10,1
ISKUSTVO	(12,13)	(10,02)	(21,44)	(21,74)	(20,18)	(19,27)	(15,34)	(13,66)
PERSEVERACIJA	2,73	2,02	2,86	3,76	2,53	2,46	1,9	2,15
	(2,78)	(2,19)	(2,97)	(2,79)	(2,34)	(2,21)	(1,97)	(1,86)
REGRESIJA	3,93	3,14	4,36	4,58	4,68	3,93	3,23	2,93
	(3,71)	(3,17)	(4,71)	(4,14)	(4,54)	(4,41)	(3,79)	(3,36)
DISOCIJACIJA	2,35	1,85	2,51	2,93	2,2	2,13	1,57	1,77
	(1,9)	(1,67)	(2,33)	(2,68)	(2,13)	(1,97)	(1,01)	(1,06)

* Varijable su izražene u sekundama. U zagradi je prikazana standardna devijacija.

Analizom varijance testirane su razlike među skupinama (Tablica 33) čime je utvrđeno da se skupine značajno razlikuju prema ukupnom vremenu izvođenja testa CRD 341, perseveraciji i disocijaciji na razini statističke značajnosti $p < 0,05$.

Tablica 33. Testiranje razlike pojedinih pokazatelja uratka testa CRD 341 među skupinama pri prvom mjerenju (T1).

CRD 341	df	Df	F	p
UKUPNO VRIJEME 341	3	388	28,87	0,000
BROJ BODOVA 341	3	388	0,49	0,688
BROJ ULAZA 341	3	388	2,51	0,059
NEISKORIŠTENO ISKUSTVO 341	3	388	2,27	0,080
PERSEVERACIJA 341	3	388	2,76	0,042
REGRESIJA 341	3	388	2,19	0,089
DISOCIJACIJA 341	3	388	4,63	0,003

Sheffeovim testom (Tablica 34) potvrđena je značajnost razlika pokazatelja uratka za test CRD 341 među skupinama osim što su Skupina 2 i 3 bile istovjetne.

Tablica 34. Testiranje razlike među skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka pri prvom mjerenju u testu CRD 341.

CRD 341	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4
SKUPINA 1		0,000	0,000	0,000
SKUPINA 2			0,999	0,032
SKUPINA 3				0,046
SKUPINA 4				

4.4.1.5. Test operativnog mišljenja (CRD 411)

U Tablici 35 prikazani su podaci deskriptivne statistike o uratku ispitanika na testu operativnog mišljenja odnosno sposobnost koordiniranog djelovanja ruku i nogu prema obrascima svjetlosnih podražaja prije (T1) i poslije liječenja anemije (T2) za sve četiri skupine.

Tablica 35. Komparativni prikaz prosječnih rezultata pokazatelja uratka na testu CRD 411 (operativno mišljenje) prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

CRD 411	SKUPINA 1 (N=100)		SKUPINA 2 (N=100)		SKUPINA 3 (N=100)		SKUPINA 4 (N=100)	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
UKUPNO	90,71	70,9	70,88	71,65	72,9	62,55	46,63	46,74
VRIJEME	(43,51)	(27,75)	(37,18)	(38,47)	(34,46)	(23,27)	(21,91)	(22,09)
BROJ	28,67	21,96	22,09	21,69	25,66	20,65	15,76	15,08
POGREŠAKA	(16,48)	(12,18)	(14,58)	(14,21)	(14,4)	(11,2)	(7,87)	(7,94)
Ukupno vrijeme pogreške	48,64	30,6	31,41	30,85	35,29	23,99	16,8	16,28
	(32,75)	(21,68)	(24,99)	(24,53)	(22,19)	(13,98)	(12,33)	(12,65)
Prosječno vrijeme nakon pogreške	10,83	8,47	8,2	8,59	8,3	6,78	4,87	4,22
	(7,69)	(5,35)	(6,71)	(6,84)	(6,15)	(4,53)	(5,83)	(4,6)
UKUPNI BALAST	56,9	43,37	44,1	46,17	45,5	36,7	25,63	25,95
	(39,74)	(27,39)	(35,0)	(37,06)	(30,05)	(20,1)	(16,76)	(16,67)
Startni balast	20,69	19,35	17,85	18,89	18,61	16,2	10,18	10,42
	(14,06)	(12,97)	(16,09)	(19,25)	(14,08)	(11,4)	(6,04)	(5,7)
Završni balast	36,2	24,02	26,25	27,28	26,88	20,5	15,45	15,52
	(29,33)	(17,13)	(20,93)	(21,71)	(18,6)	(11,29)	(12,1)	(12,45)
URADLJIVOST	0,98	0,78	0,74	0,8	0,74	0,84	0,8	0,82
	(0,49)	(0,7)	(0,34)	(0,64)	(0,39)	(0,53)	(0,46)	(0,43)
ZAMORLJIVOST	1,83	1,37	1,69	1,84	1,66	1,49	1,62	1,55
	(0,66)	(0,56)	(0,91)	(1,43)	(0,7)	(0,68)	(0,84)	(0,84)

*Varijable su izražene u sekundama. U zagradi je prikazana standardna devijacija.

Analizom varijance testirane su razlike među pojedinim skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka CRD testa 411 i dokazano je da se skupine statistički značajno razlikuju u gotovo svim pokazateljima uratka osim uradljivosti i zamorljivosti (Tablica 36).

Tablica 36. Testiranje razlike pojedinih pokazatelja uratka testa CRD 411 među skupinama pri prvom mjerenju (T1).

CRD 411	df	Df	F	p
UKUPNO VRIJEME	3	395	26,36	0,000
BROJ POGREŠAKA 411	3	395	16,25	0,000
Ukupno vrijeme pogreške	3	395	29,08	0,000
Prosječno vrijeme nakon pogreške	3	395	13,47	0,000
UKUPNI BALAST	3	395	16,66	0,000
Startni balast	3	395	12,10	0,000
Završni balast	3	395	15,98	0,000
URADLJIVOST	3	395	0,40	0,750
ZAMORLJIVOST	3	395	1,33	0,263

Sheffeovim testom (Tablica 37) potvrđena je značajnost razlika među skupinama osim što su Skupina 2 i 3 bile istovjetne.

Tablica 37. Testiranje razlike među skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka pri prvom mjerenju u testu CRD 411.

CRD 411	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4
SKUPINA 1		0,001	0,005	0,000
SKUPINA 2			0,982	0,000
SKUPINA 3				0,000
SKUPINA 4				

4.4.1.6. Reakcija na zvučni podražaj (CRD 433)

U Tablici 38 prikazani su podaci deskriptivne statistike o uratku ispitanika na testu jednostavne psihomotorne reakcije odnosno sposobnosti motoričke reakcije na unaprijed poznati podražaj (zvučni signal) prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

Tablica 38. Komparativni prikaz prosječnih rezultata pokazatelja uratka na testu CRD 433 (reakcija na zvučni podražaj) prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

CRD 433	SKUPINA 1 (N=100)		SKUPINA 2 (N=100)		SKUPINA 3 (N=100)		SKUPINA 4 (N=100)	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
VARIJABLE								
UKUPNO VRIJEME	15,4 (5,79)	12,96 (4,31)	11,88 (3,37)	12,43 (4,08)	12,16 (3,34)	11,23 (2,8)	10,87 (3,82)	10,65 (3,47)
BROJ POGREŠAKA	1,36 (1,82)	0,64 (1,08)	0,28 (0,62)	0,36 (0,81)	0,51 (0,97)	0,41 (0,79)	0,44 (1,17)	0,25 (0,77)
Ukupno vrijeme pogreške	2,55 (3,85)	1,05 (1,93)	0,54 (1,32)	0,9 (2,13)	0,78 (1,77)	0,68 (1,5)	0,72 (1,53)	0,34 (0,9)
Prosječno vrijeme nakon pogreške	0,73 (0,88)	0,41 (0,71)	0,18 (0,45)	0,26 (0,63)	0,18 (0,44)	0,2 (0,46)	0,11 (0,25)	0,06 (0,18)
UKUPNI BALAST	7,07 (4,81)	5,54 (3,82)	4,08 (1,91)	5,71 (13,94)	4,2 (2,27)	4,15 (2,29)	1,0 (0,9)	2,9 (2,5)
Startni balast	9,99 (9,68)	2,93 (2,28)	2,26 (1,29)	2,67 (2,3)	2,15 (1,49)	2,22 (1,46)	2,07 (1,38)	2,01 (1,19)
Završni balast	9,29 (9,67)	2,61 (2,01)	1,82 (1,17)	2,3 (3,79)	2,05 (1,07)	1,94 (1,19)	1,9 (1,9)	1,65 (1,22)
URADLJIVOST	1,13 (1,05)	1,58 (1,4)	1,85 (2,82)	1,85 (2,55)	1,13 (0,65)	2,88 (12,74)	2,87 (9,85)	2,19 (4,13)
ZAMORLJIVOST	1,76 (1,76)	1,22 (1,32)	0,96 (0,82)	0,96 (0,84)	1,2 (0,77)	1,11 (0,8)	2,1 (2,06)	1,09 (1,64)

*Varijable su izražene u sekundama. U zagradi je prikazana standardna devijacija.

Analizom varijance testirane su razlike među pojedinim skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka CRD testa 433 (Tablica 39) i dokazano je da se skupine statistički značajno razlikuju u gotovo svim pokazateljima uratka osim ukupnog, startnog i završnog balasta, te, uradljivosti i zamorljivosti.

Tablica 39. Testiranje razlike pojedinih pokazatelja uratka testa CRD 433 među skupinama pri prvom mjerenju (T1).

CRD 433	df	Df	F	p
UKUPNO VRIJEME 433	3	396	21,75	0,000
BROJ POGREŠAKA 433	3	396	15,59	0,000
Ukupno vrijeme pogreške 433	3	396	16,12	0,000
Prosječno vrijeme nakon pogreške 433	3	396	27,23	0,000
UKUPNI BALAST 433	3	396	0,97	0,406
Startni balast 433	3	396	1,02	0,383
Završni balast 433	3	396	1,30	0,273
URADLJIVOST 433	3	396	2,53	0,057
ZAMORLJIVOST 433	3	396	0,98	0,402

Sheffeovim testom (Tablica 40) potvrđena je značajnost razlika pokazatelja uratka za test CRD 433 među skupinama osim što su Skupina 2 i 3 bile istovjetne

Tablica 40. Testiranje razlike među skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka pri prvom mjerenju u testu CRD 433.

CRD 433	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4
SKUPINA 1		0,000	0,000	0,000
SKUPINA 2			0,975	0,407
SKUPINA 3				0,197
SKUPINA 4				

4.4.1.7. Reakcija na svjetlosni podražaj (CRD 434)

U Tablici 41 prikazani su podaci deskriptivne statistike o uratku ispitanika na testu jednostavne psihomotorne reakcije odnosno sposobnosti motoričke reakcije na unaprijed poznati podražaj (svjetlosni signal) prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

Tablica 41. Komparativni prikaz prosječnih rezultata pokazatelja uratka na testu CRD 434 (reakcija na svjetlosni podražaj) prije (T1) i poslije korekcije anemije (T2) za sve četiri skupine.

CRD 434	SKUPINA 1 (N=100)		SKUPINA 2 (N=100)		SKUPINA 3 (N=100)		SKUPINA 4 (N=100)	
	T1	T2	T1	T2	T1	T2	T1	T2
VARIJABLE								
UKUPNO VRIJEME	13,28 (4,28)	11,49 (3,64)	10,94 (3,02)	11,37 (3,33)	11,22 (3,03)	10,13 (2,96)	9,47 (2,78)	9,49 (2,76)
BROJ POGREŠAKA	0,84 (1,27)	0,30 (0,72)	0,33 (0,67)	0,23 (0,55)	0,46 (0,96)	0,28 (0,87)	0,27 (0,51)	0,3 (0,64)
Ukupno vrijeme pogreške	1,48 (2,51)	0,55 (1,38)	0,85 (1,71)	0,66 (1,67)	1,01 (2,08)	0,56 (2,07)	0,67 (1,29)	0,62 (1,57)
Prosječno vrijeme nakon pogreške	0,25 (0,35)	0,14 (0,26)	0,1 (0,25)	2,86 (27,83)	0,13 (0,27)	0,09 (0,23)	0,08 (0,14)	0,08 (0,15)
UKUPNI BALAST	5,08 (2,51)	4,06 (2,06)	4,11 (1,87)	4,24 (2,04)	4,4 (2,43)	3,99 (2,49)	3,6 (2,28)	3,72 (2,33)
Startni balast	2,0 (1,25)	2,08 (1,18)	2,01 (1,3)	2,11 (1,5)	1,8 (1,64)	1,92 (1,47)	1,83 (1,34)	1,87 (1,39)
Završni balast	3,08 (2,04)	1,98 (1,52)	2,1 (1,3)	2,13 (1,37)	1,42 (1,66)	2,07 (1,8)	1,78 (1,39)	1,85 (1,45)
URADLJIVOST	1,0 (0,91)	2,38 (4,79)	1,38 (1,34)	1,67 (2,74)	1,184 (1,23)	4,76 (3,34)	1,39 (1,32)	1,47 (1,55)
ZAMORLJIVOST	2,61 (5,56)	1,29 (1,39)	1,45 (1,44)	1,45 (1,44)	1,61 (1,67)	1,66 (1,96)	1,26 (1,06)	1,33 (1,32)

*Varijable su izražene u sekundama. U zagradi je prikazana standardna devijacija.

Analizom varijance testirane su razlike među pojedinim skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka CRD testa 434 (Tablica 42) i dokazano je da se skupine statistički značajno razlikuju u gotovo svim pokazateljima uratka osim startnog i završnog balasta, te uradljivosti.

Tablica 42. Testiranje razlike pojedinih pokazatelja uratka testa CRD 434 među skupinama pri prvom mjerenju (T1).

CRD 434	df	Df	F	p
UKUPNO VRIJEME 434	3	396	22,19	0,000
BROJ POGREŠAKA 434	3	396	8,10	0,000
Ukupno vrijeme pogreške 434	3	396	3,22	0,023
Prosječno vrijeme nakon pogreške 434	3	396	7,83	0,000
UKUPNI BALAST 434	3	396	7,29	0,000
Startni balast 434	3	396	1,01	0,388
Završni balast 434	3	396	1,00	0,393
URADLJIVOST 434	3	396	2,33	0,073
ZAMORLJIVOST 434	3	396	3,90	0,009

Sheffeovim testom (Tablica 43) potvrđena je značajnost razlika pokazatelja uratka za test CRD 21 među skupinama osim što su Skupina 2 i 3 bile istovjetne.

Tablica 43. Testiranje razlike među skupinama prema pojedinim pokazateljima uratka pri prvom mjerenju u testu CRD 434.

CRD 434	SKUPINA 1	SKUPINA 2	SKUPINA 3	SKUPINA 4
SKUPINA 1		0,153	0,409	0,034
SKUPINA 2			0,948	0,934
SKUPINA 3				0,665
SKUPINA 4				

4.4.2. Ispitivanje razlika u kognitivnim sposobnostima između prvog i drugog mjerenja

Tablica 44. Analiza razlika pokazatelja uratka Skupine 1 između prvog (T1) i drugog (T2) mjerenja testirana T-testom za neovisne uzorke. Između T1 i T2 liječena je anemija.

UKUPNA VREMENA	T1	T2	t-value	df	p	BROJ BOL.T1	BROJ BOL.T2
CRD 11	336,05	263,13	3,81	197,0	0,0002	100,0	99,0
CRD 13	306,81	246,82	3,87	197,0	0,0001	100,0	99,0
CRD 21	123,97	107,16	1,61	198,0	0,1099	100	99
CRD 341	152,66	135,71	1,73	189,0	0,0859	96,0	95,0
CRD 411	90,71	70,90	3,84	198,0	0,0002	100,0	100,0
CRD 433	15,40	12,96	3,38	198,0	0,0009	100,0	100,0
CRD 434	13,28	11,49	3,18	198,0	0,0017	100,0	100,0

**Debljim slovima označene su statistički značajne vrijednosti na razini $p < 0,005$*

Između prvog i drugog mjerenja postignuto je značajno povišenje vrijednosti hemoglobina u Skupinama 1 i 3. U daljnjem tekstu prikazana je analiza podataka kojima je za cilj bilo utvrditi je li u bolesnika Skupine 1 (oboljelih od maligne bolesti i anemijom) istodobno došlo i do poboljšanja kognitivnih funkcija. Skupno smo obradili pokazatelje uratka za svaki pojedinačni psihometrijski test i analizirali kakva su kognitivna postignuća prije i nakon liječenja anemije. T testom za neovisne uzorke testirali smo razlike pokazatelja uratka pri prvom (T1) i drugom (T2) mjerenju (Tablica 44) i utvrdili da postoje vrlo značajne razlike u kognitivnim postignućima nakon liječenja anemije ($p = 0,005$) (Tablica 44) u svim testovima osim za testove CRD 21 i 341 u razlikama ukupnih vremena.

4.4.3. Korelacija psihometrijskih testova sa anemijom, dobi, spolom i stručnom spremom

Kako bismo procijenili koliki je utjecaj pojedinih varijabli na promjene kognitivnih sposobnosti testirali smo korelaciju ukupnih vremena pojedinog testa sa razinom hemoglobina (Hb1) pri prvom mjerenju (T1), razinom hemoglobina (Hb2) pri ponovljenom mjerenju (T2), promjenom vrijednosti Hb između prvog i drugog mjerenja (Hb1-2), spolom, dobi i stručnom spremom ispitanika, te sa duljinom trajanja anemije. U tablicama 45-48 prikazani su rezultati korelacije pojedinih parametara za pojedine skupine .

Tablica 45. **Skupina 1.** Korelacija uradaka u testovima kognitivnih sposobnost (ukupna vremena) u odnosu na vrijednosti HB1, HB2, razlike Hb između prvog i drugog mjerenja (HB1-2), spol, dob, stručnu spremu i trajanje anemije

UKUPNA VREMENA	HB1	HB2	HB2-1	TRAJANJE ANEMIJE	DOB	SPOL	STRUČNA SPREMA
T1 CRD 11	-0,56	-0,27	0,50	0,06	0,36	-0,03	-0,22
T1 CRD 13	-0,49	-0,26	0,41	0,09	0,22	0,04	-0,14
T1 CRD 21	-0,37	-0,15	0,35	0,08	0,17	0,12	-0,09
T1 CRD 341	-0,51	-0,27	0,43	0,05	0,29	-0,05	0,05
T1 CRD 411	-0,31	-0,32	0,15	0,02	0,03	-0,01	0,02
T1 CRD 433	-0,39	-0,31	0,26	0,06	0,14	0,17	0,06
T1 CRD 434	-0,34	-0,25	0,24	0,11	0,14	0,21	0,11

**Debljim slovima označene su statistički značajne vrijednosti na razini $p < 0,05$.*

Iz tablice 45 vidi se da su kognitivni testovi u Skupine 1 u najznačajnijoj korelaciji sa razinom hemoglobina naročito u testu CRD 11 (konvergentno mišljenje). Dob ima značajan utjecaj na testove CRD 11, CRD 13 i CRD 341, spol na test CRD 434 a stručna sprema na test CRD 11. Trajanje anemije nije značajno utjecalo na kognitivna postignuća u testovima.

Tablica 46. **Skupina 2.** Korelacija uradaka u testovima kognitivnih sposobnost (ukupna vremena) u odnosu na vrijednosti HB1, HB2, razlike Hb između prvog i drugog mjerenja (HB1-2), spol, dob i stručnu sprema .

UKUPNA VREMENA	HB1	HB2	HB2-1	DOB	SPOL	STRUČNA SPREMA
T1 CRD 11	-0,15	-0,26	-0,18	0,34	0,01	-0,08
T1 CRD 13	-0,14	-0,32	-0,27	0,08	-0,00	-0,15
T1 CRD 21	-0,27	-0,30	-0,10	0,07	0,16	-0,10
T1 CRD 341	-0,06	-0,27	-0,29	0,20	-0,13	-0,20
T1 CRD 411	-0,21	-0,24	-0,10	0,19	0,07	-0,18
T1 CRD 433	-0,25	-0,26	-0,07	0,19	0,11	-0,00
T1 CRD 434	-0,25	-0,20	0,01	0,12	0,07	0,04

**Debljim slovima označene su statistički značajne vrijednosti na razini $p < 0,05$*

Iz tablice 46 vidi se da su kognitivni testovi u Skupine 2 u značajnoj korelaciji sa razinom hemoglobina u testovima CRD 21, 411, 433, 434. Nakon mjesec dana (unutar kojih se registriralo pogoršanje razine hemoglobina) razina hemoglobina značajno korelira sa svim

testovima kognitivnih funkcija. Dob ima značajan utjecaj na test CRD 11, a stručna sprema na test CRD 341.

Tablica 47. **Skupina 3.** Korelacija uradaka u testovima kognitivnih sposobnost (ukupna vremena) u odnosu na vrijednosti HB1, HB2, razlike Hb između prvog i drugog mjerenja (HB1-2), spol, dob, stručnu sprema i trajanje anemije.

UKUPNA VREMENA	HB1	HB2	HB2-1	TRAJANJE ANEMIJE	DOB	SPOL	STRUČNA SPREMA
T1 CRD 11	-0,44	-0,21	0,42	0,03	0,38	-0,05	-0,35
T1 CRD 13	-0,24	0,02	0,31	0,12	0,18	0,02	-0,15
T1 CRD 21	-0,37	-0,09	0,41	-0,04	0,26	-0,02	-0,23
T1 CRD 341	-0,28	-0,12	0,28	0,15	0,19	0,10	0,03
T1 CRD 411	-0,21	0,09	0,32	0,08	0,11	-0,02	-0,16
T1 CRD 433	-0,27	-0,05	0,30	0,02	0,19	0,05	-0,20
T1 CRD 434	-0,21	-0,02	0,25	0,10	0,14	0,05	-0,19

**Debljim slovima označene su statistički značajne vrijednosti na razini $p < 0,05$.*

Iz tablice 47 vidi se da su kognitivni testovi u Skupine 3 u značajnoj korelaciji sa razinom hemoglobina u svim testovima. Dob ima značajan utjecaj na test CRD 11 i 21, a stručna sprema, spol i trajanje anemije ne koreliraju sa kognitivnim testovima.

Tablica 48. **Skupina 4.** Korelacija uradaka u testovima kognitivnih sposobnost (ukupna vremena) u odnosu na vrijednosti HB1, HB2, razlike Hb između prvog i drugog mjerenja (HB1-2), spol, dob i stručnu spremu.

UKUPNA VREMENA	HB1	HB2	HB2-1	DOB	SPOL	STRUČNA SPREMA
T1 CRD 11	-0,53	-0,50	0,22	0,20	0,17	-0,40
T1 CRD 13	-0,53	-0,50	0,21	0,13	0,08	-0,32
T1 CRD 21	-0,42	-0,39	0,19	0,13	0,24	-0,26
T1 CRD 341	-0,15	-0,11	0,14	0,10	0,30	-0,17
T1 CRD 411	-0,45	-0,39	0,27	0,25	0,29	-0,25
T1 CRD 433	-0,27	-0,22	0,19	0,08	0,22	-0,14
T1 CRD 434	-0,38	-0,33	0,24	0,20	0,28	-0,18

Iz tablice 48 vidi se da su kognitivni testovi u Skupine 4 u značajnoj korelaciji sa razinom hemoglobina u svim testovima osim CRD 341. Dob ima značajan utjecaj na test CRD 411 i 434, spol na sve testove osim CRD 11 i CRD 13 a stručna sprema također na sve testove osim CRD 341, 433 i 434.

Rezultati pokazuju da postoji značajna korelacija između razine hemoglobina i ukupnih vremena rješavanja pojedinih psihometrijskih testova u svim skupinama. Dob, spol i stručna sprema u korelaciji su sa kognicijom u pojedinim testovima ali ne tako značajno kao sa razinom hemoglobina, pa čak i u zdravih osoba sa normalnom razinom hemoglobina (Skupina 4).

4.4.4. Testiranje pojedinačnog utjecaja varijabli na kognitivne sposobnosti

Regresijskom analizom testirali smo koliki je pojedinačni utjecaj vrijednosti hemoglobina, spola i dobi na ukupno vrijeme izvođenja pojedinih testova po skupinama (Tablice 49-52).

Tablica 49. Utjecaj hemoglobina, spola i dobi na kognitivne funkcije (ukupna vremena pojedinih testova) u Skupini 1.

SKUPINA 1	Beta	t(95)	p-level
Intercept		0,61	0,542
HB1	-0,458	-7,25	0,000
SPOL	-0,022	-0,36	0,722
DOB	0,181	2,86	0,005

Tablica 50. Utjecaj hemoglobina, spola i dobi na kognitivne funkcije (ukupne vrijednosti pojedinih testova) u Skupini 2.

SKUPINA 2	Beta	t(95)	p-level
Intercept	-0,57	-14,37	0,000
HB1	-0,0	-0,96	0,340
SPOL	0,18	4,64	0,000
DOB	-0,57	-14,37	0,000

Tablica 51. Utjecaj hemoglobina, spola i dobi na kognitivne funkcije (ukupne vrijednosti pojedinih testova) u Skupini 3.

SKUPINA 3	Beta	t(95)	p-level
Intercept		0,15	0,884
HB1	-0,352	-3,81	0,000
SPOL	0,007	0,08	0,936
DOB	0,297	3,20	0,002

Tablica 52. Utjecaj hemoglobina, spola i dobi na kognitivne funkcije (ukupne vrijednosti pojedinih testova) u Skupini 4.

SKUPINA 4	Beta	t(95)	p-level
Intercept		2,19	0,031
HB1	-0,603	-6,12	0,000
SPOL	-0,171	-1,73	0,086
DOB	0,221	2,64	0,010

Iz Tablica 49-52 razvidno je da u svih ispitanika uz kontrolu spola i dobi najznačajniji doprinos kognitivnim sposobnostima ima vrijednost hemoglobina. Izraženo matematički, od 29% varijance objašnjenja kognitivnih sposobnosti 23,4% otpada na vrijednost hemoglobina. Dob je također u nekim skupinama statistički značajno povezana sa kognicijom ali na manjoj razini statističke značajnosti.

4.4.5. Korelacija hemoglobina, dobi, spola i kognitivnih testova

Krostabulacijskom analizom polja kontingencijskih tablica testirali smo u kojem su međusobnom odnosu pojedini parametri (hemoglobin, dob, spol i pojedini kognitivni testovi).

Tablica 53. Međusobna korelacija razine hemoglobina, dobi, spola i kognitivnih testova.

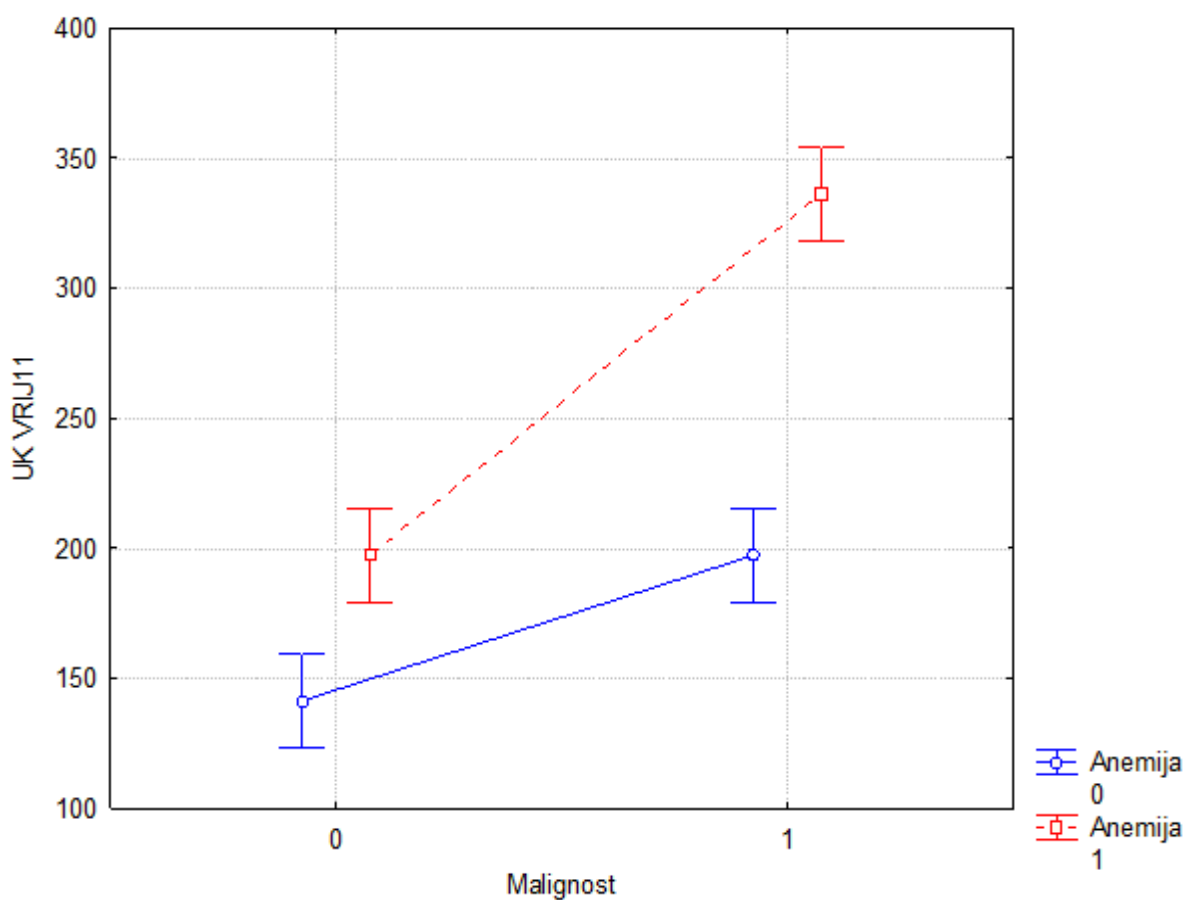
	HB1	SPOL	DOB	UK VRIJ11
HB1	1,000	-0,033	-0,294	-0,510
SPOL		1,000	-0,064	-0,018
DOB			1,000	0,317
UK VRIJ11				1,000

Krostabulacijskom analizom (Tablica 53) dokazana je najznačajna korelacija hemoglobina i kognitivnih testova. Rezultati ove statističke analize dokazuju korelaciju kognitivnih sposobnosti i dobi.

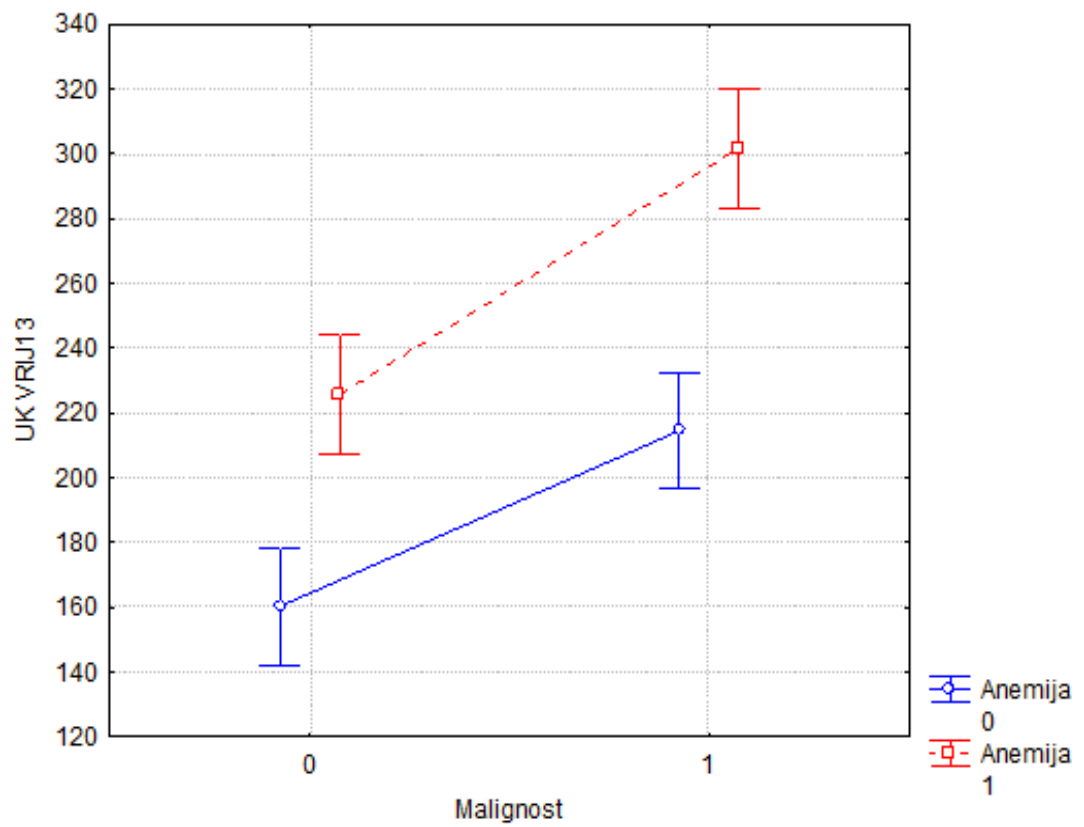
4.4.6. Učinci anemije i maligne bolesti na pojedine testove kognitivnih sposobnosti

4.4.6.1. Grafički prikaz

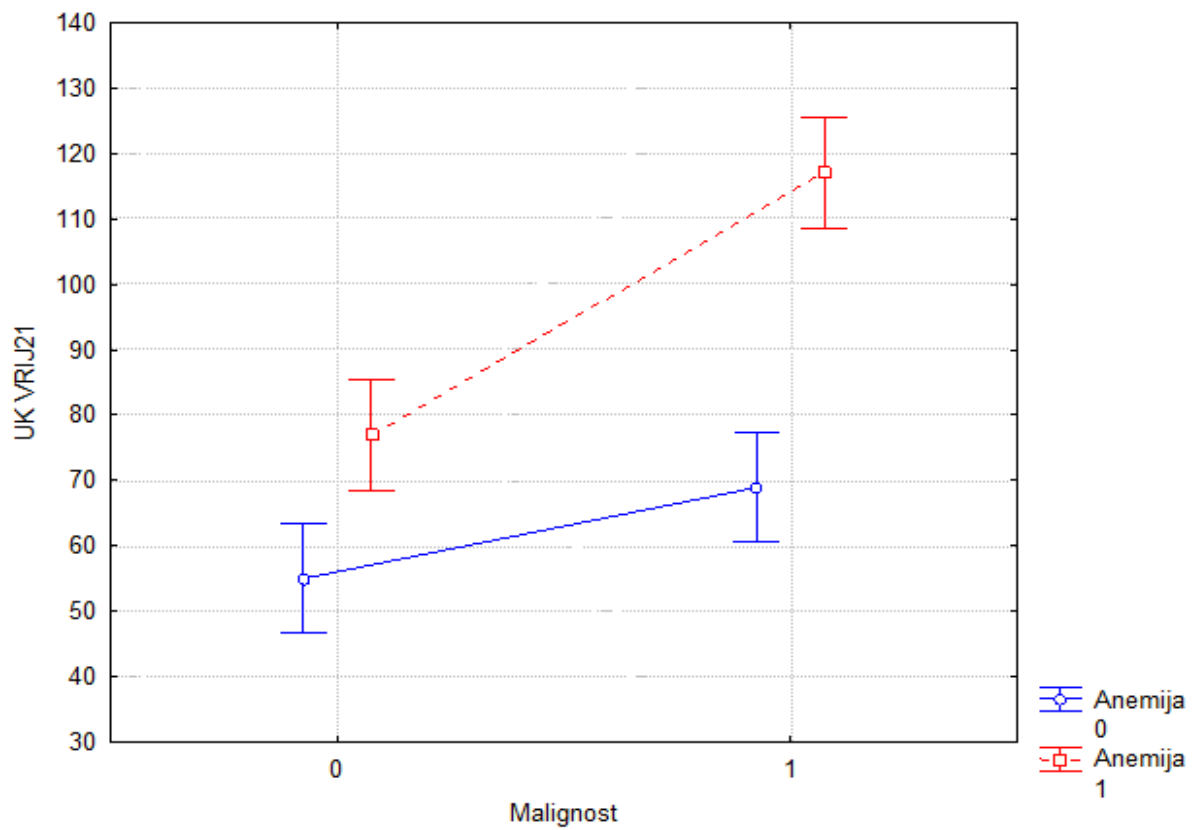
Grafički smo prikazali u kolikoj mjeri anemija a u kolikoj maligna bolest utječu na pojedine kognitivne testove .



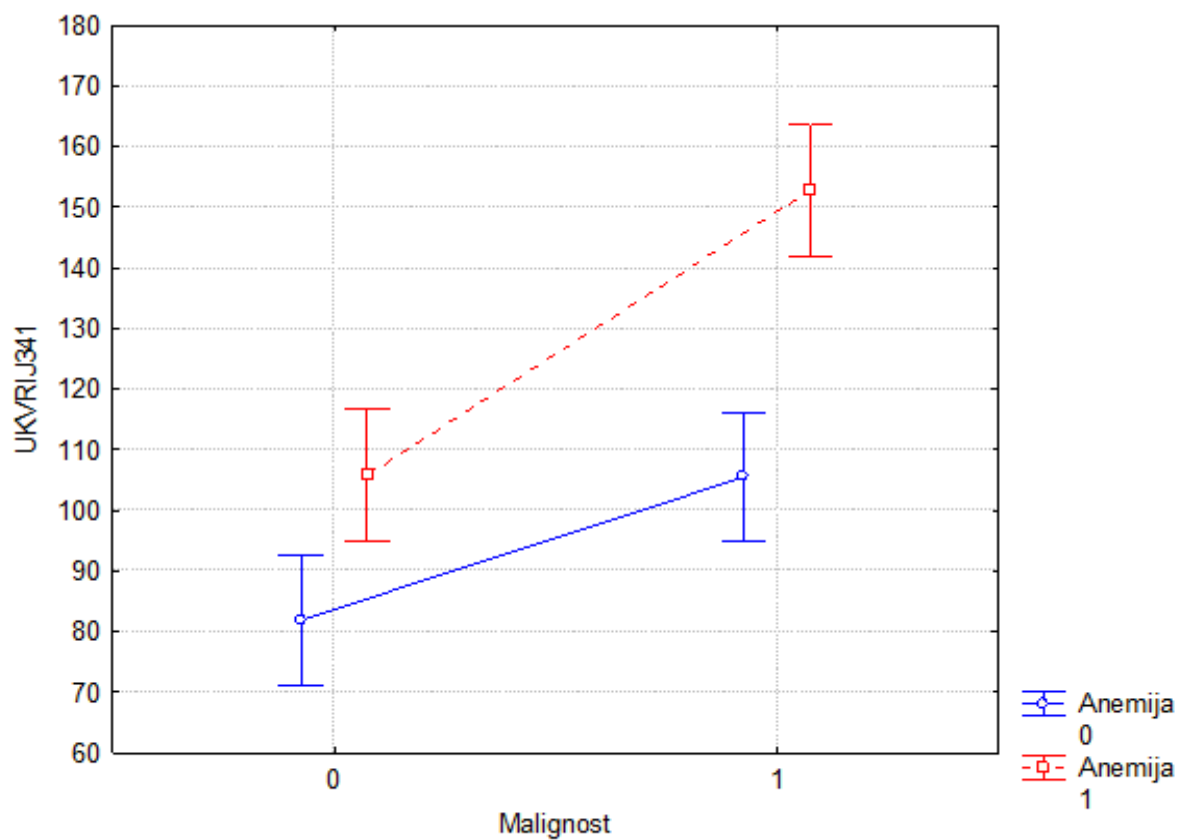
Slika 4. Učinak anemije i maligne bolesti na ukupno vrijeme rješavanja testa konvergentnog induktivnog mišljenja (CRD 11) izraženo u sekundama.



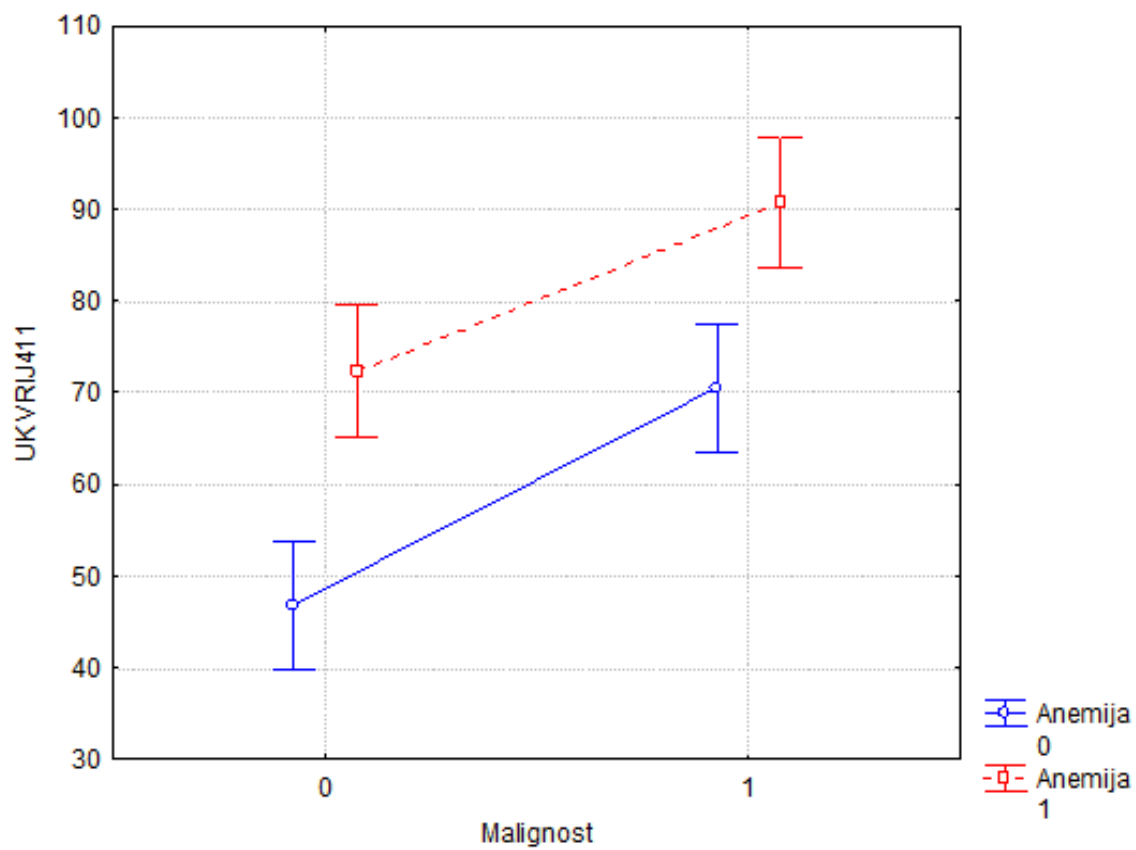
Slika 5. Učinak anemije i maligne bolesti na ukupno vrijeme rješavanja testa specijalne vizualizacije (CRD 13) izraženo u sekundama.



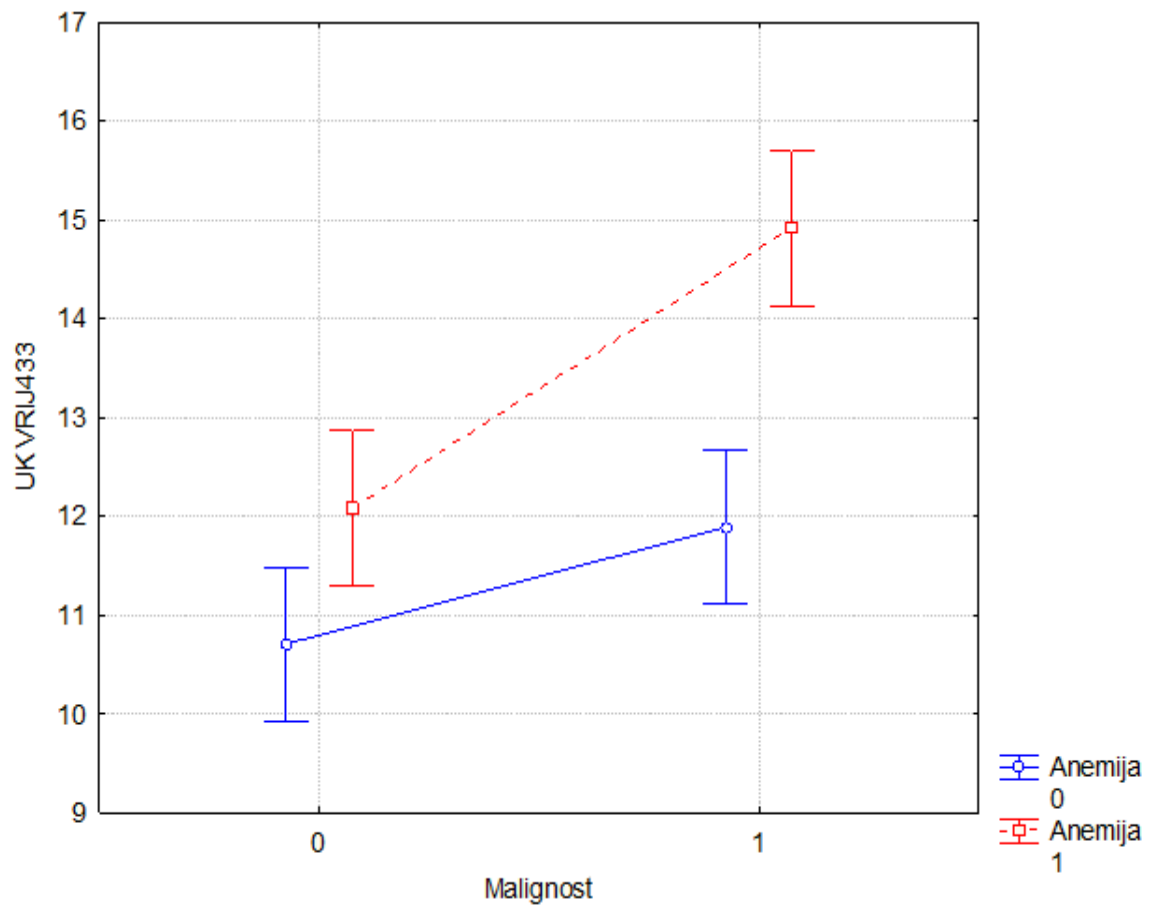
Slika 6. Učinak anemije i maligne bolesti na ukupno vrijeme rješavanja testa vizualne orijentacije (CRD 21) izraženo u sekundama.



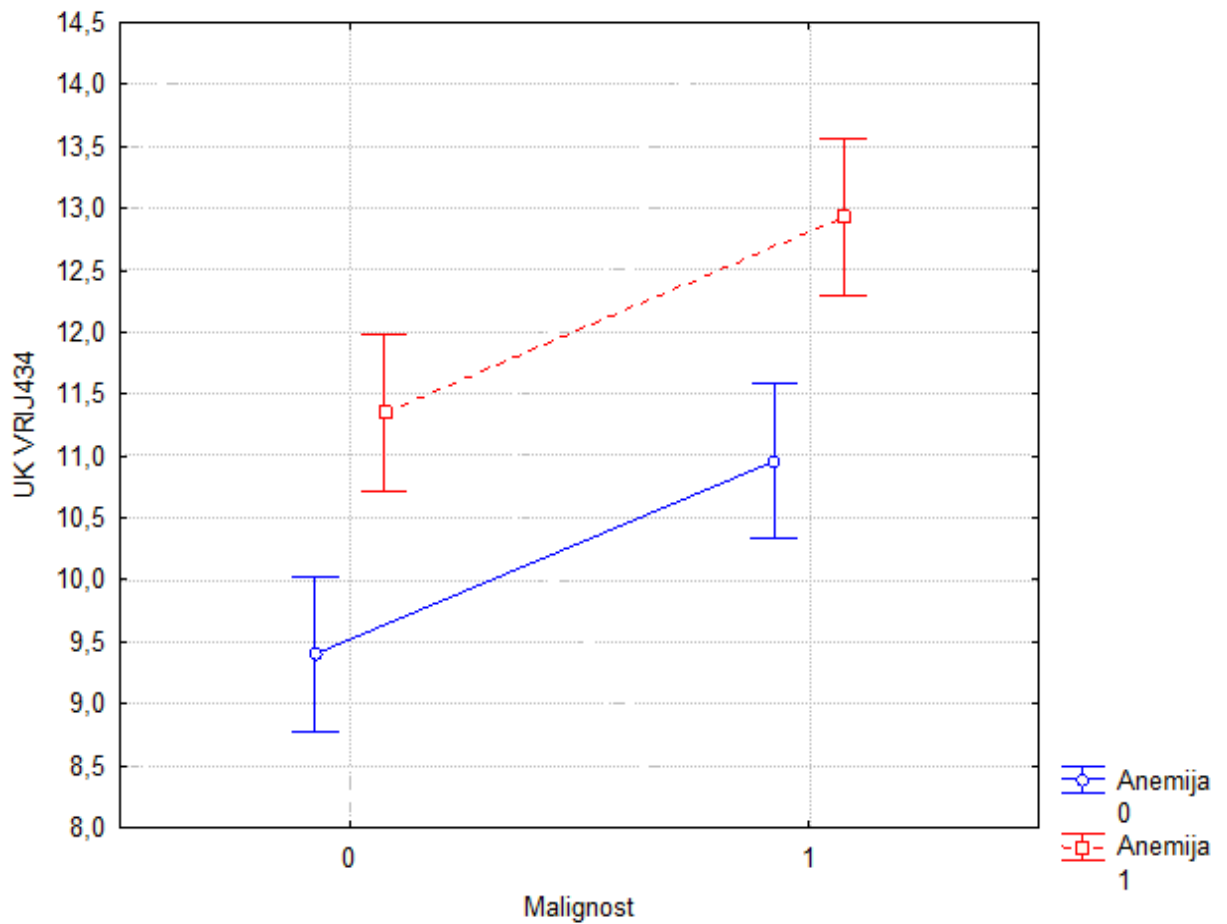
Slika 7. Učinak anemije i maligne bolesti na ukupno vrijeme rješavanja testa učenja-memoriranja (CRD 341) izraženo u sekundama.



Slika 8. Učinak anemije i maligne bolesti na ukupno vrijeme rješavanja testa koordinacije pokreta (CRD 411) izraženo u sekundama.



Slika 9. Učinak anemije i maligne bolesti na ukupno vrijeme rješavanja testa jednostavne reakcije na zvuk (CRD 433) izraženo u sekundama.



Slika 10. Učinak anemije i maligne bolesti na ukupno vrijeme rješavanja testa jednostavne reakcije na svjetlo (CRD 434) izraženo u sekundama.

Slike 4-10 prikazuju učinke maligne bolesti i anemije na ukupna vremena rješavanja pojedinačnih testova.

4.4.6.2. Testiranje značajnosti učinaka anemije i maligne bolesti na kognitivne funkcije

Dvosmjernom analizom varijance testirali smo značajnost učinaka anemije i maligne bolesti na kognitivne sposobnosti u pojedinim kognitivnim testovima. Rezultati dvosmjerne analize varijance utjecaja anemije i maligne bolesti na pojedinačne testove prikazani su u tablicama 54-60.

Tablica 54. Utjecaj anemije i maligne bolesti na test CRD 11 (ukupno vrijeme).

CRD 11	df	F	P
ANEMIJA	1	110,81	0,00000
MALIGNNA BOLEST	1	110,83	0,00000
INTERAKCIJA ANEMIJA/MALIGNOM	1	20,05	0,00001
POGREŠKA	396		

Tablica 55. Utjecaj anemije i maligne bolesti na test CRD 13 (ukupno vrijeme).

CRD 13	df	F	P
ANEMIJA	1	68,055	0,00000
MALIGNNA BOLEST	1	49,458	0,00000
INTERAKCIJA ANEMIJA/MALIGNOM	1	1,380	0,24
POGREŠKA	383		

Tablica 56. Utjecaj anemije i maligne bolesti na test CRD 21 (ukupno vrijeme).

CRD 21	df	F	P
ANEMIJA	1	67,592	0,00000
MALIGNNA BOLEST	1	40,037	0,00000
INTERAKCIJA ANEMIJA/MALIGNOM	1	9,374	0,00235
POGREŠKA	383		

Tablica 57. Utjecaj anemije i maligne bolesti na test CRD 341 (ukupno vrijeme).

CRD 341	df	F	P
ANEMIJA	1	41,453	0,000
MALIGNNA BOLEST	1	40,616	0,000
INTERAKCIJA ANEMIJA/MALIGNOM	1	4,431	0,035
POGREŠKA	383		

Tablica 58. Utjecaj anemije i maligne bolesti na test CRD 411 (ukupno vrijeme).

CRD 411	df	F	P
ANEMIJA	1	40,591	0,000
MALIGNNA BOLEST	1	34,411	0,000
INTERAKCIJA ANEMIJA/MALIGNOM	1	0,555	0,456
POGREŠKA	383		

Tablica 59. Utjecaj anemije i maligne bolesti na test CRD 433 (ukupno vrijeme).

CRD 433	df	F	P
ANEMIJA	1	30,615	0,000000
MALIGNNA BOLEST	1	25,467	0,000001
INTERAKCIJA ANEMIJA/MALIGNOM	1	4,304	0,038693
POGREŠKA	383		

Tablica 60. Utjecaj anemije i maligne bolesti na test CRD 434 (ukupno vrijeme).

CRD 434	df	F	P
ANEMIJA	1	37,263	0,000000
MALIGNNA BOLEST	1	23,931	0,000001
INTERAKCIJA ANEMIJA/MALIGNOM	1	0,002	0,966377
POGREŠKA	383		

Rezultati prikazani u tablicama 54-60 pokazuju da su učinci anemije i maligne bolesti na kognitivne funkcije značajni i podjednaki, ali da također postoji značajan negativni udruženi (interaktivni) učinak na kognitivne sposobnosti u testovima CRD 11, CRD 21, CRD 341 na razini statističke značajnosti <0,001. U testovima CRD 13, CRD 411, CRD 433 i CRD 434 ne dokaže se ovaj aditivni učinak.

4.4.7. Usporedba ukupnih vremena izvođenja pojedinih kognitivnih testova s prethodno utvrđenim normama u različitim skupina

4.4.7.1. Test konvergentnog induktivnog mišljenja (CRD 11)

U tablici 61 prikazane su orijentacione norme ukupnog vremena rješavanja testa CRD 11 naših ispitanika u usporedbi sa standardnim vrijednostima različitih obrazovnih razina i zanimanja. U osjenčanim rubrikama prikazani su vlastiti rezultati.

Tablica 61. Ukupno vrijeme rješavanja testa CRD 11 u različitim skupina ispitanika.

ISPITANICI	PROSJEČNO UKUPNO VRIJEME CRD11	RASPRŠENJE
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI S ANEMIJOM	336,05	153,14
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI NAKON LIJEČENJA ANEMIJE	263,12	113,80
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI BEZ ANEMIJE	197,31	77,73
ANEMIČNI BOLESNICI	197,30	55,45
ANEMIČNI BOLESNICI NAKON LIJEČENJA	175,15	48,15
PROSJEČNA POPULACIJA	141,36	40,37
KLASIČNA GIMNAZIJA (UČENICI 16-18 godina)	120,4	25,4
ZANATSKA ŠKOLA (UČENICI 16-18 godina)	168,4	32,4
STUDENTI ZRAKOPLOVSTVA (19-24 godine)	131,2	18,1
ODRASLI VISOKE STRUČNE SPREME	140,1	28,9
ODRASLI SA OSNOVNOM ŠKOLOM	228,5	72,3
ODRASLI SA NEPOTPUNOM OSNOVNOM ŠKOLOM	272,7	123,5
VOZAČI AUTOBUSA	223,6	79,1
RADARSKA KONTROLA LETENJA	143,4	32,2
PILOTI	108,91	18,14

4.4.7.2. Test specijalne vizualizacije (CRD 13)

U tablici 62 prikazane su orijentacione norme ukupnog vremena rješavanja testa CRD 13 naših ispitanika u usporedbi sa standardnim vrijednostima različitih obrazovnih razina i zanimanja. U osjenčanim rubrikama prikazani su vlastiti rezultati.

Tablica 62. Ukupno vrijeme rješavanja testa CRD 13 u različitim skupina ispitanika.

ISPITANICI	PROSJEČNO UKUPNO VRIJEME CRD13	RASPRŠENJE
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI S ANEMIJOM	306,80	119,61
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI NAKON LIJEČENJA ANEMIJE	246,82	97,9
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI BEZ ANEMIJE	214,8	79,76
ANEMIČNI BOLESNICI	226,74	78,43
ANEMIČNI BOLESNICI NAKON LIJEČENJA	197,78	63,65
PROSJEČNA POPULACIJA	160,75	82,41
STUDENTI PSIHOLOGIJE	129,41	64,4640
STUDENTI FAKULTETA PROMETNIH ZNANOSTI	117,97	57,56
ODRASLI VISOKE STRUČNE SPREME	143,18	57,27
PILOTI	89,66	41,12

4.4.7.3. Test vizualne orijentacije (CRD 21)

U Tablici 63 prikazane su orijentacione norme ukupnog vremena rješavanja testa CRD 21 u usporedbi sa standardnim vrijednostima različitih obrazovnih razina i zanimanja. U osjenčanim rubrikama prikazani su vlastiti rezultati.

Tablica 63. Ukupno vrijeme rješavanja testa CRD 21 u različitim skupina ispitanika.

ISPITANICI	PROSJEČNO UKUPNO VRIJEME CRD21	RASPRŠENJE
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI S ANEMIJOM	123,97	78,12
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI NAKON LIJEČENJA ANEMIJE	107,16	69,64
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI BEZ ANEMIJE	68,91	25,24
ANEMIČNI BOLESNICI	79,0	37,7
ANEMIČNI BOLESNICI NAKON LIJEČENJA	70,06	32,78
PROSJEČNA POPULACIJA	55,08	15,05
KLASIČNA GIMNAZIJA (UČENICI 16-18 godina)	41,4	7,6
ZANATSKA ŠKOLA (UČENICI 16-18 godina)	54,7	11,8
STUDENTI ZRAKOPLOVSTVA (19-24 godine)	45,3	3,9
ODRASLI VISOKE STRUČNE SPREME	55,5	13,4
ODRASLI SA OSNOVNOM ŠKOLOM	68,5	16,6
ODRASLI SA NEPOTPUNOM OSNOVNOM ŠKOLOM	104,7	23,4
VOZAČI AUTOBUSA	69,6	35,3
RADARSKA KONTROLA LETENJA	50,5	9,9
PILOTI	38,58	6,36

4.4.7.4. Test učenja (CRD 341)

U Tablici 64 prikazane su orjentacione norme ukupnog vremena rješavanja testa CRD 341 u usporedbi sa standardnim vrijednostima različitih obrazovnih razina i zanimanja. U osjenčanim rubrikama prikazani su vlastiti rezultati.

Tablica 64. Ukupno vrijeme rješavanja testa CRD 341 u različitim skupina ispitanika.

ISPITANICI	PROSJEČNO UKUPNO VRIJEME CRD341	RASPRŠENJE
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI S ANEMIJOM	152,66	69,14
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI NAKON LIJEČENJA ANEMIJE	135,71	66,52
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI BEZ ANEMIJE	105,46	57,02
ANEMIČNI BOLESNICI	104,42	41,47
ANEMIČNI BOLESNICI NAKON LIJEČENJA	97,1	38,6
PROSJEČNA POPULACIJA	82,5	45,14
GIMNAZIJA (UČENICI 16-18 godina)	31,41	2,81
STUDENTI PSIHOLOGIJE	30,69	3,44
PILOTI	14,48	6,75

4.4.7.5. Test koordinacije pokreta (CRD 411)

U Tablici 65 prikazane su orjentacione norme ukupnog vremena rješavanja testa CRD 411 u usporedbi sa standardnim vrijednostima različitih obrazovnih razina i zanimanja. U osjenčanim rubrikama prikazani su vlastiti rezultati.

Tablica 65. Ukupno vrijeme rješavanja testa CRD 411 u različitim skupina ispitanika.

ISPITANICI	PROSJEČNO UKUPNO VRIJEME CRD411	RASPRŠENJE
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI S ANEMIJOM	90,71	43,51
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI NAKON LIJEČENJA ANEMIJE	70,9	27,75
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI BEZ ANEMIJE	70,88	37,18
ANEMIČNI BOLESNICI	72,9	34,46
ANEMIČNI BOLESNICI NAKON LIJEČENJA	62,55	23,27
PROSJEČNA POPULACIJA	46,63	21,91
KLASIČNA GIMNAZIJA (UČENICI 16-18 godina)	50,2	14,2
ZANATSKA ŠKOLA (UČENICI 16-18 godina)	66,6	33,4
STUDENTI ZRAKOPLOVSTVA (19-24 godine)	51,3	13,8
ODRASLI SA OSNOVNOM ŠKOLOM	83,2	38,7
ODRASLI SA NEPOTPUNOM OSNOVNOM ŠKOLOM	110,5	60,0
VOZAČI AUTOBUSA	63,6	19,1
RADARSKA KONTROLA LETENJA	56,1	15,7

4.4.7.6. Jednostavna psihomotorna reakcija na zvuk (CRD 433)

U Tablici 66 prikazane su orjentacione norme ukupnog vremena rješavanja testa CRD 433 . Prikazani su vlastiti rezultati (usporednice u različitim skupinama ispitanika ne postoje).

Tablica 66. Ukupno vrijeme rješavanja testa CRD 433 u različitim skupina ispitanika.

ISPITANICI	PROSJEČNO	RASPRŠENJE
	UKUPNO VRIJEME CRD433	
OBOLJELI OD MALIGNE BOLESTI S ANEMIJOM	15,4	5,79
OBOLJELI OD MALIGNE BOLESTI NAKON LIJEČENJA ANEMIJE	12,96	4,31
OBOLJELI OD MALIGNE BOLESTI BEZ ANEMIJE	11,88	3,37
ANEMIČNI BOLESNICI	12,16	3,34
ANEMIČNI BOLESNICI NAKON LIJEČENJA	11,23	2,8
PROSJEČNA POPULACIJA	10,87	3,82

4.4.7.7. Jednostavna psihomotorna reakcija na svjetlo (CRD 434)

U Tablici 67 prikazane su orjentacione norme ukupnog vremena rješavanja testa CRD 434. Prikazani su vlastiti rezultati (usporednice u različitim skupinama ispitanika ne postoje).

Tablica 67. Ukupno vrijeme rješavanja testa CRD 434 u različitim skupina ispitanika.

ISPITANICI	PROSJEČNO	RASPRŠENJE
	UKUPNO VRIJEME CRD434	
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI S ANEMIJOM	13,28	4,28
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI NAKON LIJEČENJA ANEMIJE	11,49	3,64
OBOLJELI OD MALIGNNE BOLESTI BEZ ANEMIJE	10,94	3,02
ANEMIČNI BOLESNICI	11,22	3,03
ANEMIČNI BOLESNICI NAKON LIJEČENJA	10,13	2,96
PROSJEČNA POPULACIJA	9,47	2,78

5. RASPRAVA

U bolesnika oboljelih od malignih bolesti popratna anemija je vrlo uobičajena i učestala (preko 50-60 %) (41,42,43). U nekih bolesnika prisutna je već prilikom postavljanja dijagnoze a u drugih se razvija i pogoršava kao posljedica liječenja osnovne bolesti (43,44,45,46,47).

Anemija zloćudne bolesti je multifaktorijalna i u većini slučajeva zahtjeva kombiniranu terapiju. Ona predstavlja kombinaciju djelovanja tumorskih stanica i njihovih produkata te aktiviranog imunonosnog sustava koji svaki na svoj način reducira broj i skraćuje preživljenje eritrocita. Stoga njeno liječenje mora obuhvatiti najvjerojatnije etiološke mehanizme (42). Današnja saznanja o patofiziološkom utjecaju različitih seroloških markera, citokina, interleukina, faktora rasta i same kemoterapije na razvoj anemije ali i oštećenje neurokognitivnih funkcija u oboljelih od maligne bolesti, otvaraju mogućnost sve boljeg liječenja ne samo maligne bolesti već i poboljšanja općenito kvalitete života (98,99,124,125,126,127,128).

Zamjećeno je već ranije da bolesnici oboljeli od malignih bolesti imaju različite neurokognitivne disfunkcije zbog raznovrsnih razloga uključujući samu bolest (128), njeno liječenje ili druge čimbenike kao što su metastaze u mozak, visoke doze kemoterapije, zračenje, naročito glave i vrata ili cijelog tijela, operacije, hormonska i imunoterapija (interferon, Interleukin 2), lijekovi (antiemetici, antibiotici, analgetici, imunosupresivi, antidepresivi, kardiološka ili neurološka terapija...), infekcije, psihički stres, depresija, nesаница, hiperkalcemija, nutritivni deficit, druge bolesti nevezane uz malignu. Proinflamatorni citokini uzrokuju poremećaje kognicije i raspoloženja. U sklopu malignih bolesti može se javiti paraneoplastični autoimuni encefalitis (126,127). Interleukin 1(IL-1) povišen je u bolesnika s nekim vrstama leukemije. Interleukin-6 (IL-6) i čimbenik tumorske nekroze (TNF-alfa) povezuju se s neurodegenerativnim bolestima (124,125,126,127,128).

O značaju koji se pridaje kognitivnim funkcijama u oboljelih od maligne bolesti govori i osnivanje udruge koja se bavi samo ovim problemom. Godine 2003.g. održan je prvi radni sastanak o kognitivnim disfunkcijama u malignih bolesnika (Cognitive Workshop , Banff, Canada, 2003). Neuropsiholozi, klinički i eksperimentalni psiholozi, onkolozi i radiolozi prikazali su svoja istraživanja. Zaključili su da neki bolesnici pokazuju kognitivne disfunkcije već prije ikakvog liječenja, neki neposredno nakon ili dugo vremena poslije terapije te da su u nekih bolesnika oštećenja trajna. U rujnu 2006.g, održan je drugi radni sastanak u Italiji (Veneciji) kada je osnovan ICCTF (International Cognition and Cancer Task Force).

Anemija u sklopu maligne bolesti jedan je od čimbenika koji se povezuje sa gubitkom kognitivnih sposobnosti. Ukoliko je poremećaj kognicije nastao reverzibilnim stanjem kao što su anemija ili elektrolitski disbalans može se pretpostaviti da će se po ispravljanju ovih stanja kognitivne funkcije vratiti na normalu.

Liječenje anemije u oboljelih od maligne bolesti vrlo je kompleksno i predstavlja individualizirani pristup kojemu je cilj nadomjestak nutritivnih deficita, uz istodobno tretiranje eventualnih komorbidnih stanja, naročito infekcija, liječenje hemolitičke bolesti, okultnih krvarenja itd.

Transfuzija se preporuča kod bolesnika kod kojih postoji anemija 3. ili 4. stupnja tj. u kojih je vrijednost hemoglobina ispod 80 g/L ili na višoj razini ali uz izražene kliničke znakove anemijske hipoksije, te je primjenjena sama ili u kombinaciji u 54% naših ispitanika (Slika2, Tablica 15). (23)

Nasuprot tome, u bolesnika koji nemaju malignu bolest, anemija je većinom sideropenična , jasnog uzroka nastanka i u većini su slučajeva naši bolesnici uspješno liječeni preparatima željeza, bez potrebe za transfuzijama krvi (Slika 2, Tablica 15).

Prema dosadašnjim istraživanjima oko 70 % malignih bolesnika koji ujedno imaju i anemiju tijekom svoje bolesti nikada ne prime nikakvu terapiju u svrhu liječenja anemije (43). To je u skladu i s drugim studijama koje su dokazale da se anemija u bolesnika oboljelih od maligne bolesti podcjenjuje (129,130). Ovo istraživanje potvrdilo je ovo zapažanje. Naime, u naših bolesnika oboljelih od zloćudnih bolesti zabilježena je najniža razina hemoglobina (prosječno 86 g/L) dok su bolesnici koji su imali anemiju ali ne i zloćudnu bolest imali značajno višu razinu hemoglobina (94 g/L) prije nego su upućeni specijalisti zbog daljnje korekcije anemije (Tablica 11). Moguće je da liječnici prije reagiraju na anemiju kada je ona jedina bolest koju treba liječiti dok se u liječenju obolelih od maligne bolesti važnost pridaje prvenstveno osnovnoj bolesti a liječenje anemije koja se smatra „uobičajenom popratnom pojavom“ ostaje u drugom planu.

Ovo je istraživanje pokazalo da se anemija može uspješno liječiti u preko 90% bolesnika oboljelih od zloćudnih bolesti uobičajenim metodama u svakodnevnoj kliničkoj praksi (Tablica 16).

Prosječna vrijednost hemoglobina u oboljelih od maligne bolesti koji nisu bili anemični pri prvom pregledu značajno pada unutar prvog mjeseca, što je vrijedno zapažanje koje ukazuje da pojavu anemije trebamo očekivati rano i da možemo preventivno djelovati (Tablica 20). Navodi iz literature pokazuju da se opće stanje bolesnika pogoršava tijekom prvog mjeseca u vrijeme postavljanja dijagnoze (15,20). Istraživanja koja su proveli Meyers i suradnici pokazala su da stres, anksioznost, depresija i drugi poremećaji raspoloženja mogu predstavljati akutnu reakciju na trenutačnu situaciju u kojoj bolesnik prolazi dijagnostičke procedure i doznaje za dijagnozu maligne bolesti te loša kvaliteta života može biti odraz cjelokupne stresne situacije (13). Naše ispitivanje pokazuje da se ovo pogoršanje može dovesti u vezu i s razvojem anemije.

U oboljelih od maligne bolesti je trajanje anemije većinom bilo kratko (manje od 6 mjeseci) za razliku od žena u općoj populaciji gdje je oko 30% ispitanih žena imalo anemiju duže od 12 mjeseci (Tablica 14). Ti su podaci u skladu s dosadašnjim zapažanjima o anemiji u žena. Utvrdili smo da je anemija u žena opće populacije, bez maligne bolesti dulje trajala nego u ostalih ispitanika što potvrđuje prethodna zapažanja da je i u žena anemija podcijenjen problem (131). Mnoge ispitanice na upit o dužini trajanja anemije odgovarale su da su anemične cijeli život. Time je potvrđeno iskustvo iz svakodnevne kliničke prakse da se i za žene smatra da je anemija normalna pojava i da se dugo ostavlja neliječenom. (132,133)

Očekivali smo da će možda trajanje anemije biti jedan od čimbenika koji koreliraju sa kognitivnim sposobnostima, međutim to se nije pokazalo niti u jedne skupine ispitanika (Tablica 45 i 47). To znači da anemiju, bez obzira koliko je prethodno trajala, treba liječiti. Premda je iz literature poznato da anemija može dovesti do trajnih oštećenja SŽS-a (134,135) naše je istraživanje dokazalo značajno poboljšanje kognitivnih sposobnosti i u osoba koje su bile vrlo dugo anemične.

Statističkom analizom utjecaja spola, dobi, stručne spreme i trajanja anemije u oboljelih od maligne bolesti zaključili smo da razina hemoglobina ima najsnažniji utjecaj na kognitivne sposobnosti, dok je dob također pokazala povezanost ali na manjoj razini statističke značajnosti (Tablica 49 i 53).

Za starije bolesnike se općenito smatra da su izostavljeni iz raznih studija i da im se ne nudi optimalna i maksimalna moguća terapija i suportivna skrb (82,83). Naši rezultati upućuju da uz anemiju i dob ima značajan utjecaj na kognitivne funkcije u svih ispitanika a pogotovo u oboljelih od maligne bolesti starije dobi, gdje značajno utječu na sposobnost konvergentnog induktivnog mišljenja, specijalne vizualizacije, učenja i memoriranja (Tablica 45). Stoga je liječenje anemije naročito važno za samostalan i kvalitetan život osoba starije dobi.

Jedno od važnih pitanja pri procjeni kognitivnih sposobnosti je način mjerenja kognicije. Kognitivne studije limitirane su metodološkim poteškoćama i manjkom standardizacije u neuropsihološkim istraživanjima (136,137,139,140,141). Testovi koji se uobičajeno koriste, kao npr. Folsteinov MMSE ili drugi psihološki testovi nisu pokazali dovoljnu osjetljivost a PET ili fMRI nisu dostupni u svakodnevnom radu. Kompleksni reakciometar Drenovac (CRD) kojim smo se koristili u mjerenju kognitivnih postignuća pokazao se vrlo osjetljivom, sofisticiranom, kompjuterskom aparaturom primjenjivom u praksi (25).

Pitanje je koliko su maligni bolesnici u stanju sami ocijeniti vlastite kognitivne disfunkcije. Testovima koji su u svakodnevnoj uporabi, tipa anketiranja ili ispitivanja pomoću Folsteinov-og Mini Mental statusa (FMMSE), vjerojatno nije moguće detektirati finije promjene kognicije (26). To je mogući razlog zašto neka od istraživanja kognitivnih sposobnosti u malignih bolesnika nisu bila konkluzivna.

Smatramo da se CRD oprema pokazala izuzetno osjetljivom, preciznom i primjenjivom u kliničkoj praksi za detekciju finih parametara kognitivnih sposobnosti a naročito pojedinih parcijalnih pokazatelja uratka (25,33,34,35,36,37,38,39,114,115,116). Skupina bolesnika s anemijom i oboljelih od maligne bolesti u svim je parametrima kognicije pokazala najlošije rezultate u odnosu na sve ostale skupine pri oba mjerenja kao i u odnosu na same sebe nakon liječenja anemije (Tablice 23-43) . U odnosu na zdrave ispitanike njihovo ukupno vrijeme izvođenja testa je duže, pogreške su češće, sama pogreška duže traje , a vrijeme potrebno da se bolesnik „oporavi“ kad zamijeti da je pogriješio je duže (Tablice 23-43).

Analizirajući pojedine kognitivne testove i parcijalne pokazatelje uratka zaključili smo kakve su promjene kognitivnih funkcija uslijedile nakon korekcije anemije.

Iz podataka deskriptivne statistike uratka testa kovergentnog induktivnog mišljenja (CRD 11) može se zaključiti da oboljeli od maligne bolesti koji su ujedno anemični u svim pokazateljima uratka pokazuje najlošije rezultate u odnosu na sve ostale skupine pri oba mjerenja kao i u odnosu na same sebe nakon korekcije anemije. U odnosu na zdrave ispitanike ukupno vrijeme izvođenja testa je oko tri puta duže, pogreške su dvostruko češće, ukupno vrijeme pogreške je 9 puta , a zadržavanje na pogrešci oko 3 puta duže (Tablica 23). Nakon liječenja anemije poboljšavaju se svi pokazatelje uratka osim uradljivosti i zamorljivosti. Premda bolji, rezultati malignih anemičnih bolesnika, nakon korekcije anemije još su uvijek lošiji od rezultata svih ostalih skupina pri oba mjerenja.

Iz podataka deskriptivne statistike uratka testa spacijalne vizualizacije (CRD 13) mogu se donijeti isti zaključci promatrajući oboljele od maligne bolesti u odnosu na sebe same i na ostale skupine. U ovom testu je u odnosu na ispitanike koji nemaju niti malignu bolest niti anemiju dvostruko duže ukupno vrijeme izvođenja testa, ukupno vrijeme pogreške i ukupni balast (Tablica 26).

Test vizualne orijentacije (CRD 21) pokazuje također najlošije rezultate u odnosu na sve ostale skupine pri oba mjerenja kao i u odnosu na same sebe nakon korekcije anemije. Ukupno vrijeme izvođenja testa dvostruko je duže nego u zdravih ispitanika, a ukupno vrijeme pogreške 10 puta duže u usporedbi sa zdravima. Prosječno vrijeme nakon pogreške 8 je puta duže nego u zdravih ispitanika. Ukupni balast je tri puta veći nego u zdravih. Uradljivost je znatno manja a zamorljivost veća (Tablica 29).

Iz Tablice 32 koja pokazuje rezultate testa učenja i pamćenja vidljivo je da Skupine 1, 2 i 3 na testu CRD 341 pokazuju duže ukupno vrijeme izvođenja testa, izraženiju perseveraciju i disocijaciju u odnosu na zdrave. Pri tome najlošije rezultate imaju bolesnici Skupine 2, dakle maligni bolesnici koji pri prvom mjerenju nisu bili anemični. Pri drugom mjerenju (T2) u njih se pogoršala vrijednost hemoglobina a kognitivni test CRD 341

detektirao je pogoršanje ukupnog vremena izvođenja testa te pogoršanje perseveracije, regresije i disocijacije, čak znatno izraženije nego u Skupini 1 prije liječenja anemije (T1). Ukupno vrijeme rješavanja testa bilo je najlošije u Skupini 1, značajno se popravilo nakon liječenja anemije ali je još uvijek bilo lošije u usporedbi s ostalim Skupinama. Najlošije rezultate u odnosu na sve ostale skupine u svim ostalim pokazateljima uratka testa CRD 341 imala je Skupina 2 nakon pogoršanja vrijednosti hemoglobina, a vrijednosti testova sličili su skupini 3.

Rezultati deskriptivne statistike uratka testa operativnog mišljenja tj. koordinacije pokreta (CRD 411) pokazuju ponovo da Skupina 1 na testu CRD 411 u svim pokazateljima uratka pokazuju najlošije rezultate u odnosu na sve ostale skupine pri oba mjerenja kao i u odnosu na same sebe nakon korekcije anemije. Ukupno vrijeme izvođenja testa, broj pogrešaka, ukupno vrijeme i prosječno vrijeme pogreške dvostruko je duže u usporedbi sa zdravim ispitanicima. Prosječno vrijeme nakon pogreške 5 je puta duže nego u zdravih ispitanika. Ukupni balast je tri puta veći nego u zdravih. Uradljivost ali i zamorljivost su veće nego u zdravih (Tablica 34).

Testiranje reakcije na zvučni podražaj (CRD 433) pokazuje da je Skupina 1 na testu CRD 433 u svim pokazateljima uratka pokazala najlošije rezultate u odnosu na sve ostale skupine pri oba mjerenja kao i u odnosu na same sebe nakon korekcije anemije. U Skupine 1 dvostruko je veći broj pogrešaka, one u prosjeku duže traju , a također je duže i vrijeme nakon pogreške. Nakon korekcije anemije, pri ponovnom mjerenju testa CRD 433 Skupina 1, je poboljšala sve pokazatelje uratka a naročito broj pogrešaka, ukupno i prosječno vrijeme pogreške kao i prosječno vrijeme nakon pogreške . Ove testove ispitanici Skupine 1 su nakon korekcije anemije izvodili dvostruko brže nego ranije i po uratku na testu CRD 433 su se gotovo izjednačili sa ostalim Skupinama. Uradljivost se povećala a zamorljivost smanjila nakon liječenja anemije u Skupinama 1 i 3. (Tablica 38)

Testiranje reakcije na svjetlosni podražaj (CRD 434) pokazuje da je Skupina 1 na testu CRD 434 u svim pokazateljima uratka imala najlošije rezultate u odnosu na sve ostale skupine pri oba mjerenja kao i u odnosu na same sebe nakon korekcije anemije. Ispitanici Skupine 1 više nego dvostruko češće griješe pri izvođenju testa, one u prosjeku duže traju, a također je duže i vrijeme potrebno za oporavak nakon pogreške. Skupina 1, pri ponovnom mjerenju testa CRD 434, nakon korekcije anemije poboljšala je sve pokazatelje uratka a naročito broj pogrešaka, ukupno i prosječno vrijeme pogreške kao i prosječno vrijeme nakon pogreške. Ove testove ispitanici Skupine 1 su nakon korekcije anemije izvodili dvostruko brže nego ranije i po uratku na testu CRD 434 su se gotovo izjednačili sa ostalim Skupinama. Uradljivost se povećala a zamorljivost smanjila nakon liječenja anemije u Skupinama 1 i 3 (Tablica 41).

Promatrajući pojedine skupne ispitanika u odnosu jedne prema drugima u svim testovima Skupina 2 ima bolje rezultate od Skupine 1 a lošije od Skupine 4. Skupina 2 u svim pokazateljima uratka pokazuje vrlo slične rezultate Skupini 3. Skupina 2 pri drugom mjerenju pogoršala je rezultate testova. Skupina 3 pokazuje bolje rezultate od Skupine 1, podjednake Skupini 2, a lošije od Skupine 4. Skupina 4 pokazuje najbolja postignuća u svim pokazateljima uratka kognitivnih testova.

Iz prethodnog izlaganja vidljivo je da, u inače potpuno ujednačenih skupina, dolazi do promjene u vrijednostima hemoglobina između prvog i drugog mjerenja. U istom periodu dokazali smo postojanje promjena u kognitivnim sposobnostima. Pretpostavili smo da je promjena razine hemoglobina nakon liječenja anemije povezana sa promjenama kognitivnih sposobnosti obzirom da se druge varijable nisu mijenjale.

Nakon liječenja anemije, kognicija se poboljšala u gotovo svim pokazateljima uratka oboljelih od maligne bolesti. Pokazalo se međutim da vizualnu orijentaciju i memoriranje bolesnici ne mogu značajno ispraviti (Tablica 44). Dakle, radi se o dugotrajnijim

poremećajima kognitivnih kategorija (koji možda mogu biti i stabilne karakteristike ličnosti koje se minimalno mogu mijenjati pod vanjskim utjecajima).

Ovo istraživanje je pokazalo znatno poboljšanje kognicije nakon liječenja anemije ali bolesnici još uvijek nisu po postignućima dostizali oboljele od maligne bolesti koji nisu prije imali anemiju ili pak zdrave ispitanike (Tablice 23-43). To znači da anemija u bilo kojoj fazi bolesti onemogućava oporavak kognicije do normalnih vrijednosti ili barem onih vrijednosti koje imaju bolesnici sa oboljeli od maligne bolesti ali koji nisu ujedno bili anemični što još jednom govori u prilog potrebe ranog opažanja i liječenja anemije.

Mislimo da i kratkotrajno, oštećenje kognitivnih funkcija može ostaviti i dugotrajne posljedice ili da je poboljšanje limitirano prisustvom maligne bolesti. To je još jedan razlog zašto oboljeli od maligne bolesti niti u jednom trenutku ne bi smjeli biti anemični.

U skupini oboljelih od maligne bolesti koji pri prvom pregledu nisu bili anemični registrirali smo pogoršanje vrijednost hemoglobina (Hb) uz istodobno pogoršanje kognitivnih funkcija (Tablica 20,23-43). Treba napomenuti da se to ne dešava pri vrlo izrazitoj anemiji već su te vrijednosti Hb čak unutar normalnih granica samo niže u odnosu na prvo mjerenje. Cella i sur. zamijetili su da je krivulja pada kvalitete života najstrmija u zoni Hb između 110 i 90 g/L (11,54,95). To je dovelo do promjena stavova i preporuka svjetski priznatih organizacija o liječenju anemije pri višim vrijednostima Hb nego do tada(95). Rezultati našeg istraživanja u skladu su s navodima iz literature i ukazuju na potrebu rane prevencije anemije već pri višim vrijednostima hemoglobina.

Kako u naših ispitanika tek slijedi liječenje maligne bolesti treba očekivati daljnja oštećenja kognitivnih sposobnosti, kao i kvalitete života. Liječenje bolesnika kemoterapijom, imunomodulatorima, zračenjem, te operativno uz raznovrsnu suportivnu terapiju može dovesti do dodatnih kognitivnih poremećaja, pa se bolesnici žale na osjećaj “mutnog“ razmišljanja poznatog u literaturi pod imenom „chemobrain“, „ brain fog“(102,123). Na žalost, istraživanja

su pokazala da ovi poremećaji kognitivnih sposobnosti mogu trajati vrlo dugo, pa čak i doživotno što je naročito važno u djece koja se liječe zbog malignih bolesti (123).

Iako se ranije smatralo da kemoterapija ne može oštetiti moždane funkcije zbog krvno moždane barijere danas je sasvim jasno da ti lijekovi u životinja i ljudi dovode do značajnih strukturalnih promjena mozga odnosno neurona. Metodološka poteškoća u ovakvih istraživanja je nemogućnost komparacije moždanih struktura s oboljelima od iste bolesti a koji ne primaju kemoterapiju, odnosno mali broj potencijalnih ispitanika.

Inagaki i sur. magnetnom rezonancom visoke rezolucije mjerili su volumene pojedinačnih regija mozga i zaključili da bolesnice oboljele od karcinoma dojke liječene kemoterapijom imaju značajno manje regije mozga odgovorne za kognitivne funkcije (prefrontalni, parahipokampalni i girus cingulatus) nasuprot onih žena koje su liječene samo operativnim zahvatom bez primjene kemoterapije. Navedene promjene bile su prisutne godinu dana nakon terapije a nakon tri godine su se izgubile te su autori zaključili da je oštećenje mozga kemoterapijom privremeno (142).

U tijeku su ispitivanja lijekova koji mogu poboljšati kognitivne funkcije kao npr. psihostimulansi (methylphenidate), lijekovi koji poboljšavaju kogniciju u Alzheimerovoj bolesti (donepezil hydrochloride), antidepresivi, opijatni antagonisti (naltrexon), hormonalna nadomjesna terapija i sl. Od koristi je također radna terapija i specifična rehabilitacija (govora, motorike...) te naposljetku kognitivni trening (neuropsihološka rehabilitacija) (143,144).

Na pitanje koliki je utjecaj same anemije, same maligne bolesti te njihova interakcija na kognitivne funkcije (Slika 4-10, Tablica 54-60) obradom rezultata razvidno je da su učinci anemije i maligne bolesti na kognitivne funkcije značajni i podjednaki (Slika 4-10) ali da također postoji značajan negativni udruženi, interaktivni učinak na kognitivne sposobnosti u testovima konvergentnog induktivnog mišljenja, vizualne orijentacije, i testu memoriranja i

učenja na visokoj razini statističke značajnosti (Tablica 54-60). U ostalim testovima nismo dokazali ovaj aditivni učinak.

Naši rezultati poslužili su za izradu normativa CRD testova koje je moguće koristiti u provođenju eventualnih budućih kliničkih istraživanja. Normative smo usporedili sa prethodno utvrđenim normama ispitanika različitih obrazovnih razina i zanimanja objavljenih u priručniku „CRD serija psihodijagnostičkih testova“ uz posebnu dozvolu autora za objavljivanje (25). U usporedbi sa rezultatima do sada provedenih istraživanja na zdravoj populaciji, oboleli od maligne bolesti s anemijom pokazuju izrazito lošije kognitivne funkcije (Tablica 61-65).

Većina dosadašnjih studija proučava utjecaj različitih oblika terapije na razvoj anemije, kogniciju ili na kvalitetu života. Takve studije ne mogu procijeniti utjecaj same anemije na poremećaj kognicije već miješaju utjecaj neurotoksičnog djelovanja same maligne bolesti, primjene kemoterapije i anemije koji su istodobno prisutni u istog bolesnika. Zato slika težine i posljedica koje sama anemija ima za pojedinog bolesnika ostaje prikrivena. Stoga smo koncipirali naše istraživanje upravo na ovakav način.

Nekoliko je osnovnih razlika u koncepciji naše studije naspram dosadašnjih istraživanja. Studija je provedena u realnim kliničkim uvjetima i mogućnostima liječenja kojima raspolažemo u svakodnevnom radu. Kognitivne sposobnosti izmjerene su vrlo sofisticiranom kompjuteriziranom tehnologijom koja je prema našem saznanju po prvi put primijenjena na ovoj populaciji u kliničkoj praksi. Prospektivnim četverostrukim uparivanjem ispitanika formirali smo četiri ujednačene skupine kako bismo dobili razlike samo u dvije varijable koje smo htjeli analizirati (anemija i maligna bolest) i pratili njihov utjecaj na kognitivne sposobnosti. Obzirom da su ranija istraživanja dokazala da primjena kemoterapije značajno mijenja kognitivne sposobnosti, mjerenja u naših bolesnika su provedena izvan razdoblja aktivnog sistemskog onkološkog liječenja.

Ovo istraživanje stoga je predstavljalo objektivno mjerenje promjena kognitivnih funkcija ovisno o vrijednosti hemoglobina, bez utjecaja kemo ili imunoterapije u ujednačenih skupina ispitanika u realnim kliničkim uvjetima.

6. ZAKLJUČCI

Ovim istraživanjem utvrđeno je slijedeće

1. Anemija značajno utječe na kognitivne sposobnosti oboljelih od maligne bolesti, u većoj mjeri nego dob, spol i stručna sprema.
2. Maligna bolest značajno utječe na kognitivne funkcije.
3. Anemija i maligna bolest imaju svaka zasebno ali i zajednički negativan sinergistički učinak na oštećenje kognicije.
4. Anemija se u malignih bolesnika može uspješno liječiti.
5. U svrhu liječenja anemije se obzirom na multifaktorijalnu etiologiju anemije maligne bolesti, najčešće trebaju primijeniti transfuzije krvi.
6. Anemija se razvija vrlo rano u oboljelih od malignih bolesti.
7. Anemiju bi trebalo liječiti ili spriječiti njen razvoj što ranije u oboljelih od malignih bolesti
8. Dužina trajanja anemije ne utječe na kognitivne funkcije
9. Liječenje anemije u malignih bolesnika dovodi do značajnog poboljšanja kognitivnih sposobnosti .
10. Poboljšanje kognitivnih sposobnosti u bolesnika koji su jednom bili anemični ne uspijeva dostići razinu neanemičnih bolesnika unatoč korekciji anemije
11. U usporedbi sa svim ostalim skupinama i različitim skupinama opće populacije pacijenti oboljeli od maligne bolesti koji su ujedno anemični imaju najlošije kognitivne funkcije.

Istraživanjem na našoj populaciji sa sredstvima koja ne odstupaju cijenom niti kvalitetom od svakodnevne dobre kliničke prakse dokazali smo mogućnost utjecaja na kognitivne sposobnosti oboljelih od maligne bolesti liječenjem anemije.

7. LITERATURA

1. Zarevski P. Struktura i priroda inteligencije. Jastrebarsko: Naklada Slap; 2000.
2. Bernstein DA , Nash PW. Essentials of Psychology. 1 ed. Boston: Houghton Mifflin Company; 2002.
3. Pinel JPJ . Biopsychology. Boston: Allyn and Bacon; 2000.
4. Shingo T, Sorokan ST, Shimazaki T, Weiss S. Erythropoietin Regulates the In Vitro and In Vivo Production of Neuronal Progenitors by Mammalian Forebrain Neural Stem Cells. J Neurosci 2001;21(24):9733-43.
5. Ruscher K, Freyer D, Karsch M i sur. Erythropoietin Is a Paracrine Mediator of Ischemic Tolerance in the Brain: Evidence from an In Vitro Model. J Neurosci 2002;22(23):10291-301.
6. Yu X, Shacka JJ, Eells JB i sur. Erythropoietin receptor signalling is required for normal brain development. Development 2003;129(2):505-16.
7. Wickelgren I. Brain Receptor Gets an Unusual Regulator. Science 1999;286:1265-6.
8. Balthazart J, Baillien M, Charlier TD, Cornil CA, Ball GF. Multiple mechanisms control brain aromatase activity at the genomic and non-genomic level. J Stereoid Biochem Mol Biol 2003;86(3-5):367-79.
9. Rosack J. Protein Discovery May Lead To New Psychiatric Drugs. Psychiatr News 2006;41(3):18.
10. Vogelzang NJ, Breitbart W, Cella D i sur. Patient, caregiver, and oncologist perception of cancer-related fatigue: results of a tripart assessment survey. The Fatigue Coalition. Semin Hematol 1997;34(3 Suppl 2):S4-12.
11. Cella DF, Tulsky DS. Quality of life in cancer: definition, purpose, and method of measurement. Cancer Invest 1993;11(3):327-36.

12. Costantini M, Mencaglia E, Giulio PD i sur. Cancer patients as 'experts' in defining quality of life domains. A multicentre survey by the Italian Group for the Evaluation of Outcomes in Oncology (IGEO). *Qual Life Res* 2000;9(2):151-9.
13. Meyers CA. Issues of quality of life in neuro-oncology. U: Vecht CJ, ur. *Handbook of Clinical Neurology*. Amsterdam: Elsevier, 1997; str. 389-409.
14. Meyers CA. Neurocognitive dysfunction in Cancer Patients. *Oncology* 2000;14(1):75-81.
15. Crawford J, Cella D, Cleeland CS i sur. Relationship between changes in hemoglobin level and quality of life during chemotherapy in anemic cancer patients receiving epoetin alfa therapy. *Cancer* 2002;95(4):888-95.
16. Holzner B, Kemmler G, Greil P i sur. The impact of hemoglobin levels on fatigue and quality of life in cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13(6):965-73.
17. Dumez H, Highley M, Guetens G i sur. Erythrocytes and the transfer of anticancer drugs and metabolites: a possible relationship with therapeutic outcome. *Semin Oncol* 2001;28(2 Suppl 8):S24-8.
18. Vaupel P, Kelleher DK, Höckel M. Oxigenation status of malignant tumors: Pathogenesis od hypoxia and significance for tumor therapy. *Semin Oncol* 2001; 28 (2 Suppl 8):S29-35.
19. Glaspy J, Bukowski R, Steinberg D, Taylor C, Tchekmedyian S, Vadhan-Raj S. Impact of therapy with epoetin alfa on clinical outcomes in patients with nonmyeloid malignancies during cancer chemotherapy in community oncology practice. *J Clin Oncol* 1997;15(3):1218-34.
20. Obermair A, Cheuk R, Horwood K i sur. Impact of hemoglobin levels before and during concurrent chemoradiotherapy on the response of tratment in patients with cervical carcinoma: preliminary results. *Cancer* 2001;92(4):903-8.

21. Dubray B, Mosseri V, Brunin F. Anemia is associated with lower local-regional control and survival after radiation therapy for head and neck cancer: a prospective study. *Radiology* 1996;201(2):553-8.
22. Meyers CA, Wefel JS. The use of Mini-Mental State Examination to assess cognitive functioning in cancer trials: no ifs, and, buts, or sensitivity. *J Clin Oncol* 2003; 21(19):3557-8.
23. Rizzo JD, Lichtin AE, Woolf SH i sur. Use of Epoetin in patients with cancer: evidence based clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology and the American Society of Hematology. *J Clin Oncol* 2002;20(19):4083-107.
24. Nardina Bruno . Leonardo da Vinci-život i djelo. Split: Marjan tisak; 2005.
25. Drenovac M. CRD serija psihodijagnostičkih testova-priručnik. Zagreb: AKD; 1994.
26. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. Mini-Mental state: a practical method for state of patients for clinician. *J Psychiatr Res* 1975;12(3):189-98.
27. Lange G, Steffener TJ, Cook DB i sur. Objective evidence of cognitive complaints in Chronic Fatigue Syndrome: A BOLD fMRI study of verbal working memory. *Neuroimage* 2005;26(2):513-24.
28. Cabeza R, Nyberg L. Imaging Cognition II: An Empirical Review of 275 PET and fMRI Studies. *J of Cogn Neurosci* 2000;12(1):1-47.
29. Vul E, Harris C, Winkielman P i sur. Puzzlingly High Correlations in fMRI Studies of Emotion, Personality, and Social Cognition. *Perspect Psychol Sci* 2009;4(3):274-90.
30. Gilbert SJ, Zamenopoulos T, Alexiou K, Johnson JH. Involvement of right dorsolateral prefrontal cortex in ill-structured design cognition: an fMRI study. *Brain Res* 2010;1312:79-88.
31. Woodard JL, Seidenberg M, Nielson KA i sur. Prediction of Cognitive Decline in Healthy Older Adults using fMRI. *J Alzheimers Dis* 2010;21(3):871-85.

32. Hommel B, Fischer R, Colzato LS, van de Wildenberg WPM, Cellini C. The effect of fMRI (noise) on cognitive control. *J Exp Psychol* 2012;38(2):290-301.
33. Spolders-Claes R, Coetsier P. Research note on a new electronic psychodiagnostic system: The Complex Reactionmeter Drenovac. Brussel: Orga-dana;1973.
34. Ranilović B. Faktorska analiza rezultata u klasičnim testovima inteligencije i četiri testa CRD serije. Zagreb: Zavod za produktivnost;1973.
35. Arends G. Het elektronisch psychodiagnostisch systeem getoetst aan enkele bedrijfskriteria. Brussel: Orga-data;1976.
36. Bobić J, Pavićević L. Complex reaction time and EEG characteristics in alcoholics. *Arh Hig Rada Toksikol* 1996;47(4):351-7.
37. Drenovac M, Zajc M. The efficiency of cognitive functioning across different age groups. *Čovjek i promet* 1992;1(4):27-32.
38. Radić J, Ljutić D, Radić M. Cognitive-psychomotor functions and nutritional status in maintenance hemodialysis patients: are they related? *Ther Apher Dial* 2011;15(6):532-9.
39. Petranović D, Takšić V, Dobrila-Dintinjana R, Rončević-Gržeta i sur. Correlation of anaemia and cognitive functions measured by the complex reactionmeter Drenovac. *Coll Antropol* 2008;32(1):47-51.
40. Leslie SJ. Generics: Cognition and Acquisition. *Philos Rev* 2008; 117(1):1-47.
41. Ludwig H, Strasser K. Symptomatology of anemia. *Semin Oncol* 2001; 28(2 Suppl 8): S7-14.
42. Ludwig H. Anemia of hematologic malignancies: what are the treatment options. *Semin Oncol* 2002;29(3 Suppl 8):S45-54.
43. Ludwig H, Birgegard G, Olmi P, Nortier JW. European Cancer Anaemia Survey (ECAS): prospective evaluation of anemia in over 15.000 cancer patients. *Ann Oncol* 2002;13 (Suppl 5):S169.

44. Groopman JE, Itri LM. Chemotherapy-induced anemia in adults: incidence and treatment. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(19):1616-34.
45. Coiffier B, Guastalla JP, Pujade-Lauraine E, Bastit P. Anemia Study Group. Predicting cancer-associated anemia in patients receiving non platinum chemotherapy: results of a retrospective survey. *Eur J Cancer* 2001;37(13):1617-23.
46. Harrison L, Shasha D, Shiao L, White C, Ramdeen B, Portenoy R. Prevalence of anemia in cancer patients undergoing radiation therapy. *Semin Oncol* 2001; 28(2 Suppl.8):S54-9.
47. Skillings JR, Rogers-Melamed I, Nabholz JM i sur. An epidemiological review of anaemia in cancer chemotherapy in Canada. *Eur J Cancer* 1995;31(Suppl 5):S5.
48. Nowrousian MR, ur. Recombinant human erythropoietin (rhEPO) in clinical oncology. Wein: Springer-Verlag, 2008;str.149-88.
49. Cavill I. Erythropoiesis and iron. *Best Pract Res Clin Haematol* 2002;15(2):399-409.
50. Saykin AJ, Ahles TA, McDonald BC. Mechanisms of chemotherapy-induced cognitive disorders: neuropsychological, pathophysiological, and neuroimaging perspectives. *Semin Clin Neuropsychiatry* 2003;8(4):201-16.
51. Demetri GD. Anaemia and its functional consequences in cancer patients: current challenges in management and prospects for improving therapy. *Br J Cancer* 2001; 84 (Suppl 1):S31-37.
52. Stephens RJ, Hogwood P, Girling DJ. Defining and analysing symptom palliation in cancer clinical trials: a deceptively difficult exercise. *Br J Cancer* 1999;79(3-4):538-44.
53. Langenhoff BS, Krabbe PF, Wobbes T, Ruers TJ. Quality of life as an outcome measure in surgical oncology. *Br J Surg* 2001;88(5):643-52.

54. Cella D, Dobrez D, Glaspy J. Control of cancer-related anemia with erythropoietic agents: a review of evidence for improved quality of life and clinical outcomes. *Ann Oncol* 2003;14(4):511-19.
55. Peres EA, Valable S, Guillamo JS i sur. Targeting the erythropoietin receptor on glioma cells reduces tumour growth. *Exp Cell Res* 2011;317(16):2321-32.
56. Gabrilove J, Cleeland CS, Livingston RB, Sarokhan B, Winer E, Einhorn LH. Clinical Evaluation of Once-Weekly Dosing of Epoetin Alfa in Chemotherapy Patients: Improvements in Hemoglobin and Quality of Life Are Similar to Three-Times-Weekly Dosing. *J Clin Oncol* 2001;19(11):2875-82.
57. Caro JJ, Salas M, Ward A, Goss. Anemia as an independent prognostic factor for survival in patients with cancer: a systemic, quantitative review. *Cancer* 2001;91(12):2214-21.
58. Krzystek-Korpacka M, Matusiewicz M, Diakowska D i sur. Even a mild anemia is related to tumor aggressiveness mediated by angiogenic factors. *Exp Oncol* 2009; 31(1):52-6.
59. Joly F, Rigal O, Noal S, Giffard B. Cognitive dysfunction and cancer: which consequences in terms of disease management? *Psychooncology* 2011;20(12):1251-58.
60. Wood SM, Meyers CA, Faderl S, Kantarjian HM, Pierce SA, Garcia-Manero G. Association of anemia and cognitive dysfunction in patients with acute myelogenous leukemia and myelodysplastic syndrome. *Am J Hematol* 2011;86(11):950-2.
61. Arcasoy MO. Erythropoiesis-stimulating agent use in cancer: preclinical and clinical perspectives. *Clin Cancer Res* 2008;14(15):4685-90.
62. Gutstein HB. The biological basis of fatigue. *Cancer* 2001;92(6 Suppl):S1678-83.
63. Curt GA, Breitbart W, Cella D, Groopman JE, Horning SJ, Itri LM i sur. Impact of cancer-related fatigue on the lives of patients: new findings from the fatigue coalition. *Oncologist* 2000;5(5):353-60.

64. Dancey J, Zee B, Osoba D i sur. Quality of life scores: an independent prognostic variable in a general population of cancer patients receiving chemotherapy. *Qual Life Res* 1997;6(2):151-8.
65. Sabbatini P, Cella D, Chanan-Khan A i sur. NCCN clinical practice guidelines for cancer and treatment - related anemia, version 1,2004. Available from: <http://www.nccn.org>. Accessed: January, 2004.
66. Demetri GD, Kris M, Wade J, Degos L, Cella D. Quality-of-life benefit in chemotherapy patients treated with epoetin alfa is independent of disease response or tumor type: results from a prospective community oncology study. Procrit Study Group. *J Clin Oncol* 1998;16(10):3412-25.
67. Pronzato P, Cortesi E, van der Rijt CC i sur. Epoetin Alfa Improves Anemia and Anemia-Related, Patient-Reported Outcomes in Patients with Breast Cancer Receiving Myelotoxic Chemotherapy: Results of a European, Multicenter, Randomized, Controlled Trial. *Oncologist* 2010;15(9):935-43.
68. Fallowfield L, Gagnon D, Zagari M i sur. Multivariate regression analyses of data from a randomised, double-blind, placebo-controlled study confirm quality of life benefit of epoetin alfa in patients receiving non-platinum chemotherapy. *Br J Cancer* 2002;87(12):1341-53.
69. Dammacco F, Castoldi G, Rodjer S. Efficacy of epoetin alfa in the treatment of anaemia of multiple myeloma. *Br J Haematol* 2001;113(1):172-9.
70. Glaspy J, Crawford J, Vansteenkiste J i sur. Erythropoiesis-stimulating agents in oncology: a study-level meta-analysis of survival and other safety outcomes. *Br J Cancer* 2010;102(2):301-15.
71. Ribatti D. Erythropoietin and tumor angiogenesis. *Stem Cell Dev* 2010;19(1):1-4.

72. Muller-Ehmsen J, Schmidt A, Krausgrill B, Schwinger RH, Bloch W. Role of erythropoietin for angiogenesis and vasculogenesis: from embryonic development through adulthood. *Am J Physiol Circ Physiol* 2006;290(1):331-40.
73. Aapro M, Lelkman W, Constantinescu SN, Leyland-Jones B. Effects of erythropoietin receptors and erythropoiesis-stimulating agents on disease progression in cancer. *Br J Cancer* 2012;106(7):1249-58.
74. Glaspy JA. Erythropoietin in cancer patients. *Annu Rev Med* 2009;60:181-92.
75. Yong F, Dinggang S, Davatzikos C. Detecting Cognitive States from fMRI Images by Machine Learning and Multivariate Classification. *Computer Vision and Pattern Recognition Workshop*, 2006;89-89.
76. Gonzalez C, Dana J, Koshino H, Just M. The framing effect and risky decisions: Examining cognitive functions with fMRI. *J Econ Psychol* 2005;26(1):1-20.
77. Dobrila-Dintinjana R, Duletić-Načinović A. placebo in the Treatment of Pain. *Coll Antropol* 201;35(Suppl 2):S319-23.
78. Oski FA, Honig AS. The effects of therapy on the developmental scores of iron-deficient infants. *J Pediatr* 1978;92(1):21-5.
79. Liu J, Raine A, Venables PH, Dalais C, Mednick SA. Malnutrition at age 3 years and lower cognitive ability at age 11 years: independence from psychosocialadversity. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2003;157(6):593-600.
80. Stewart A, Bielajew C, Collins B, Parkinson M, Tomiak E. A meta-analysis of the neuropsychological effects of adjuvant chemotherapy treatment in women treated for breast cancer. *Clin Neuropsychol* 2006;20(1):76-89.
81. Sherwin BB, Tulandi T. "Add-back" estrogen reverses cognitive deficits induced by a gonadotropin-releasing hormone agonist in women with leiomyomata uteri. *J Clin Endocrinol Metab* 1996;81(7):2545-49.

82. Beard JL, Hendricks MK, Perez EM i sur. Maternal iron deficiency anemia affects postpartum emotions and cognition. *J Nutr* 2005;135(2):267-72.
83. Bailey C, Corner J. Care and the older persons with cancer. *Eur J Cancer Care* 2003;12:176-82.
84. Fillit HM, Butler RN, O'Connell AW i sur. Achieving and maintaining cognitive vitality with aging. *Mayo Clin Proc* 2002;77(7):681-96.
85. Stivelman JC. Benefits of anaemia treatment on cognitive function. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15(Suppl 3):S29-35.
86. Neale R, Brayne C, Johnson AL. Cognition and survival:an exploration in a large multicenter study of the population aged 65 years and over. *Int J Epidemiol*2001; 30(6):1383-8.
87. Stevens PE. Anemia, diabetes and chronic kidney disease: where are we now? *J Ren Care* 2012;38(Suppl 1):S67-7.
88. Balducci L. Anemia, Cancer, and Aging. *Cancer Control* 2003;10(6):478-86.
89. Harper P, Littlewood T. Anaemia of Cancer: Impact on Patient Fatigue and Long- Term Outcome. *Oncology* 2005;69(Suppl 2):S2-7.
90. Repetto L. Incidence and clinical impact of chemotherapy induced myelotoxicity in cancer patients: An observational retrospective survey. *Crit Rev Oncol/Hematol*2009; 72(2):170-9.
91. Denny SD, Kuchibhatla MN, Cohen HJ. Impact of anemia on mortality, cognition and function in community-dwelling elderly. *Am J Med* 2006;119(4):327-34.
92. Khan FA, Shukla AN, Joshi SC. Anaemia and cancer treatment: a conceptual change. *Singapore Med J* 2008;49(10):759-64.
93. Biegler KA, Chaoul MA, Cohen L. Cancer, cognitive impairment, and mediation. *Acta Oncol* 2009;48(1):18-26.

94. Minton O, Stone P. A comparison of cognitive function and activity levels in disease-free breast cancer patients. *BMJ Support Palliat Care* 2012;2(Suppl 1):S16.
95. Cella D. Quality of life and clinical decisions in chemotherapy-induced anemia. *Oncology* 2006;20(8):25-28.
96. Pashos CL, Larholt K, Fraser KA, McKenzie RS, Senbetta M, Piech CT. Outcomes of erythropoiesis-stimulating agents in cancer patients with chemotherapy-induced anemia. *Support Care Cancer* 2012;20(1):159-65.
97. Damian AM, Jacobson SA, Hentz JG I sur. The Montreal Cognitive Assessment and the mini-mental state examination as screening instruments for cognitive impairment: item analyses and threshold scores. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2011;31(2):126-31.
98. Meyers CA, Valentine AD. Neurological and psychiatric adverse effects of immunological therapy. *CNS Drugs* 1995;3:56-68.
99. Khasraw M, Posner JB, Neurological complications of systemic cancer. *Lancet Neurol* 2010;9(12):1214-27.
100. Vardy J, Wong K, Qi-long Y i sur. Assessing cognitive functions in cancer patients. *Support Care Cancer* 2006;14(11):1111-8.
101. Ahles TA, Saykin AJ, Furstenberg CT i sur. Neuropsychologic impact of standard-dose systemic chemotherapy in long-term survivors of breast cancer and lymphoma. *J Clin Oncol* 2002;20(2):485-93.
102. Holland JC, Breitbart WS, Jacobsen PB, Lederberg MS, Loscalzo MJ, Mccorkle. *Psycho-oncology*. 2nd edition. Oxford: Oxford University Press; 2010.
103. Mitchell T, Turton P. 'Chemobrain': concentration and memory effects in people receiving chemotherapy-a descriptive phenomenological study. *Eur J Cancer Care* 2011; 20(4):539-48.

104. Anderson-Hanley C, Sherman ML, Riggs R i sur. Neuropsychological effects of treatments for adults with cancer: a meta-analysis and review of the literature. *J Int Neuropsychol Soc* 2003;9(7):967-82.
105. Jansen CE, Miaskowski C, Dodd M i sur. A metaanalysis of studies of the effects of cancer chemotherapy on various domains of cognitive function. *Cancer* 2005;104(10):2222-33.
106. Poppelreuter M, Weis J, Bartsch HH. Effects of specific neuropsychological training programs for breast cancer patients after adjuvant chemotherapy. *J Psychosoc Oncol* 2009;27(2):274-96.
107. Falletti MG, Sanfilippo A, Maruff P i sur. The nature and severity of cognitive impairment associated with adjuvant chemotherapy in women with breast cancer: a meta-analysis of the current literature. *Brain Cogn* 2005;59(1):60-70.
108. Vardy J, Rourke S, Tannock IF. Evaluation of cognitive function associated with chemotherapy: a review of published studies and recommendations for future research. *J Clin Oncol* 2007;25(17):2455-63.
109. O'Shaughnessy JA. Effects of epoetin alfa on cognitive function, mood, asthenia, and quality of life in women with breast cancer undergoing adjuvant chemotherapy. *Clin Breast Cancer* 2002;3(Suppl 3):S116–20.
110. Wieneke MH, Dienst ER. Neuropsychological assessment of cognitive functioning following chemotherapy for breast cancer. *Psychooncology* 1995;4(1):61-6.
111. van Dam FS, Schagen SB, Muller MJ i sur. Impairment of cognitive function in women receiving adjuvant treatment for high-risk breast cancer: high-dose versus standard-dose chemotherapy. *J Natl Cancer Inst* 1998;90(3):210-18.
112. Meyers CA, Weitzner MA, Valentine AD i sur. Methylphenidate improves cognition, mood, and function of brain tumor patients. *J Clin Oncol* 1998;16:2522-27.

113. Weitzner MA, Meyers CA, Valentine AD. Methylphenidate in the treatment of neurobehavioral slowing associated with cancer and cancer treatment. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 1995;7(3):347-50.
114. Radić J, Ljutić D, Radić M i sur. Kidney Transplantation Improves Cognitive and Psychomotor Functions in Adult Hemodialysis Patients. *Am J Nephrol* 2011;34:339-406.
115. Radić J, Ljutić D, Radić M, Kovačić V, Šain M, Dodig-Ćurković K. Is There Differences in Cognitive and Motor Functioning between Hemodialysis and Peritoneal Dialysis Patients. *Ren Fail* 2011;33(6):641-49.
116. Radic J, Ljutic D, Kovacic V, Radic M, Sain M, Jelcic I. Blood Pressure Variability During Haemodialysis Sesson Impaired Cognitive and Motor Functions in Uraemic Patients. *J Hypertens* 2010;28:149.
117. Bruner AB, Joffe A, Duggan AK, Casella JF, Brandt J. Randomised study of cognitive effects of iron supplementation in non-anaemic iron-deficient adolescent girls. *Lancet* 1996;348(9033):992-6.
118. Lozoff B, Klein NK, Nelson EC, McClish DK, Manuel M, Chacon ME. Behavior of infants with iron-deficiency anemia. *Child Dev* 1998;69(1):24-36.
119. Schagen SB, Vardy J. Cognitive dysfunction in people with cancer. *Lancet Oncol* 2007;8(10):852-3.
120. Vardy J, Wefel JS, Ahles T, Tannock IF, Schagen SB. Cancer and cancer-therapy related cognitive dysfunction: an international perspective from the Venice cognitive workshop. *Ann Oncol* 2008;19:623-9.
121. Schilder CM, Eggen PC, Seynaeve C i sur. Neuropsychological functioning in postmenopausal breast cancer patients treated with tamoxifen or exemestane after AC-chemotherapy: Cross-sectional findings from the neuropsychological TEAM-side study. *Acta Oncol* 2009;78(1):76-85.

122. Bender CM, Sereika SM, Berga SL i sur. Cognitive impairment associated with adjuvant therapy in breast cancer. *Psycho-Oncology* 2006;15(5):422-30.
123. Argyriou AA, Assimakopoulos K, Iconomou G, Giannakopoulou F, Kalofonos HP. Either Called "Chemobrain" or "Chemofog," the Long-Term Chemotherapy-Induced Cognitive Decline in Cancer Survivors Is Real. *J Pain Symptom Manage* 2011;41(1):126-39.
124. Dietrich J, Han R, Yang Y, Mayer-Pröschel M, Noble M. CNS progenitor cells and oligodendrocytes are targets of chemotherapeutic agents in vitro and in vivo. *J Biol* 2006;5(7):22.
125. Sugiyama H, Inoue K, Ogawa H i sur. The expression of IL-6 and its related genes in acute leukemia. *Leuk Lymphoma* 1996;21(1-2):49-52.
126. Dalmau J, Graus F, Rosenblum MK, Posner JB. Anti-Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis/sensory neuronopathy: A clinical study of 71 patients. *Medicine* 1992;71(2):59.
127. Voltz R, Gultekin HG, Rosenfeld MR i sur. A serologic marker of paraneoplastic limbic and brain-stem encephalitis in patients with testicular cancer. *N Engl J Med* 1999;340:1788-95.
128. Ahles TA, Saykin AJ. Candidate mechanisms for chemotherapy-induced cognitive changes. *Nat Rev Cancer* 2007;7:192-201.
129. Goldrick A, Olivotto A, Alexander CS i sur. Anemia is a common but neglected complication of adjuvant chemotherapy for early breast cancer. *Cur Oncol* 2007;14(6):227-33.
130. Kellokumpu-Lehtinen PL, Puistola U, Pajja O I sur. Anaemia: a rare but neglected problem among Finnish patients receiving chemotherapy for solid tumours. *Support Care Cancer* 2011;19(1):149-53.

131. Kretsch MJ, Fong AK, Green MW, Johnson HL. Cognitive function, iron status, and hemoglobin concentration in obese dieting women. *Eur J Clin Nutr* 1998;52(7):512-8.
132. McLean E, Cogswell M, Egli I, Wojdyla D, de Benoist B. Worldwide prevalence of anaemia, WHO Vitamin and Mineral Nutrition Information System, 1993-2005. *Public Health Nutr* 2009;12(4):444-54.
133. Lynch S. Improving the assessment of iron status. *Am J Clin Nutr* 2011;93(6):1188-9.
134. Utter GH, Shahlaie K, Zwienerberg-Lee M, Muizelaar JP. Anemia in the setting of traumatic brain injury: the arguments for and against liberal transfusion. *J Neurotrauma* 2011;28(1):155-65.
135. Takeuchi S, Nagatani K, Otani N, Nawashiro H. The association between anemia and traumatic brain injury. *J Trauma* 2011;71(3):784.
136. Myers JS. Chemotherapy-Related Cognitive Impairment: Neuroimaging, Neuropsychological Testing, and Neuropsychologist. *Clin J Oncol Nurs* 2009;13(4):413-20.
137. Nuechterlein KH, Green MF, Kern RS i sur. The MATRICS Consensus Cognitive Battery, Part 1: Test Selection, Reliability and Validity. *Am J Psychiatry* 2008; 165(2):203-13.
138. Jansen CE, Cooper BA, Dodd MJ, Miaskowski CA. A prospective longitudinal study of chemotherapy-induced cognitive change in breast cancer patients. *Support Care Cancer* 2010;19(10):1647-56.
139. Wefel JS, Vardy J, Ahles T, Schagen SB. International Cognition and cancer task force recommendations to harmonise studies of cognitive function in patients with cancer. *Lancet Oncol* 2011;12(7):703-8.
140. Gualtieri CT, Johnson LG. Reliability and validity of a computerized neurocognitive test battery, CNS Vital Signs. *Arch Clin Neuropsychol* 2006; 21(7):623-43.

141. Knight L, Mussell M, Brandl T i sur. Development and psychometric evaluation of the basic Documentation for Psycho-Oncology, a tool for standardized assessment of cancer patients. *J Psychosomat Res* 2008;64(4):373-81.
142. Inagaki M, Yoshikawa E, Matsuoka Y i sur. Smaller regional volumes of brain gray and white matter demonstrated in breast cancer survivors exposed to adjuvant chemotherapy. *Cancer* 2007;109(1):146-56.
143. Fardell JE, Vardy J, Johnston IN, Winocur G. Chemotherapy and cognitive impairment: treatment options. *Clin Pharmacol Ther* 2011;90(3):366-76.

PRILOZI

Prilog 1.

Folstein Mini-Mental Status Exam (maksimalni broj bodova = 30)

ORIJENTACIJA U VREMENU (1 bod sa svaki odgovor)

- Koja je godina?
- Koje je godišnje doba?
- Koji je mjesec?
- Koji je današnji datum?
- Koji je dan u tjednu?

ORIJENTACIJA U PROSTORU (1 bod za svaki odgovor)

- U kojoj smo državi?
- U kojoj smo regiji?
- U kojem smo gradu?
- U kojoj ste bolnici?
- Na kojem smo katu?

KRATKOTRAJNO PAMĆENJE (3)

- Imenujte tri objekta i zamolite bolesnika da ponovi sva tri objekta. Ponavljajte nazive tri objekta dok bolesnik ne zapamti. Izbrojite koliko ste puta morali ponoviti nazive predmeta prije nego ih je bolesnik zapamtio.

PAŽNJA (izaberite jedan od načina) (5)

- Oduzimanje sedmica: Zamolite bolesnika da oduzima po 7 od 100. Stanite nakon 5 odgovora.
- ili neka unazad sriče riječ "svijet" unazad.

DUGOROČNO PAMĆENJE (3)

- Zamolite bolesnika da vam ponovi tri predmeta koje ste ga ranije pitali da zapamti.

IMENOVANJE(2)• Pokažite bolesniku jednostavne predmete u blizini (npr. sat, kemijsku olovku) i pitajte ga da ih imenuje.

PONAVLJANJE FRAZE (1)

- Zamolite bolesnika da ponovi štočno slijedeću frazu: "Bez ako, i ili ali."

3 VERBALNE KOMANDE (3)

- Recite bolesniku da vas prvo sasluša a zatim učini što ste rekli:
"Uzmite ovaj papir u Vašu desnu ruku, presavijte ga na pola a zatim spustite na pod."

ČITANJE- PISANE NAREDBE (1)

- Zamolite bolesnika da pročita i slijedi ove upute:
Dajte mu komad papira na kojem piše: "Zatvorite oči."

KOPIRANJE-PRECRTAVANJE (1)

- Dajte bolesniku čisti komad papira i zamolite da precrta par preklapljenih peterokuta.

PISANJE (1)• Na istom listu papira zamolite bolesnika da napiše jednu kompletnu rečenicu.

Iz "Mini-mental state: A practical method for state of patients for the clinician"
M.Folstein, S.F.Hugh, 1975, Journal of Psychiatric Research, p 189

Prilog 2.

KARNOFSKY SKALA

Normalna aktivnost, bez poteškoća	100%
Normalna aktivnost, manji znaci bolesti	90%
Normalna aktivnost samo s naporom	80%
Zbrinjava se samostalno ali nesposoban za normalnu aktivnost ili aktivni posao	70%
Povremeno potrebna dodatna pomoć ali većinom se zbrinjava samostalno	60%
Stalna potpora i njega, potrebna česta liječnička pomoć	50%
Pretežno ležeći pacijent, potrebna specifična pomoć	40%
Teški dugotrajno ležeći pacijent, indicirana hospitalizacija iako ne akutno životno ugrožen	30%
Teški bolesnik, hospitaliziran, neophodna aktivna potpora terapijom	20%
Moribundan	10%
Smrt	0%

OBAVIJESTI ZA BOLESNIKA I INFORMIRANI PRISTANAK

Na meni razumljiv način upoznat/ upoznata sam s ciljevima i načinom provođenja istraživanja «Utjecaj anemije na kognitivne sposobnosti».

Svi podaci dobiveni ovom studijom su tajni, a biti će korišteni samo od strane istraživača u svrhu prikaza rezultata istraživanja.

U svakom trenutku slobodan/na sam odustati od studije što neće utjecati na daljnju kvalitetu i tijek mog liječenja.

Shvaćam da će moje sudjelovanje u ovom istraživanju doprinijeti kvalitetnijoj i detaljnijoj obradi moje bolesti i voljan/ voljna sam u njemu sudjelovati.

Datum_____ **Svjedok**_____ **Potpis:**_____

Prilog 4.

PREPORUKE ASCO/ASH ALGORITMA TERAPIJE ANEMIJE MALIGNNE BOLESTI
ASCO, American Society of Clinical Oncology; ASH, American Society of Hematology
Rizzo JD et al. J Clin Oncol. 2002;20:4083-4107

1. Preporuča se uvesti Eritropoetin (Epo) kod bolesnika s anemijom uzrokovanom kemoterapijom kada Hb padne ispod 10 g/dl.

Ili dati transfuziju eritrocita ovisno o težini anemije ili kliničkim okolnostima.

2. Za bolesnike sa padom Hb (do 10 g/dl) odluka da li početi sa Epo odmah ili čekati dok Hb ne padne ispod 10 g/dL procjenjuje se prema kliničkim okolnostima.

Ili dati transfuziju ako zahtjeva klinička slika

3. Preporučena početna doza Epo je 150 U/kg tri puta tjedno minimalno kroz 4 tjedna.

Ako nema odgovora povisiti dozu na 300 U/kg tri puta tjedno sljedećih 4-8 tj.

Alternativa je davanje 40.000 j. jednom tjedno.

4. Ako nakon 6-8 tj nema odgovora niti nakon povišenja doze potrebno je prekinuti terapiju Epo i istražiti moguću tumorsku progresiju ili deficit željeza.

5. Ako se nivo Hb povisi do ili preko koncentracije od 12 g/dL, titrirati Epo u dozi održavanja ili ponovo uvesti punu terapiju ako Hb padne na 10 g/dL. Za sada nema dovoljno studija koje bi opravdale potpunu «normalizaciju» Hb preko 12 g/dL.

6. Ako je prisutan deficit željeza potrebno ga je nadoknaditi.

7. Preporuča se da liječnici koji prate bolesnike s mijelomom, NHL ili CLL započnu kemoterapiju i/ili kortikosteroide i razmotre kakav je hematološki odgovor (korekcija anemije) postignut samo redukcijom tumora prije nego razmotre terapiju Epo. Ako nakon primjenjene kemoterapije ne dođe do porasta Hb, Epo treba koristiti u skladu s prethodno navedenim kriterijima.

Terapeutska mogućnost: transfuzija krvi.

ANEMIJA/ KOGNICIJA UPITNIK ANEMIJA + - MLG+ -

IME PREZIME _____

SPOL m ž

GOD. ROĐENJA(dob) _____ MJESTO ROĐENJA _____ MJESTO BORAVKA _____

ADRESA _____ TEL. _____ STRUČNA SPREMA _____ O lijevak
NSS SSS VSS O dešnjak

DIJAGNOZA _____ DATUM i sat _____ DATUM i sat _____
1.PREGLED _____ 2.PREGLED _____

KARNOFSKY SKALA _____ % visina _____ težina _____ BMI _____

LABORATORIJSKI NALAZI

1.pregled	2.pregled	razlika
Hb__ Fe__ UIBC__ feritin	Hb__ Fe__ UIBC__ feritin	Hb__ Fe__ UIBC__ feritin
RR_____ puls_____	RR_____ puls_____	RR_____ puls_____

TRAJANJE ANEMIJE manje od 6 mj 6-12 mj više od 12 mj

LIJEČENJE ANEMIJE

Transfuzije ___ (koliko između 1.i 2. pregleda)___
Željezo _____
Vitamini _____
Eritropoetin _____

KOMENTARI _____

ŽIVOTOPIS

Mr. sc. Duška Petranović, dr. med.

Datum i mjesto rođenja: 14.veljače 1962., Split, Republika Hrvatska

Obrazovanje:

- III Riječka Gimnazija 1976-78.
- CUO Kadrova u zdravstvu 1978-80.
- Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci 1980-86.
- Postdiplomski studij Opće kliničke patofiziologije
(Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci) 1987-89.
- Specijalizacija iz Interne medicine 1993-2001.
- Uža specijalizacija iz Hematologije 2006.-2009.

Akademski stupnjevi:

- 8.travnja 1987. Doktor medicine
- 12.srpnja 1990. Magistar znanosti
- 17. srpnja 2001. Specijalist internist
- 23.ožujak 2009. Subspecijalist hematolog

Znanstveni stupnjevi: Asistent na Katedri za Internu medicinu (od 1993.)

Radno iskustvo: Klinički bolnički centar Rijeka, Odjel Hematologije od 1993.

Istraživačko iskustvo:

- Klinička ispitivanja različitih metoda učenja kao psihoterapije kod djece neurotičara (rezultiralo izradom diplomskog rada: "Mogućnost iskorištavanja nastave u prevenciji i liječenju neuroza kod djece") 1986.
- Teratogen project Waisman Center-Clinical Genetics U.W. Madison, Wisconsin, USA 1989. (znanstveno istraživački projekt)
- Stipendija Primorsko-goranske županije za stručno usavršavanje i istraživanje limfoma (Istituto di Patologia di Trieste, Istituto di Farmacologia Trieste) 1995.
- Suradnik na znanstvenom projektu 070007 "Prevenција zlouporabe droga odgojem" voditeljica Prof.dr.sc.Zora Itković ,od 1.siječnja 2000. do 31.studenog 2001. u svojstvu konzultanta.
- Suradnik na produženom znanstvenom projektu iste voditeljice : "Prevenција ovisnosti odgojem-pledoaje za visokoškolsku nastavu" od 1.siječnja 2002.
- Konzultant na znanstvenom projektu 0062066 : " Uloga molekule CD 44 u progresiji tumora" , Doc. dr. sc. Ksenije Lučin

Stručna usavršavanja:

- Poslijediplomski tečaj I kategorije "Uloga zračenja u liječenju raka - gdje , kada, kako" Medicinski fakultet Sveučilišta u Zagrebu 1993.
- Postgraduate course: Update in Internal medicine -Mayo Clinic, Beč 1994.
- Training course on Lymphomas, European School of Oncology, Beč 1994.
- Courses on Haematopathology , European School of Pathology, Torino 1994.
- Tečaj: Osnove ultrazvuka u gastroenterologiji. Rijeka 2004.

Ostale djelatnosti:

- 2006/2007 Član uredništva Medicine
- Član European Hematology Association (EHA)
- Član Multinational Association of Supportive Care in Cancer (MASCC)

Radovi:

- više publikacija
- Oko 30 preglednih, stručnih i znanstvenih radova
- 70-tak kongresnih priopćenja i postera
- Učesnica više kongresa i znanstvenih skupova

