

# Utjecaj fizičke aktivnosti mjerene pedometrom na pojavnost neuropatije uzrokovane kemoterapijom u bolesnica s rakom dojke

---

**Vuković, Nikolina**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:970818>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-24**



*Repository / Repozitorij:*

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Nikolina Šeb**

**Utjecaj fizičke aktivnosti mjerene pedometrom  
na pojavnost neuropatije uzrokovane  
kemoterapijom u bolesnica s rakom dojke**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2023.**

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU  
MEDICINSKI FAKULTET  
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ SESTRINSTVA**

**Nikolina Šeb**

**Utjecaj fizičke aktivnosti mjerene pedometrom  
na pojavnost neuropatije uzrokovane  
kemoterapijom u bolesnica s rakom dojke**

**DIPLOMSKI RAD**

**Zagreb, 2023.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Katedri za patofiziologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu i Klinici za onkologiju Kliničkoga bolničkog centra Zagreb pod vodstvom izv. prof. dr. sc. Natalije Dedić Plavetić, dr. med. i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2022./2023.

## Popis kratica

AC-T protokol – kemoterapijski protokol kombinacijom antraciklina i taksana

BRCA1 – gen raka dojke 1 (engl. *breast cancer gene 1*)

BRCA2 – gen raka dojke 2 (engl. *breast cancer gene 2*)

CIPN - kemoterapijom uzrokovana periferna neuropatija (engl. *chemotherapy induced peripheral neuropathy*)

CT- kompjutorizirana tomografija

CUN - citostaticima uzrokovana neuropatija

EMG - elektromiografija

ER - estrogenski receptor

HER2 - receptor humanog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor*)

MR – magnetska rezonancija

PET CT - pozitronska emisijska tomografija (engl. *Positron Emission Tomography*)

PR - progesteronski receptor

QLQ-CIPN 20 - Upitnik kvalitete života- Kemoterapijom uzrokovana periferna neuropatiju (engl. *Quality of life Questionnaire-CIPN*)

RH- Republika Hrvatska

TC protokol – kemoterapijski protokol bez antraciklina, odnosno kombinacijom taksana i ciklofosfamida

TNS - Totalna ocjena neuropatije (engl. *Total Neuropathy Score*)

UZV – ultrazvuk

## Sadržaj

1.	UVOD .....	1
1.1.	Rak dojke .....	1
1.1.1.	Etiopatogeneza .....	3
1.1.2.	Simptomi bolesti .....	4
1.1.3.	Dijagnostika .....	4
1.1.4.	Liječenje .....	5
1.1.4.1.	Nuspojave liječenja.....	7
1.2.	Periferna neuropatija.....	8
2.	HIPOTEZA .....	12
3.	CILJEVI RADA.....	13
3.1.	Opći cilj .....	13
3.2.	Specifični ciljevi .....	13
4.	METODE RADA.....	14
4.1.	Ispitanici .....	14
4.2.	Metode .....	14
4.3.	Instrument istraživanja .....	14
4.4.	Etička načela.....	15
4.5.	Statistička obrada podataka .....	15
5.	REZULTATI.....	17
5.1.	Demografske i kliničke karakteristike ispitivane skupine bolesnica.....	17
5.2.	Nuspojave tijekom liječenja kemoterapijom baziranom na taksanima .....	19
5.3.	Karakteristike fizičke aktivnosti bolesnica procijenjene pedometrom.....	30
5.4.	Testiranje razlike između promatranih mjerenja .....	32
5.5.	Deskriptivni podatci o primijenjenim dozama lijeka ovisno o ciklusu liječenja.....	35
5.6.	Razlika u učestalosti neuropatije i posljedične redukcije doze ovisno o prosječnom broju učinjenih koraka .....	37
5.6.1.	Razlika u učestalosti učinjenih broja koraka s obzirom na redukciju doze .....	39
5.6.2.	Razlika u učestalosti učinjenih broja koraka s obzirom na redukciju doze zbog neuropatije.....	41
5.7.	Korelacija između broja koraka i primijenjenih doza lijeka.....	45
6.	RASPRAVA.....	47
7.	ZAKLJUČAK .....	51
8.	ZAHVALE .....	52
9.	LITERATURA.....	53
10.	ŽIVOTOPIS .....	56
11.	PRILOZI.....	57

# Utjecaj fizičke aktivnosti mjerene pedometrom na pojavnost neuropatije uzrokovane kemoterapijom u bolesnica s rakom dojke

Nikolina Šeb

## SAŽETAK

**Uvod i cilj istraživanja:** Perifernu neuropatiju ubrajamo u najčešće nuspojave liječenja taksanskim citotoksičnim lijekovima u liječenju ranog stadija raka dojke. Svojim djelovanjem može biti uzrok disfunkcije šaka i stopala i time utjecati na svakodnevne aktivnosti, smanjiti kvalitetu života te promijeniti tijek liječenja. Evidentiranje periferne neuropatije svodi se na bolesnike koji sami prijavljuju subjektivne simptome svom zdravstvenom timu. Tjelesna aktivnost ima značajni utjecaj na smanjenje i prevenciju periferne neuropatije uzrokovane kemoterapijom. Cilj ovog rada bio je ispitati povezanost fizičke aktivnosti s incidencijom neuropatije u bolesnica s rakom dojke. Hipoteza rada je „fizička aktivnost značajno utječe na smanjenu pojavnost neuropatije u bolesnica liječenih kemoterapijom taksanima koje u prosjeku naprave više od 10 000 koraka dnevno.“

**Ispitanici i metode:** Longitudinalno istraživanje provedeno je na prigodnom uzorku ispitanika (n=32) u Dnevnoj bolnici Klinike za onkologiju, Kliničkog bolničkog centra Zagreb. U svrhu provedbe istraživanja prikupljeni su podaci o dnevnoj i tjednoj prosječnoj fizičkoj aktivnosti mjerenoj mobilnom aplikacijom Pedometar u stanju budnosti za svaku pojedinu bolesnicu.

**Rezultati:** Istraživanje je pokazalo s razinom pouzdanosti od 95 % (P= 0,001, P= 0,000), zabilježenu statistički značajnu razliku kod broja koraka i doze lijeka s obzirom na promatrane cikluse liječenja, pri čemu su se vrijednosti ovih varijabla počeli smanjivati u zadnjim periodima liječenja (nakon 7. ciklusa), međutim, statistički značajna korelacija između varijabli koraci i doza lijeka (P > 0,05) nije uočena, kao ni povezanost između broja koraka i pojavnosti neuropatije (P>0,05). Analiza međusobne korelacije redukcije doze i neuropatije iznosi manje od 0,05 (P<0,05), što ukazuje na statistički značajnu razliku s obzirom na ukupnu vrijednost koraka, potvrdivši tvrdnju da fizički aktivne bolesnice nisu imale redukciju doze zbog neuropatije.

**Zaključak:** Rezultati su pokazali da se u uzorku ispitanih bolesnica fizička aktivnost kao i redukcija početnih doza lijeka smanjuje nakon sredine ciklusa (7. ciklus). Iako se doze smanjuju, ustanovljeno je da fizička aktivnost nije usko povezana s incidencijom same neuropatije, no, fizički aktivne bolesnice imaju rjeđe redukcije doze zbog pojave neuropatije u odnosu na bolesnice sa smanjenom fizičkom aktivnošću.

**Ključne riječi:** dojka, rak, fizička aktivnost, periferna neuropatija, kemoterapija

Influence of physical activity measured by pedometer on the incidence of chemotherapy induced neuropathy in breast cancer patients

Nikolina Šeb

SUMMARY

**Introduction and aim of the research:** Peripheral neuropathy is one of the most common side effects of taxane cytotoxic drugs in the treatment of early stage breast cancer. By its action, it can be the cause of hand and foot dysfunction and thus affect daily activities, reduce the quality of life and change the course of treatment. Recording of peripheral neuropathy is limited to patients who self-report subjective symptoms to their healthcare team. Physical activity has significant effects on the reduction and prevention of peripheral neuropathy caused by chemotherapy. The aim of this work was to examine the relationship between physical activity and the incidence of neuropathy in breast cancer patients. The hypothesis of the work is "physical activity significantly affects the reduced incidence of neuropathy in patients treated with chemotherapy with taxanes who take an average of more than 10,000 steps per day."

**Subjects and methods:** Longitudinal research was conducted on a convenient sample of subjects (n=32) in the Outpatient Care, Clinic for Oncology, Clinical Hospital Center Zagreb. For the purpose of conducting the research, data on daily and weekly average physical activity measured by the Pedometer mobile application while awake were collected for each individual patient.

**Results:** The research showed a statistically significant difference was recorded in the number of steps and the dose of the drug with regard to the observed treatment cycles, with a confidence level of 95 % (P= 0.001, P= 0.000), while the values of these variables began to decrease in the last periods treatment (after the 7th cycle), however, a statistically significant correlation between the variables steps and drug dose (P > 0.05) was not observed, nor was there a correlation between the number of steps and the incidence of neuropathy itself (P>0.05). The analysis of the mutual correlation of dose reduction and neuropathy is less than 0.05 (P<0.05), which indicates that a statistically significant difference was observed with regard to the total value of steps, confirming the thesis that physically active patients did not have a dose reduction due to neuropathy.

**Conclusion:** The results showed that in the sample of examined patients, physical activity as well as the reduction of initial drug doses decreased after the middle of the cycle (7th cycle). Although the doses are reduced, it has been shown that physical activity is not closely related to the incidence of neuropathy itself, but physically active patients have less dose reduction due to the appearance of neuropathy compared to patients with reduced physical activity.

**Key words:** breast, cancer, physical activity, peripheral neuropathy, chemotherapy

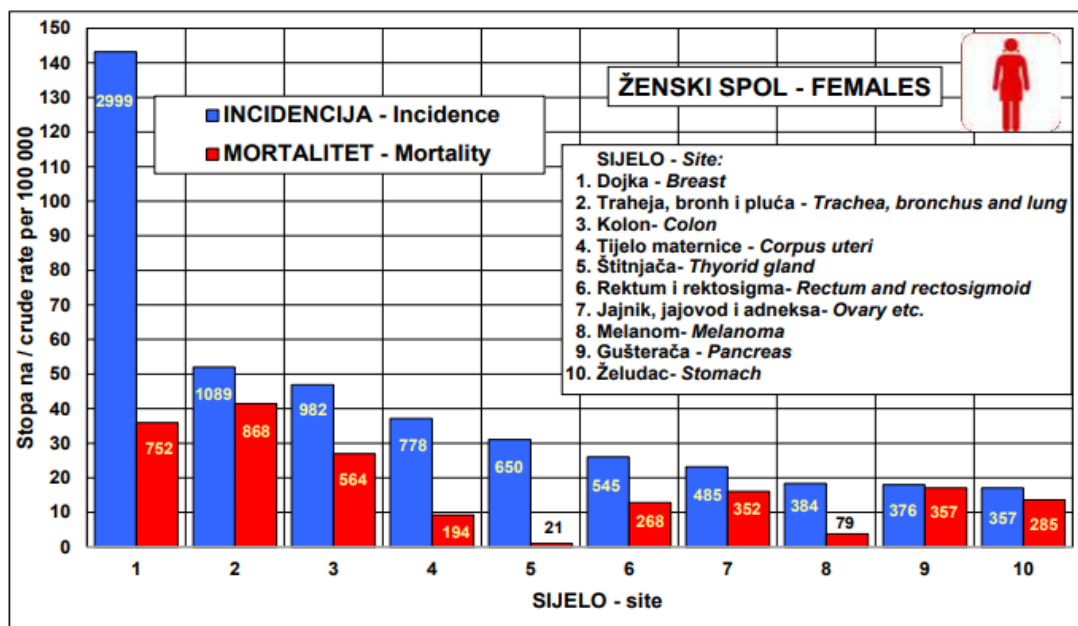


# 1. UVOD

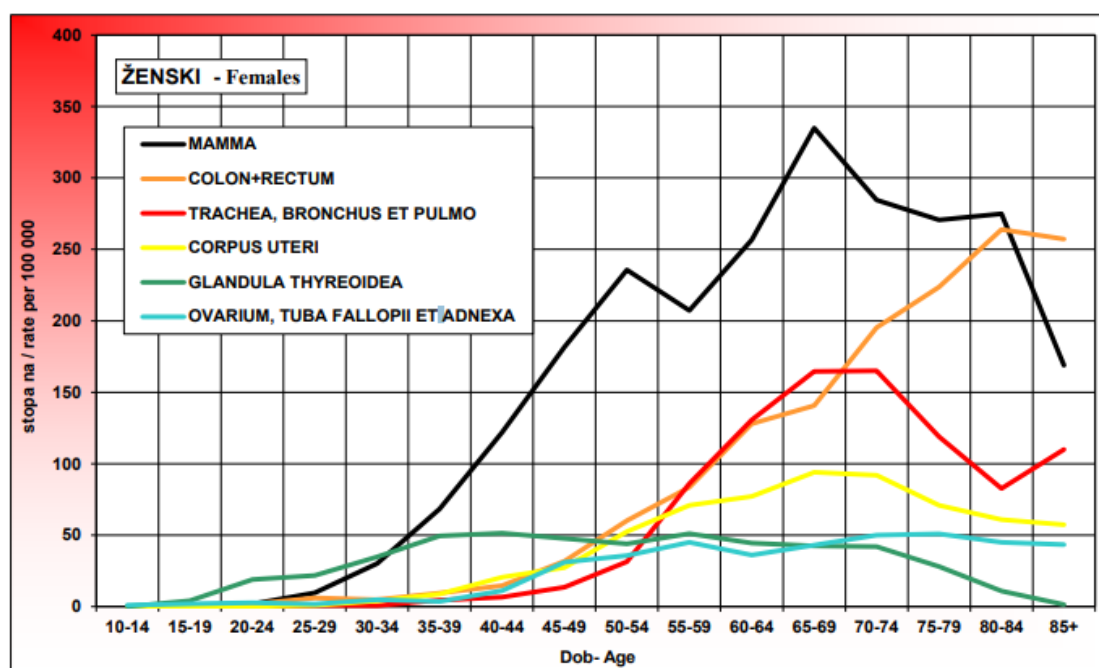
## 1.1. Rak dojke

Maligne bolesti su iza srčano žilnih bolesti drugi uzrok smrti stanovništva Republike Hrvatske te su jedan od vodećih javno zdravstvenih problema, posebno jer sve češće obolijevaju mlade osobe. Incidencija malignih bolesti je u stalnom porastu, no mortalitet se u razvijenim zemljama postupno smanjuje. Najčešća zloćudna bolest kod žena je rak dojke (Slika 2), a prema podacima Registra za rak u Republici Hrvatskoj obolijeva četvrtina žena novooboljelih od raka. Prema posljednjim objavljenim podacima Registra za rak u Hrvatskoj u 2019. zabilježeno je 2999 slučajeva raka dojke (stopa 143,2/100000), a u 2020. umrle su 722 žene (stopa 34,7/100000, Slika 1). Morbiditet je povezan sa progresivnim metastatskim procesima, pa je sukladno tome Vlada Republike Hrvatske 2006. godine usvojila Nacionalni program ranog otkrivanja raka dojke, kojem je cilj smanjiti mortalitet raka dojke za 15 do 25 %, otkriti rak dojke u ranom stadiju bolesti te unaprijediti kvalitetu života bolesnica s rakom dojke (1).

Rak dojke je heterogena bolest s više histoloških tipova i podtipova kod koje je važna točna klasifikacija tumora kako bi se odredila optimalna metoda liječenja s boljim kliničkim ishodima. Heterogenost raka dojke primarno je temeljena prema ekspresiji estrogenskog receptora (ER), progesteronskog receptora (PR), te receptora humanog epidermalnog faktora rasta 2 (engl. *human epidermal growth factor receptor*, HER2), a u novije vrijeme klasificiraju se u podtipove luminalni A, luminalni B, HER2 prekomjerno izražen i na bazalne tumore. Navedena klasifikacija tumora određuje ishod i strategiju liječenja (2).



Slika 1. Grafički prikaz najčešćih sijela raka u Hrvatskoj 2019. godine za ženski spol. Preuzeto i prilagođeno iz: [https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/12/Bilten44\\_2019.pdf](https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2021/12/Bilten44_2019.pdf) (3).



Slika 2. Grafički prikaz incidencije najčešćih sijela raka 2019. godine u Hrvatskoj prema dobi za ženski spol. Preuzeto i prilagođeno iz: <https://www.hzjz.hr> (3).

### 1.1.1. Etiopatogeneza

Razvoj raka dojke složeni je mehanizam koji uključuje nekoliko vrsta stanica, a rano otkrivanje raka dojke vodeći je cilj kako bi se prevenirala smrtnost od ove bolesti. Podatak koji govori u korist ranoj prevenciji je takav da je u razvijenim zemljama petogodišnja relativna stopa preživljenja bolesnica viša od 80 %, a zahvaljujući ranoj dijagnostici ove bolesti. Patogeneza i mehanizmi rezistencije tumora na određene lijekove otkriveni su pronalaskom matičnih stanica raka dojke, također razni pronađeni geni su povezani s rakom dojke. Bolest najčešće počinje nekontroliranom duktalnom proliferacijom što rezultira stvaranjem benignih ili metastatskih tumora (4). U samom nastanku sudjeluju mnogi čimbenici od kojih se ističu menstrualni, reproduktivni, čimbenici okoliša, ionizirajuće zračenje, a osobitu ulogu imaju i genetski čimbenici, odnosno mutacije gena 1 (engl. *breast cancer gene 1*, BRCA1) i mutacije gena 2 (engl. *breast cancer gene 2*, BRCA2), te je rizik povećan kod žena čije su majke ili sestre oboljele od raka dojke prije menopauze (5). Važnu ulogu u procesu nastajanja i progresije bolesti imaju mutacije i abnormalne amplifikacije onkogeni i antionkogeni. Rizik od raka dojke se povećava ako osoba naslijedi štetne mutacije u genima *BRCA1* i *BRCA2*, koji se nasljeđuju autosomno dominantno. Oko 20 do 25 % nasljednih karcinoma dojke i 5 do 10 % svih karcinoma dojke je uzrokovano mutacijama u genima *BRCA1* i *BRCA2*.

Osim ženskog spola, drugi faktor rizika je i starenje jer je učestalost raka dojke povezana s godinama, posebno u žena starijih od 40 godina. Četvrtina slučajeva raka dojke povezana je sa obiteljskom anamnezom, u kojoj je povećana pozornost na žene čija je majka ili sestra oboljela od raka dojke. Rizik od razvoja bolesti je 1,75 puta veći kod žena s jednim srodnikom u prvom koljenu s rakom dojke, a čak 2,5 puta kod žena s dva ili više srodnika u prvom koljenu s rakom dojke, u odnosu na žene koje nemaju oboljelih srodnika unutar obitelji. U menstrualnim čimbenicima važno je spomenuti ranu menarhu, kasnu menopauzu te kasnu dob prve trudnoće ( $\geq 35$  godina). Svaka godina odgode menopauze povećava rizik za 3 %, svaka godina odgode menarhe i svaki dodatni porod smanjuje rizik od nastanka raka dojke za 5 %, odnosno 10 %.

Čimbenici okoliša i životni stil uključuju pretjeranu konzumaciju alkohola, pretjerani unos masti, pušenje, posebno u ranoj dobi te izloženost stresu. Iako je postignut značajan napredak u kliničkim i teorijskim studijama raka dojke te su sadašnje metode prevencije izravnije i učinkovitije od onih u prošlosti, rak dojke je i dalje prvi vodeći uzrok smrti od raka kod žena u dobi od 20 do 59 godina (4).

### **1.1.2. Simptomi bolesti**

Važnu ulogu u borbi protiv bolesti imaju prevencija i dijagnostičke pretrage, stoga je nužno raditi na edukaciji i većoj osviještenosti žena, a kako bi se doprinijelo smanjenju učestalosti ove bolesti. Samopregled dojki je postupak koji ženama omogućuje da pregledaju svoje grudi i uoče promjene koje bi ukazale na prisutnost bolesti. Najčešći simptom zbog kojeg se većina žena javlja liječnicima jest kvržica na dojci, no postoje i ostali nespecifični simptomi koji ukazuju na bolest, a to su: promjena u veličini ili obliku dojke, zadebljanje ili zgusnuće tkiva dojke, uvučena bradavica, svrbež bradavice, iscjedak iz bradavice, otok ili kvrga u području pazuha, bol ili nelagoda u dojci koja ne prolazi, crvenilo kože te otvrdnuće kože. Ako žena uoči bilo koji od navedenih simptoma treba se bez odgode obratiti liječniku (6).

### **1.1.3. Dijagnostika**

Dijagnostika se postavlja na osnovi kliničkog pregleda, radioloških pretraga, patohistološkom potvrdom bolesti iz materijala uzetog širokom iglom, a iznimno se dijagnoza može postaviti temeljem citološke punkcije (npr. papilarne intracistične promjene). Početna obrada kao i određivanje stadija bolesti uključuje uzimanje osobne i obiteljske anamneze, opće stanje i funkcioniranje, menopauzni status te komorbiditete, također se vrši klinički pregled dojki i regionalnih limfnih čvorova. Dijagnostička obrada obuhvaća uzimanje uzorka krvi za kompletnu krvnu sliku, biokemijske pretrage krvi, mamografiju, ultrazvuk (UZV) dojki i lokoregionalnih limfnih čvorova, a ovisno o ostalim nalazima može se raditi i magnetska rezonanca (MR) dojki. Za vizualizaciju unutarnjih struktura dojke koristi se mamografija. Mamogrami izlažu dojke manjim dozama zračenja, zbog čega je jedna od najprikladnijih metoda za probir i rano otkrivanje raka dojke. U svrhu utvrđivanja proširenosti bolesti od dijagnostičkih postupaka dodaju se kompjutorizirana tomografija (CT) pluća, trbuha i zdjelice te scintigrafija kostiju, u određenim slučajevima i PET CT (engl. *Positron Emission Tomography*) (7,8).

#### 1.1.4. Liječenje

Plan liječenja donosi se na multidisciplinarnom timu kojeg čine kirurg, radiolog, patolog, onkolog i onkološka medicinska sestra, a ako je potrebno u plan liječenja uključuje se i citolog, specijalist nuklearne medicine, psiholog, fizijatar i fizioterapeut. Dakle, liječenje, osim u hitnim stanjima ne smije započeti bez odluke multidisciplinarnog tima, a temelji se prema aspektu bolesti, prediktivnim i prognostičkim čimbenicima te obilježjima i željama bolesnice. Uz multidisciplinarni tim liječnika, u proces liječenja također su uključeni i drugi zdravstveni djelatnici, a to su, medicinske sestre, socijalni radnici, farmaceuti i nutricionisti koji svojim multidisciplinarnim djelovanjem utječu na povećanu kvalitetu života bolesnica (7). Temeljni oblici liječenja raka dojke su: radioterapija, kemoterapija, endokrina (hormonska) terapija, ciljana terapija i kirurško liječenje.

Radioterapija podrazumijeva primjenu visoko energijskih fotonskih zraka na bolesno tkivo, uz očuvanje okolnog zdravog tkiva. Primjenjuje se u frakcijama, što znači da se ukupna doza terapija dijeli u nekoliko tretmana.

Kemoterapija podrazumijeva primjenu citostatika u sustavnom liječenju raka dojke. Protokoli kemoterapije se sastoje od kombinacije lijekova koji se primjenjuju u vremenskim intervalima od jednom tjedno do jednom u četiri tjedna.

Endokrina terapija koristi se za liječenje hormonski ovisnih karcinoma, a preduvjet liječenja je postojanje estrogenskih ili progesteronskih receptora.

Biološka terapija djeluje na specifične gene, proteine ili na tkivno okruženje raka koji utječe na rast i razvoj raka. Za razliku od kemoterapije ciljanja ili biološka terapija ograničava oštećenje zdravih stanica.

U liječenju lokaliziranog raka dojke kirurško liječenje uključuje poštudne i radikalne zahvate, kojima prethodi neoadjuvantna terapija, njome se nastoji smanjiti veličina ili opseg tumora. Na izbor metode zahvata utječu veličina tumora, zahvaćenost okolnog tkiva, proširenost bolesti te želja bolesnice. Briga o željama bolesnice i integritetu osobe dovodi do povećanog interesa onkoplastične kirurgije kojima se dojka odmah nakon zahvata preoblikuje do zadovoljavajućeg izgleda.

Poštudni zahvati uključuju segmentektomiju, kvadrantektomiju i tumorektomiju. Segmentektomija je zahvat kojim se uklanja maligni tumor zajedno s odsječkom kože i

pektoralne fascije. Kod kvadrantektomije uklanja se cijeli kvadrant dojke u kojemu se nalazi maligni tumor, također uključujući odsječak kože i pektoralne fascije. Ako je tumor otkriven u ranoj fazi, može se ukloniti samo tumorsko tkivo, i taj zahvat nazivamo tumorektomijom. Nakon poštudnog zahvata obično slijedi adjuvantna terapija s ciljem smanjenja rizika od metastaza.

Zahvati kojima se potpuno odstranjuje tkivo dojke su mastektomija, mastektomija s očuvanjem kože te mastektomija s očuvanjem kože i bradavice. Indikacija za radikalni kirurški zahvat jest lokalno ili lokoregionalno proširena bolest.

Adjuvantna radioterapija započinje osam tjedana od operativnog zahvata, a ukoliko je indicirana adjuvantna kemoterapija, u tom slučaju radioterapija se provodi četiri tjedana od završetka kemoterapije. Odluka o sustavnom adjuvantnom liječenju bazira se na stadiju i biologiji bolesti, te prema obilježjima bolesnice, a to su njezina dob, opće zdravstveno stanje, osobne stavove bolesnice i prisutni komorbiditeti. Sustavno liječenje uključuje primjenu kemoterapije, endokrinog liječenja, imunoterapije te suportivno-simptomatske terapije. Adjuvantna kemoterapija primjenjuje se u bolesnicima sa HER2 pozitivnim tumorima, trostruko negativnim tumorima, luminalnim tumorima visokog rizika i kod pozitivnih limfnih čvorova pazuha. Model liječenja koji se danas koristi je kombinacija antraciklina i taksana (AC-T protokol) koji se u mlađih bolesnicima ili u onih s agresivnim oblikom bolesti primjenjuje u intenzivnom obliku (engl. *dose dense*) uz profilaktičku primjenu filgrastima ili pegfilgrastima. Kod bolesnicima koje imaju probleme sa kardiološkim sustavom primjenjuju se neantraciklinski protokoli (TC protokoli). Neoadjuvantna terapija u liječenju kombinira primjenu antraciklina i taksana.

Svrha endokrine terapije je blokiranje učinka ženskih spolnih hormona. Izbor lijeka ovisi o riziku povrata bolesti, menstrualnom statusu bolesnice te prisutnim komorbiditetima. Anti-HER2 terapija primjenjuje se kod bolesnicima s HER2 pozitivnim rakom dojke u kombinaciji sa kemoterapijom u adjuvantnom i/ili neoadjuvantnom liječenju. U adjuvantnom liječenju koje traje godinu dana primjenjuje se anti-HER2 terapija, inicijalno u kombinaciji s taksanima, dok se u neoadjuvantnom liječenju preporučuje dvojna anti-HER2 terapija pertuzumabom i trastuzumabom usporedno s primjenom taksana.

Svaki od terapijskih modaliteta liječenja nosi određene nuspojave koje negativno utječu na kvalitetu života bolesnice, stoga je poželjno pravovremeno informiranje bolesnicima kako bi se pronašli odgovarajući mehanizmi u prevenciji i liječenju nuspojava (7, 9, 10).

### 1.1.4.1. Nuspojave liječenja

Sistemska antitumorsko liječenje podrazumijeva djelovanje antitumorskog lijeka na stanice raka u organu ili organskom sustavu, te je bazirano na kemoterapiji, imunoterapiji, antihormonskoj te ciljanoj terapiji. U liječenju se može dati jedan lijek ili njihova kombinacija u određenim vremenskim intervalima, a pojava nuspojava je moguća u svakom od terapijskih oblika. Nuspojave se razlikuju kod bolesnika, ali svaka od njih izravno utječe na njihovu kvalitetu života. Kemoterapija ne djeluje selektivno u prepoznavanju tumorskih od zdravih stanica, stoga će najveći broj nuspojava nastati kao posljedica uništavanja stanica koje se brzo dijele, a u kojem se funkcija tkiva i organa ne može nadomjestiti adekvatnom brzom diobom stanica, najčešće je to na koštanoj srži, sluznici probavnog trakta, spolnim stanicama, te folikulu dlake (11). Klasifikacija nuspojava označava se stupnjevima ili gradusima na ljestvici od 1-4, pri čemu veći broj znači veću težinu nuspojave, od blažih, teških do vrlo teških oblika (12). Osim po težini, nuspojave se dijele na rane i kasne.

Rane nuspojave se pojavljuju kod terapije antraciklinima i tijekom primanja kemoterapije, a najčešće su: umor, mučnine, povraćanje, alopecija, neutropenija, trombocitopenija te periferna neuropatija, odnosno oštećenje perifernih živaca povezano liječenjem lijekova iz skupine taksana. Od oralnih nuspojava često se pojavljuje mukozitis, upala sluznice usne šupljine, promjene u okusu hrane te kserostomija ili suhoća ustiju (13). Hiperpigmentacija kože, osobito noktiju i duž vena je jedna od nuspojava kemoterapije, a bolesnice bi također trebale izbjegavati izlaganje suncu zbog preosjetljivosti na sunčeve zrake (14).

Kasne nuspojave kemoterapije javljaju se mjesecima nakon terapije, a njihovo trajanje može prolongirati i do nekoliko godina. U najčešće ubrajamo kardiotoksičnost, kognitivne disfunkcije, neplodnost, dobivanje na tjelesnoj težini te preuranjena menopauza. Djelovanje kemoterapije oštećuje gastrointestinalnu sluznicu, a kao posljedica toga nastaju upale svih dijelova probavnog trakta. Stomatitis je najčešća pojava, a slijede ga gastritis i disfagija jednjaka. Hematološke nuspojave javljaju se u obliku mijelosupresije, anemije i trombocitopenije (10, 14).

Nuspojave kirurškog liječenja su bol, limfedem, površinska venska tromboza te fibroza dojke. Bol koja se pojavljuje zbog oštećenja živčanog tkiva naziva se neuropatska bol, a širi se kroz ruku i rame te kao takva predstavlja trajni problem bolesnica. Unutar jedne do pet godina

od kirurškog zahvata oštećenjem limfne vaskulature, koja posljedično otežava protok limfe iz ruke, vrata, dojke i prsa javlja se limfedem, dok se površna venska tromboza javlja vrlo rijetko kod upale vena odmah ispod kože u dojci. Fibroza dojke manifestirana je većom konzistencijom parenhima, često u donjoj polovici dojke i oko ožiljaka (10).

Pored fizičkih nuspojava povećan je rizik od nastanka psihičkih tegoba koje mogu nastati kao uzrok emocionalne traume, bolesti, straha od liječenja i ishoda bolesti. Shodno tome, u liječenju je važan holistički pristup bolesnici, kojem je cilj prevenirati, ustanoviti i na vrijeme zbrinuti svaku vrstu nuspojave prije nego ona postane teška u obliku da negativno utječe na sve aspekte normalnog funkcioniranja osobe.

## **1.2. Periferna neuropatija**

Osim psiholoških čimbenika bolesnici su ugroženi od nuspojava vezanih uz samu bolest, kao i nuspojava koje nastaju djelovanjem terapijskih intervencija. Posebice, neuropatijom izazvano kemoterapijom (15). S obzirom na zahvaćenost perifernih živaca neuropatija se dijeli na mononeuropatiju, fokalna neuropatiju, radikulopatiju, pleksopatiju, kranijaska neuropatiju, multipla mononeuropatiju i perifernu neuropatiju (16). Međunarodno udruženje za proučavanje boli definira neuropatsku bol kao bol uzrokovanu oštećenjem ili bolešću somatosenzornog (perifernog i/ili središnjeg) živčanog sustava, te kao takva uključuje gubitak senzorne funkcije ili osjeta kao i povećanje osjetljivost na bol ili spontanu bol (15).

Toksična oštećenja perifernih živaca u kojima su najduža vlakna najosjetljivija uzrokuju perifernu neuropatiju, a kao posljedica tome nastaje simetrični osjetni i motorički deficit u distalnim dijelovima ekstremiteta. Najčešće oštećenje živaca nastaje štetnim djelovanjem antineoplastičnih lijekova koji se unose u organizam tijekom liječenja malignih bolesti. Periferna neuropatija je najčešća nuspojava taksana u liječenju ranog stadija raka dojke koja može rezultirati smanjenjem doze kemoterapije te svojim simptomima negativno utjecati na kvalitetu života bolesnika. Faktori koji utječu na njezinu pojavnost su dob bolesnika, doza lijeka, kumulativna doza lijeka, trajanje liječenja, primjena drugih antineoplastičnih lijekova, te postojanje drugih bolesti (15, 16).

Najčešći citotoksični lijekovi koji uzrokuju citostaticima uzrokovanu neuropatiju (CUN, engl. *chemotherapy induced peripheral neuropathy* (CIPN)) su analozi platine (cisplatina, karboplatina, oksaliplatina), taksani (paklitaksel, docetaksel), vinka alkaloidi (vinkristin),

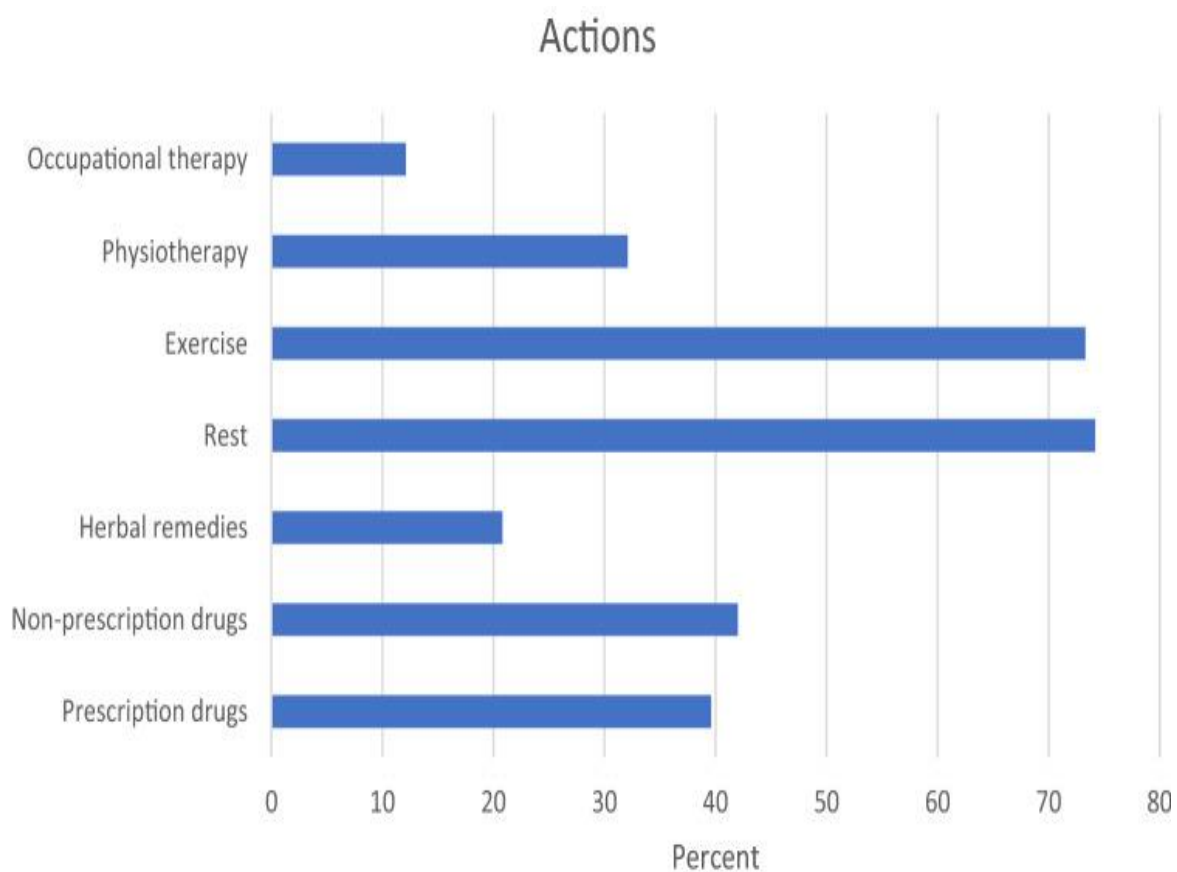


bortezomib i talidomid. Razvoj periferne neuropatije je postepen tijekom nekoliko tjedana ili mjeseci od početka liječenja citostaticima, a težina neuropatije ovisi o duljini trajanja primjene citostatika te o kumulativnoj dozi lijeka. CIPN se pojavljuje kao motorički, senzorni i autonomni poremećaj. Senzorna živčana vlakna su osjetljivija na toksičnost lijekova, stoga bolesnici imaju veće senzorne od motoričkih ili autonomnih simptoma.

Klinički se bolest manifestira pozitivnim i negativnim osjetilnim simptomima. Pozitivni osjetilni simptomi izazvani su podražajem i uključuju hiperalgeziju, alodiniju (bol uzrokovana običnim dodiranjem), spontane boli koje su neovisne o podražaju, dizesteziiju (neugodni osjet izazvan normalnim podražajem koji se doživljava kao trnjenje, peckanje i svrbež), te paresteziiju (neugodan osjećaj koji ne izaziva bol). Negativni simptomi uključuju manjak odgovora na bezbolne i bolne podražaje tj. hipoesteziiju ili hipoalgeziju te oštećenje fine motorike. Obzirom na osjetljivost najudaljenijih perifernih aksona simptomi počinju od vrhova nožnih prstiju šireći se u gornje ekstremitete. Kod većine bolesnika dolazi do povlačenja simptoma nakon prestanka uzimanja lijekova, međutim, u nekih bolesnika neuropatija je djelomično reverzibilna ili trajna (15, 16). U postojanjima teže kliničke slike s izraženim simptomima bolesti liječnici reduciraju početnu dozu citostatika, kasni se s njihovom primjenom, a u teškim slučajevima se započeto liječenje može prekinuti (17). Procjena je da su 50 do 90 % bolesnika na kemoterapiji pogođeni CIPN - om u kojem postoji visok rizik od kroničnosti (oko 30-40 %). Meta-analiza koju su objavili Rivera i suradnici otkrili su da neuropatski simptomi povezani s CIPN-om traju u 11 do > 80 % bolesnika s ranim stadijem raka dojke 1 do 3 godine nakon liječenja. Iako patogeneza nastanka periferne neuropatije nije potpuno istražena, smatra se da je mehanizam CIPN-a multifaktorijalan s više mjesta zahvaćenosti. Citotoksični lijekovi imaju neurotoksično djelovanje na mijelinske ovojnice (mijelinopatija), na tijela senzornih stanica u gangliju dorzalnog korijena (neuropatija) i na dijelove aksona (aksonopatija), s pripadajućim ionskim kanalima, mikrotubulama, mitohondrijima i kapilarama. Ubrzo se pokreću standardni degenerativni putovi koji proizvode protuupalne citokine, aktiviraju apoptotske signalne kaskade i promjene neuronske osjetljivosti, a kao posljedica toga smanjuju se epidermalna vlakana. Osim periferne neuropatije, dugoročne promjene u središnjem živčanom sustavu mogu pridonijeti nastanku kronične boli. Obzirom na simptome postoje dokazi o međusobnoj povezanosti periferne neuropatije i kvalitete života bolesnika, uključujući povećan rizik od pada, iscrpljuju bolesnike, te ih liječnici nerijetko zapostavljaju. Prevalencija neuropatije izazvane kemoterapijom unutar prvih mjesec dana liječenja iznosi 68 %, nakon tri mjeseca 60 % te 30 % nakon šest mjeseci, a često traju i više od šest mjeseci nakon prestanka liječenja.

Za postavljanje dijagnoze međunarodna društva savjetuju za bolesnike s rakom obavezni neurološki pregled prije početka potencijalno neurotoksičnih terapija, a s ciljem utvrđivanja osnovnog neurološkog statusa te identifikaciju potencijalno rizičnih bolesnika. Dijagnoza se temelji na anamnezi i kliničkoj slici. Testiraju se negativni i pozitivni senzorni simptomi vatom, hladnim ili toplim predmetima, uzima se anamneza o neuropatskim tegobama, vrši se procjena prema ljestvici kvalitete života, provodi se mjerenje periferne neuropatije prema procjeni simptoma neuropatije od strane liječnika (engl. *Total Neuropathy Score*, TNS), također se uzima u obzir upitnik koji sadrži 20 pitanja za ispitivanje senzornih, motornih i autonomnih simptoma i funkcija na mjerenoj skali od 1-4 (1- nimalo, 4-jako puno) (engl. *Quality of life Questionnaire-CIPN*, QLQ-CIPN 20). Osim upitnika u dijagnozi se može koristiti elektromiografija (EMG), te rijetko biopsije kože u bolesnika s postojanjem neuropatske boli a kod kojih su druge dijagnostičke metode negativne ili normalne. Budući da liječenje npr. kapecitabinom može izazvati simptome koji su slični polineuropatiji (sindrom šaka-stopalo) važno je na vrijeme postaviti diferencijalnu dijagnozu.

U liječenju periferne neuropatije postoji nedostatak kvalitetnih kliničkih ispitivanja koje bi dale značajan doprinos liječenju neuropatije. Nacionalne i međunarodne smjernice dale su preporuke za nefarmakološke i farmakološke opcije u liječenju CIPN-a. U kliničkim studijama ispitani su antikonvulzivi, antidepresivi, vitamini B skupine (vitamin B1, B6, B12), minerali, opoidi, no bez uvjerljivih kliničkih značajki. Jedan od rijetkih lijekova kod kojeg postoji pozitivan odgovor na CIPN je duloksetin, te se on primjenjuje kada postoji dovoljno simptoma za preporuku njegove upotrebe. Preventivno liječenje neuroprotektivnim sredstvima ne postoji, također je upitno treba li liječiti sve bolesnike koji su na neurotoksičnoj kemoterapiji jer dio njih neće razviti CIPN, pri čemu bi se nepotrebno izlagali novoj terapiji. Nefarmakološki pristup uključuje redovite funkcionalne vježbe (tjelovježba i tjelesna aktivnost, senzorni i vibracijski trening), prilagodba doze kod bolesnika s povećanim rizikom od neuropatije, podaci iz literature daju upute o hlađenju ekstremiteta tijekom liječenja taksanima, terapije masažama te prehrambene intervencije ( Slika 3). Liječenje bi se trebalo temeljiti prema simptomima koji značajno utječu na kvalitetu života bolesnika, stoga je naglasak na holističkom i ujednačenim pristupu u procjeni i dijagnozi CIPN-a (15, 18).



**Slika 3.** Jedna ili više radnji koje je poduzimalo 239 bolesnika s perzistentnom perifernom neuropatijom u šakama i stopalima kako bi ublažili nelagodu. Preuzeto i prilagođeno iz: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9464756/> (19)

## **2. HIPOTEZA**

H. Fizička aktivnost značajno utječe na smanjenu pojavnost neuropatije u bolesnica liječenih kemoterapijom taksanima koje u prosjeku naprave više od 10 000 koraka dnevno.

### **3. CILJEVI RADA**

#### **3.1. Opći cilj**

1. Cilj ovog istraživanja je ispitati povezanost fizičke aktivnosti s incidencijom neuropatije u bolesnica s rakom dojke.

#### **3.2. Specifični ciljevi**

1. Procijeniti fizičku aktivnosti bolesnica na adjuvantnoj i neoadjuvantnoj kemoterapiji taksanima, mjereno pedometrom.
2. Procijeniti utječe li fizička aktivnost na potrebu za redukcijom doze kemoterapije taksanima u adjuvantnom i neoadjuvantnom liječenju raka dojke.

## **4. METODE RADA**

### **4.1. Ispitanici**

Istraživanje je provedeno na prigodnom uzorku onkoloških bolesnica (n=32) oboljelih od raka dojke koje su u procesu neoadjuvantnog/adjuvantnog liječenja kemoterapijskim protokolom koji uključuje citotoksične lijekove iz grupe taksana (paklitaksel, docetaksel) u Dnevnoj bolnici Klinike za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

### **4.2. Metode**

Longitudinalno istraživanje koje je provedeno u razdoblju od 19.07.2022. – 01.12.2022. godine. Sudjelovanje u istraživanju bilo je dobrovoljno. Svakom je ispitaniku u pisanom obliku bila uručena obavijest o istraživanju s informiranim pristankom. Svaki ispitanik svojim je potpisom potvrdio sudjelovanje u istraživanju. Ispitanicima je ukratko objašnjena svrha istraživanja i date su upute o načinu popunjavanja upitnika. Ispitanicima je naglašeno da mogu odustati u bilo kojem trenutku i da je istraživanje u potpunosti anonimno te da rezultate istraživanja nije moguće povezati s njihovim identitetom. Istraživanje je provodio istraživač osobno.

### **4.3. Instrument istraživanja**

U svrhu provedbe istraživanja prikupljani su podatci o dnevnoj i tjednoj prosječnoj fizičkoj aktivnosti mjerenoj pedometrom u stanju budnosti za svaku pojedinu bolesnicu. Paralelno s podacima o fizičkoj aktivnosti prikupljani su opći podaci o dobi bolesnice, ostalim lijekovima koje uzima, visini, težini, vrsti kemoterapijskog protokola, dozama lijekova u početnom i svim sljedećim ciklusima, prijavljene nuspojave na liječenje kemoterapijom te podatci o mogućoj redukciji doze taksanskih citotoksičnih lijekova preko Bolničkog informacijskog sustava i CATO sustava. Prije početka istraživanja ispitanici su potpisali informirani pristanak s pripadajućom obavijesti o samom istraživanju te su u bilo kojem

trenutku mogli odustati. Sudjelovanje u istraživanju je bilo anonimno i dobrovoljno. U istraživanju se nisu prikupljali niti obrađivali osobni podaci ispitanika (ime, prezime, točan datum rođenja, adresa stanovanja) osim dobi i spola. Podatci o ispitanicima korišteni su samo u svrhu navedenog istraživanja. Uvid u podatke prikupljene istraživanjem ima samo istraživač.

#### **4.4. Etička načela**

Uvid u podatke prikupljene istraživanjem imao je samo istraživač. Podaci o bolesnicima su anonimni i identitet ispitanika je povjerljiv i zaštićen. U istraživanju bolesnici nisu bili izloženi nikakvom riziku. Za provedbu istraživanja dobivena je dopusnica etičkog povjerenstva KBC Zagreb (klasa: 8. 1-22/62-2, broj: 02/013 AG, od 14. ožujka 2022. godine) i Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu (klasa: 641-01/22-02/01, ur. broj: 380-59-10106-22-111/116, od 18. srpnja 2022. godine) (Prilog 1 i 2). Ispitanici su potpisali informirani pristanak s pripadajućom obavijesti o istraživanju prije početka istraživanja. Istraživanje je provedeno u skladu sa svim važećim i primjenljivim smjernicama u Republici Hrvatskoj čiji je cilj osigurati pravilno provođenje postupaka i sigurnost osoba koje sudjeluju u ovom znanstvenom istraživanju, uključujući Osnove dobre kliničke prakse, Helsinšku deklaraciju, Zakon o zdravstvenoj zaštiti RH (NN150/08, 71/10, 139/10, 22/11, 84/11, 154/11, 12/12, 35/12, 70/12, 144/12, 82/13, 159/13, 22/14, 154/14, 70/16), Zakon o lijekovima (NN76/13, 90/14), Pravilnik o kliničkim ispitivanjima lijekova i dobroj kliničkoj praksi (NN25/2015) i Zakon o pravima pacijenata RH (NN 169/04, 37/08).

#### **4.5. Statistička obrada podataka**

Kategorijski podatci predstavljani su u apsolutnim i relativnim frekvencijama. Numerički podatci opisani su aritmetičkom sredinom i standardnom devijacijom u slučaju raspodjela koje slijede normalnu, a u ostalim slučajevima medijanom i granicama interkvartilnog raspona. Razlike numeričkih varijabli između dviju nezavisnih skupina testirane su Mann-Whitneyevim U testom, dok su razlike kod zavisnih uzoraka testirane putem Friedmanovog testa, razina korelacije prikazana je Spearmanovim koeficijentom korelacije. Razlike kategorijskih varijabli testirane su Hi kvadrat testom, te Fisherovim egzaktnim testom. Sve p vrijednosti su dvostrane.

Razina značajnosti postavljena je na  $\alpha=0,05$ . Za statističku analizu korišteni su statistički program SPSS (inačica 16.0, SPSS Inc., Chicago, IL, SAD).



## 5. REZULTATI

Rezultati su prikazani u tablicama od tablice 1 do tablice 23, te u slikama od slike 4 do slike 14.

### 5.1. Demografske i kliničke karakteristike ispitivane skupine bolesnica

Istraživanjem su bile obuhvaćene 32 bolesnice koje su pristale sudjelovati u istraživanju. Prosječna dob bolesnica iznosila je 46,88 godina (SD = 9,59). Najniža dob iznosila je 28 godina, a najviša 66 godine.

U pogledu vrste kemoterapijskog protokola ispitivanih bolesnica, najčešći je bio AC-wT 27 ispitanica (84,4 %), zatim TC 5 ispitanica (15,6 %).

**Tablica 1.** Prikaz usporedbe ispitivanih bolesnica prema dobi.

N	Valjanih	32
	Nedostaje	0
	$\bar{X}$	46,88
	Sd	9,594
	Min	28
	Max	66

**Tablica 2.** Prikaz usporedbe ispitivanih bolesnica prema tjelesnoj masi i tjelesnoj visini.

		Tjelesna masa (kg)	Tjelesna visina (cm)
N	Valjanih	32	32
	Nedostaje	0	0
	$\bar{X}$	64,47	167,03
	Sd	11,49	6,28
	Min	48	153
	Max	95	183

Prosječna tjelesna masa ispitanih bolesnica je 64,47 kg (SD = 11,49). Najniža tjelesna masa iznosi 48 kg, a najviša 95 kg. Za tjelesnu visinu ispitanih bolesnica prosjek iznosi 167,03 cm (SD = 6,28), pri čemu je najniža bolesnica visine 153 cm, a najviša bolesnica 183 cm.

**Tablica 3.** Prikaz konkomitantne terapije ispitivanih bolesnica.

	N
Amyzol 10 mg, Xanax 0.5 mg	1
Athyrazol 10 mg, Byol cor	1
Byol 5mg, Euthyrox 50 mcg	1
Concor, Ormidol	1
Controloc	1
d vitamin	1
Euthyrox, Nebilet 1/4, Triplixam	1
Euthyrox 50 ug	1
Euthyrox 88 ug, Controloc, Neurobion	1
Euthyrox	1
Helex 0,25 mg, Portal 20 mg	1
Indamid 1.5 mg	1
Lacipil 10 mg, On life	1
Neurobion, vitamin D 3 kapi/24h	1
Norprexanil 5 mg	1
Onlife	1
Perineva pp, Neurobion, Controloc	1
Neurobion i vitamin D	1
X	14

## 5.2. Nuspojave tijekom liječenja kemoterapijom baziranom na taksanima

Bolesnice su tijekom liječenja taksanima prijavile sljedeće nuspojave: umor, mučninu, gubitak apetita, promjene u okusu hrane, pojava afti, prisutnost žgaravice, teškoće gutanja, povraćanje, dijareju, grčeve u abdomenu, vrtoglavice, epistakse, navale vrućine, subfebrilnost te urtikarije lica.

Od ukupno 32 bolesnice u ispitivanju kod njih 15 se javila neuropatija kao nuspojava liječenja. Bolesnice su prijavljivale sljedeće simptome u sklopu neuropatije: pojava parestezija, najviše izražena na stopalima, te na vrscima prstiju, Hand-foot sindrom, diskoloracija i osjetljivost površine nokta, oniholizu nokta, promjene u osjetu opipa, te pojavu plikova na tabanima uz prisutne parestezije.

**Tablica 4.** Prikaz opisanih nuspojava bolesnica u prvom ciklusu liječenja.

	N
5 dana nakon terapije prisutna slabost, mučnina i gubitak apetita.	1
Afebrilna.	1
Hand-foot sindrom.	1
Jaka kostobolja nakon primjene čimbenika rasta, mučnina, alopecija, povremeni bolovi u kostima migrirajućih karaktera.	1
Otežano gutanje, "knedla u grlu".	1
Prisutan umor i mučnina.	2
Subjektivno dobro bez većih tegoba, apetit dobar, stolica, mokrenje uredno, afebrilna	24

**Tablica 5.** Prikaz opisanih nuspojava bolesnica u drugom ciklusu liječenja.

	N
Bila odgoda zbog bolova u želucu, obrađena kroz OHBP. Sada je bolje.	1
Hand-foot sindrom.	1
Jaka kostobolja nakon primjene čimbenika rasta, mučnina, alopecija, povremeni bolovi u kostima migrirajućih karaktera.	1
Prehlada, suhi kašalj, afebrilna.	1
Prisutan umor.	1
Subjektivno dobro bez većih tegoba, apetit dobar, stolica, mokrenje uredno, afebrilna	23
Subjektivno dobro, bila odgoda terapije zbog Sars - Cov-2 virusa.	1
Subjektivno dobro, blaga neuropatija i bol u mišićima. Nije febrilna.	1
Subjektivno dobro, polineuropatija, oticanje prstiju.	1
Umorna.	1

**Tablica 6.** Prikaz opisanih nuspojava bolesnica u trećem ciklusu liječenja.

	N
Afebrilna.	1
Bez tegoba, nema neuropatije.	1
Blage epistakse, promjene na noktima.	1
Dijareja 3x dnevno.	1
Jaka kostobolja nakon primjene čimbenika rasta, mučnina, alopecija, povremeni bolovi u kostima migrirajućih karaktera.	1
Navale vrućine.	1
Povraćala, imala dijareju.	1
Subjektivno dobro bez većih tegoba, apetit dobar, stolica, mokrenje uredno, afebrilna.	20
Povremeno bol u lijevoj nozi.	1
Subjektivno dobro. Bila odgoda terapije zbog neutropenije.	1
Diskretne parestezije.	1
Terapiju dobro podnosi, nema abdominalnih bolova, bez periferne neuropatije.	1
Uzela simptomatsku terapiju od kojih više nema tegoba.	1

**Tablica 7.** Prikaz opisanih nuspojava bolesnica u četvrtom ciklusu liječenja.

	N
Blage epistakse, promjene na noktima	1
Blage parestezije u rukama.	1
Blaže parestezije, uz hodanje je bolje, suhoća sluznice nosa.	1
Često mokrenje, bez dizuričnih smetnji.	1
Dijareja 4x dnevno, nakon lordiara prolazi, opća slabost. Sada se dobro osjeća.	1
Dijareja 4x dnevno.	1
Diskretne parestezije u vršcima prsti, osjetljivost i promjena boje nokta.	1
Dobro podnosi terapiju. Imala je blagu vrtoglavicu i bljeskove pred očima tijekom terapije prethodnog ciklusa, nakon synopena dolazi do regresije tegoba.	1
Dobro podnijela terapiju, bila umorna više nego obično.	1
Grčevi u abdomenu, jedan dan febrilna, prolazi na antipiretik.	1
Ima tegobe s noktima, više na prstima stopala.	1
Osjeća blaže parestezije koje prođu tijekom hodanja, terapiju dobro podnosi.	1
Povremeno ju zanosi u hodu, ima anemiju.	1
Prisutan umor.	1
Promjena u osjetu opipa.	1
Subjektivno dobro, afebrilna.	14
Subjektivno dobro, dobro podnosi terapiju, ima sukrvavicu iz nosa.	1
Subjektivno dobro, povremeno osjeća vrtoglavice, jedna epizoda povećane temperature 39,5 °C.	1

**Tablica 8.** Prikaz opisanih nuspojava bolesnica u petom ciklusu liječenja.

	N
Bez novih tegoba, parestezije prisutne, ali ne jako.	1
Bolnost noktiju, bez parestezija.	1
Diskoloracija noktiju, subjektivno dobro.	1
Dobro podnosi terapiju. Imala je blagu vrtoglavicu i bljeskove pred očima tijekom terapije prethodnog ciklusa, nakon synopena dolazi do regresije tegoba.	1
Dobro podnijela terapiju, bila umorna više nego obično.	1
Grčevi u abdomenu, jedan dan febrilna, prolazi na antipiretik.	1
Odgoda terapije zbog proljevastih stolica do 6 dnevno, prisutni grčevi u abdomenu.	1
Povremene parestezije.	1
Promjena u osjetu opipa.	1
Redukcija doze. Neuropatske smetnje u regresiji nakon što je počela uzimati preparate vitamina B.	1
Redukcija doze. Laboratorijski nalazi i kliničko stanje zadovoljavaju primjenu aplikacije.	1
Redukcija doze. Subjektivno dobro. Osjeća parestezije na nogama	1
Sekrecija iz nosa.	1
Stacionarno stanje, ima manje polineuropatske smetnje.	1
Subjektivno dobro, bez većih tegoba, prisutno crvenilo lica nakon terapije.	2
Subjektivno dobro, povremeno nazalna sekrecija, terapiju dobro podnosi.	1
Subjektivno dobro, povremeno osjeća bol u lumbalnom dijelu kralježnice	1
Subjektivno dobro, povremeno osjeća vrtoglavice, jedna epizoda povećane temperature 39,5 °C.	1
Subjektivno dobro, prvi dan nakon terapije osjetila probadanje u lijevom hemitoraksu.	1
Subjektivno dobro, terapiju dobro podnosi.	10
Subjektivno osjećaj slabijeg vida	1

**Tablica 9.** Prikaz opisanih nuspojava bolesnica u šestom ciklusu liječenja.

	N
Blaga neuropatija na rukama i nogama.	1
Blaže parestezije, uzima neurobion.	1
Dobro podnosi terapiju. Imala je blagu vrtoglavicu i bljeskove pred očima tijekom terapije prethodnog ciklusa, nakon synopena dolazi do regresije tegoba.	1
Dobro podnijela terapiju, bila umorna više nego obično.	1
Grčevi u abdomenu, jedan dan febrilna, prolazi na antipiretik.	1
Pojava diskretnih parestezija na prstima šaka, oticanje oko gležnjeva.	1
Povremene parestezije. Sukrvavica iz nosa.	1
Promjena okusa.	1
Promjene na noktima i dalje prisutne, bez polineuropatije.	1
Redukcija doze. Urtikarija lica, umor.	1
Subjektivno dobro, bez većih tegoba, prisutno crvenilo lica nakon terapije prošlo, sada oteklina lica i afte u ustima.	1
Subjektivno dobro, blaže polineuropatske smetnje.	1
Subjektivno dobro, povremeno ima epistaksu.	1
Subjektivno dobro, povremeno osjeća bol u lumbalnom dijelu kralježnice	1
Subjektivno dobro, povremeno osjeća vrtoglavice, jedna epizoda povećane temperature 39,5 °C.	1
Subjektivno dobro, terapiju dobro podnosi.	13
Subjektivno dobro. Diskretne neuropatske smetnje.	1
Subjektivno dobro. Osjeća parestezoje na nogama	1
Suhoća nosne sluznice.	1
Terapiju dobro podnosi i dalje osjeća neuropatske smetnje ali slabijeg intenziteta.	1



**Tablica 10.** Prikaz opisanih nuspojava bolesnica u sedmom ciklusu liječenja.

	N
Bila odgoda terapije zbog novonastalog osipa po koži lica. Osjeća bolnost lijeve torakalne stjenke.	1
Dobro podnosi terapiju, nije bilo izraženih nuspojava osim umora.	1
Dobro podnosi terapiju, prisutne blage mučnine.	1
Kratko odgoda terapije zbog neutropenije anc 1.3. Sada subjektivno dobro, bez većih tegoba	1
Polineuropatske promjene na prstima ruku i nogu.	1
Povremene epistakse.	1
Povremene parestezije. Sukrvavica iz nosa.	1
Redukcija doze. Kod kuće imala vrtoglavice.	1
Subjektivno dobro, blage dizurične smetnje, diskretne parestezije u prstima šake.	1
Subjektivno dobro, manja afta u ustima.	1
Subjektivno dobro, par dana nakon terapije malaksala 2-3 dana, bez neuropatskih smetnji.	1
Subjektivno dobro, povremeno ima epistaksu.	1
Subjektivno dobro, prisutno oticanje nogu.	1
Subjektivno dobro, terapiju dobro podnosi.	16
Subjektivno dobro, umorna.	1
Subjektivno dobro. Osjeća blage parestezije.	1
Terapiju dobro podnosi i dalje osjeća neuropatske smetnje ali slabijeg intenziteta.	1

**Tablica 11.** Prikaz opisanih nuspojava bolesnica u osmom ciklusu liječenja.

	N
Blaže kožne promjene koje svrbe.	1
Crvenilo lica, plikovi na tabanima uz prisutne parestezije koje ju počinju ometati u obavljanju svakodnevnim aktivnostima.	1
Dobro podnosi terapiju, nije bilo izraženih nuspojava osim umora.	1
Dobro podnosi terapiju, prisutne blage mučnine.	1
Nema mučnine, prisutno je crvenilo noktiju.	1
Parestezije prisutne na prstima nogu i ruku.	1
Polineuropatske promjene na noktima ruku i nogu.	1
Povremene epistakse.	1
Povremene parestezije. Sukrvavica iz nosa.	1
Redukcija doze. Kod kuće imala vrtoglavice.	1
Redukcija doze. Parestezije prisutne na prstima nogu ali se povuku.	1
Subjektivno dobro, par dana nakon terapije malaksala 2-3 dana, bez neuropatskih smetnji.	1
Subjektivno dobro, povremeno žgaravica	1
Subjektivno dobro, prisutne minimalne parestezije.	1
Subjektivno dobro, prisutno oticanje nogu.	1
Subjektivno dobro. Temperature, zimnice i treskavice negira, negira mučninu, povraćanje, proljeve, respiratorne tegobe te bilo kakve druge bolove.	16
Terapiju dobro podnosi, tragovi svježe krvi u stolici, nema proljeva, dobiva na tjelesnoj težini.	1

**Tablica 12.** Prikaz opisanih nuspojava bolesnica u devetom ciklusu liječenja.

	N
Bila odgoda terapije zbog sars-cov-2 virusa. Sada bez tegoba.	1
Bila odgoda terapije zbog zaduhe, nalazi danas zadovoljavaju primjenu terapije.	1
Diskretne neuropatske smetnje.	1
Dobro podnosi terapiju, nije bilo izraženih nuspojava osim umora.	1
Dobro podnosi terapiju, prisutne blage mučnine.	1
Neuropatske smetnje u vidu utrnulosti tabana, prisutne parestezije vršaka prstiju šaka.	1
Parestezije su se sada smanjile, subjektivno dobro.	1
Parestezije prisutne na prstima nogu ali se povuku.	1
Pojava afti usne šupljine, bez teškoća s oralnim unosom. Bez periferne neuropatije.	1
Pojava diskretnih trnaca nogu koji joj ne otežavaju obavljanje normalnih aktivnosti.	1
Polineuropatija gr. 1 stacionarna.	1
Promjene boje noktiju i dalje prisutne, bez novih tegoba.	1
Redukcija doze. Polineuropatske promjene na noktima ruku i nogu.	1
Redukcija doze. Javlja se izražena polineuropatija na šakama i nogama.	1
Redukcija doze. Kod kuće imala vrtoglavice.	1
Redukcija doze. Prisutni i dalje plikovi na tabanima uz parestezije.	1
Subjektivno dobro, ima promjene na noktima.	1
Subjektivno dobro, par dana nakon terapije malaksala 2-3 dana, bez neuropatskih smetnji.	1
Subjektivno dobro, polineuropatija gr. 1. Stacionarna.	1
Subjektivno dobro, prisutne minimalne parestezije.	1
Subjektivno dobro, promjena boje nokta u žuto.	1
Subjektivno dobro, terapiju dobro podnosi. Negira pojavu parestezija.	2
Subjektivno dobro. Bez febriliteta.	6
Subjektivno dobro. Umorna.	2
Zbog dijareje nije došla na redovnu aplikaciju terapije. Sada subjektivno dobro.	1

**Tablica 13.** Prikaz opisanih nuspojava bolesnica u desetom ciklusu liječenja.

	N
27.03. 2022. Cijepljena je protiv tetanusa nakon ugriza psa, kasnije docijepljena. Obzirom da teže podnosi kemoterapiju u dogovoru sa bolesnicom odustaje se od četvrtog ciklusa terapije.	1
Bez većih tegoba, bez redukcije doze. Ovime je završeno planirano adjuvantno kemoterapijsko liječenje	1
Diskretni trnci varijabilnog intenziteta.	1
Dobro podnosi terapiju, nije bilo izraženih nuspojava osim umora. Slijedi kontrola nadležnog onkologa.	1
Ima oniholizu i blažu neuropatiju.	1
Imala odgodu terapije zbog infekcije Sars-cov-2 virusom. Sada se dobro osjeća.	1
Imala prolijevaste stolice, tegobe sada regredirale.	1
Manje parestezije koje se povuku.	1
Na prošlom ciklusu smanjena doza paklitaksela zbog izraženih polineurotskih smetnji. Sada subjektivno dobro, bez febriliteta.	1
Neuropatske smetnje stacionarne, promjene na noktima, subjektivno dobro.	1
Povremeno trnci u prstima stopala.	1
Prisutni i dalje plikovi na tabanima uz parestezije.	1
Promjene boje noktiju i dalje prisutne, bez novih tegoba.	1
Redukcija doze od 20 %. Utrnulost lijevog tabana, smeta ju u svakodnevnom funkcioniranju. Prisutne su i dalje parestezije na vršcima šaka.	1
Subjektivno dobro, bez većih tegoba, povremene epistakse.	1
Subjektivno dobro, blage promjene na noktima.	1
Subjektivno dobro, osjeća lagane parestezije koje ju ne ograničavaju u svakodnevnim aktivnostima.	2
Subjektivno dobro, perzistiraju parestezije i promjene na noktima. Bez drugih tegoba.	1
Subjektivno dobro, polineuropatija gr. 1. Stacionarna.	1
Subjektivno dobro, povratila dan nakon zadnje terapije, sada je bez tegoba.	1
Subjektivno dobro, promjena boje nokta u žuto.	1

Subjektivno dobro. Bez febriliteta.	8
Terapiju dobro podnosi, nekoliko dana je imala mučnine. Ovime je završeno kemoterapijsko liječenje u dnevnoj bolnici, slijedi kontrola nadležnog onkologa..	1
Teže podnijela prošli ciklus, imala mučnine i febrilitet. Sada se dobro osjeća.	1

**Tablica 14.** Prikaz opisanih nuspojava bolesnica u jedanaestom ciklusu liječenja.

N

27.03. 2022. Cijepljena je protiv tetanusa nakon ugriza psa, kasnije docijepljena . Obzirom da teže podnosi kemoterapiju u dogovoru sa bolesnicom odustaje se od četvrtog ciklusa terapije.	1
Dobro podnosi terapiju, nije bilo izraženih nuspojava osim umora. Slijedi kontrola nadležnog onkologa.	1
Liječenje dobro podnosi, neuropatija gr. 1 koja je sada manje izražena.	1
Oniholiza relativno stacionarna, parestezije na okrajinama ekstremiteta.	1
Oniholiza. Minimalne parestezije u stopalima	1
Parestezije stacionarne, izražen umor.	1
Parestezije u prstima stopala, kada hoda bude joj bolje.	1
Povremeno parestezije na vrhovima prstiju.	1
Redukcija doze. Polineuropatija gr. 1	1
Subjektivno dobro, ima i dalje promjene na noktima. Negira mučninu, proljeve, povraćanje, respiratorne tegobe te bilo kakve tegobe, tjelesna težina + 3 kg, apetit uredan.	1
Subjektivno dobro, imala jednu prolijevaste stolicu.	1
Subjektivno dobro, negira mučninu, povraćanje, respiratorne tegobe, stolica i mokrenje su uredno, tjelesna težina stabilna.	1
Subjektivno dobro, nema novih tegoba, prisutne male promjene na noktima.	1
Subjektivno dobro, povremeno oticanje nogu, pije fursemid koji joj je prepisala lom. Polineuropatija gr. 1 stacionarna, negira mučninu, povraćanje, respiratorne tegobe, proljeve, bolove i bilo kakve druge tegobe.	1
Subjektivno dobro, terapiju dobro podnosi.	14
Terapiju dobro podnosi, nekoliko dana je imala mučnine. Ovime je završeno kemoterapijsko liječenje u dnevnoj bolnici, slijedi kontrola nadležnog onkologa..	1
Terapiju dobro podnosi, uočila otok šaka.	1
Teže podnijela prošli ciklus, imala mučnine i febrilitet. Sada se dobro osjeća.	1
Utrnulost prstiju stopala.	1

### 5.3. Karakteristike fizičke aktivnosti bolesnica procijenjene pedometrom

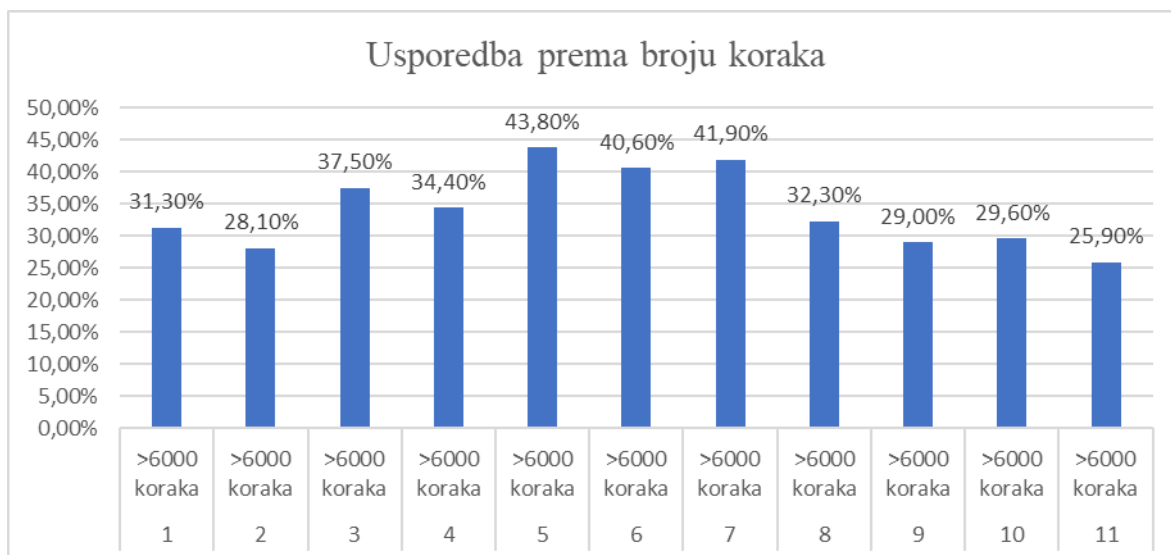
Za procjenu fizičke aktivnosti bolesnica na adjuvantnoj i neoadjuvantnoj kemoterapiji taksanima koristila se aplikacija pedometar u svim mjerenjima. U ovoj kategoriji učinjen je cut-off broja koraka bolesnica na više i manje od 6000 koraka u svim ciklusima liječenja.

**Tablica 15.** Cut-off broja koraka bolesnica za vrijeme liječenja (11 mjerenja).

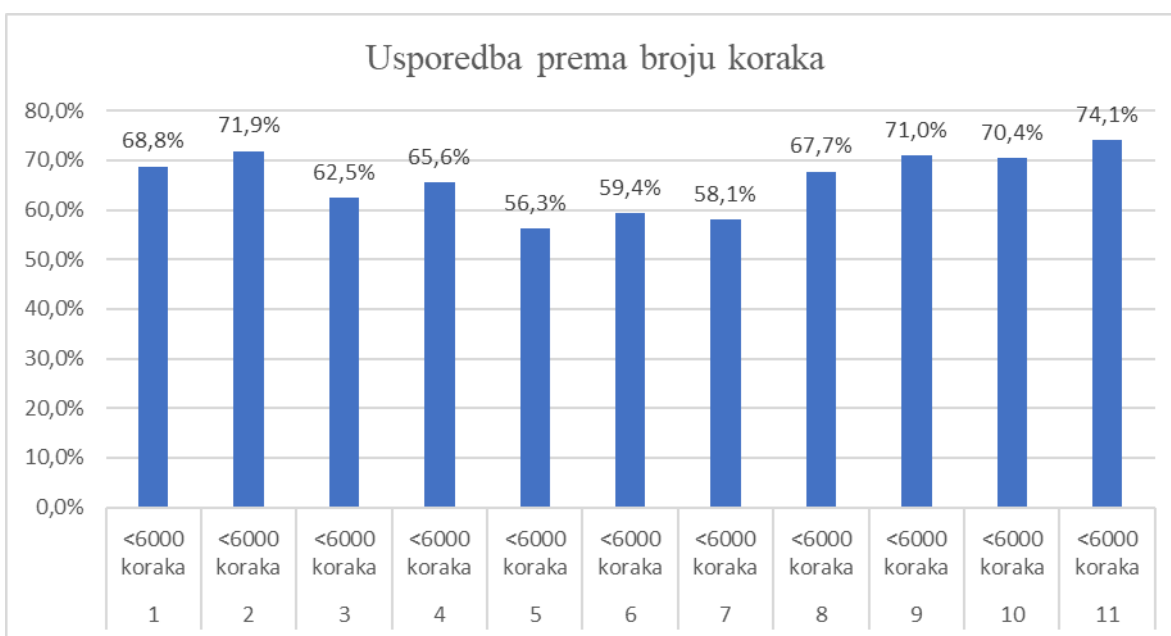
		N	%
1 mjerjenje	<6000 koraka	22	68,8 %
	>6000 koraka	10	31,3 %
	Ukupno	32	100,0 %
2 mjerjenje	<6000 koraka	23	71,9 %
	>6000 koraka	9	28,1 %
	Ukupno	32	100,0 %
3 mjerjenje	<6000 koraka	20	62,5 %
	>6000 koraka	12	37,5 %
	Ukupno	32	100,0 %
4 mjerjenje	<6000 koraka	21	65,6 %
	>6000 koraka	11	34,4 %
	Ukupno	32	100,0 %
5 mjerjenje	<6000 koraka	18	56,3 %
	>6000 koraka	14	43,8 %
	Ukupno	32	100,0 %
6 mjerjenje	<6000 koraka	19	59,4 %
	>6000 koraka	13	40,6 %
	Ukupno	32	100,0 %

7 mjerenje	<6000 koraka	18	58,1 %
	>6000 koraka	13	41,9 %
	Ukupno	31	100,0 %
8 mjerenje	<6000 koraka	21	67,7 %
	>6000 koraka	10	32,3 %
	Ukupno	31	100,0 %
9 mjerenje	<6000 koraka	22	71,0 %
	>6000 koraka	9	29,0 %
	Ukupno	31	100,0 %
10 mjerenje	<6000 koraka	19	70,4 %
	>6000 koraka	8	29,6 %
	Ukupno	27	100,0 %
11 mjerenje	<6000 koraka	20	74,1 %
	>6000 koraka	7	25,9 %
	Ukupno	27	100,0 %

U Tablici 15 prikazani su deskriptivni podatci cut-off broja koraka bolesnica za promatrana mjerjenja. Iz priložene tablice može se uočiti kako je zabilježeni broj koraka prema promatranim mjerenjima manji ili veći od 6000, pri čemu je najveći udio ispitanica sa >6000 koraka zabilježeno tokom 5. mjerjenja (43,8 %), 6. mjerjenja (40,6 %), i 7. mjerjenja (41,9 %) ( Slika 4,5).



**Slika 4.** Grafički prikaz postotka bolesnica s više od 6000 koraka za vrijeme liječenja.



**Slika 5.** Grafički prikaz postotka bolesnica s manje od 6000 koraka za vrijeme liječenja.

#### **5.4. Testiranje razlike između promatranih mjerenja**

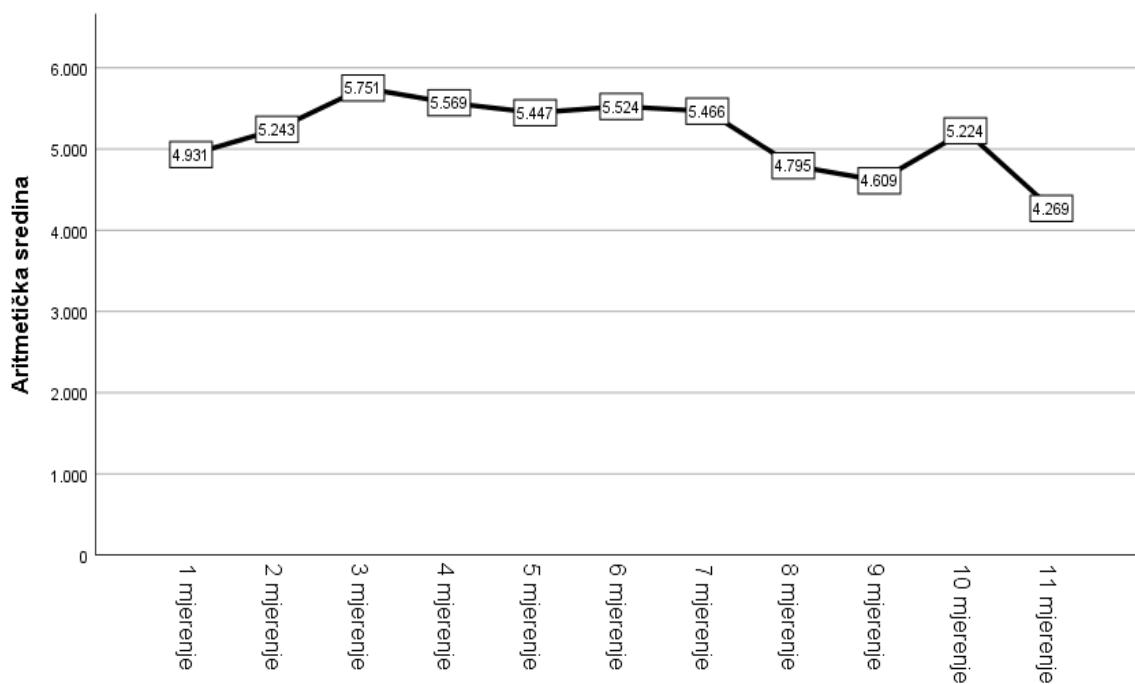
Na sljedećim stranicama bit će provedeno testiranje između promatranih mjerenja kako bi se uočilo postoji li statistički značajna razlika kod promatranih ispitanika, testiranje će biti provedeno putem Friedmanovog testa.



**Tablica 16.** Deskriptivni podatci broja koraka bolesnica za vrijeme liječenja (11 mjerenja).

	N	$\bar{X}$	Sd	Min	Max	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
1 mjerenje	27	4931,4074	3240,67789	530,00	11869,00	2650,0000	4274,0000	6901,0000
2 mjerenje	27	5243,2222	3317,90475	720,00	13200,00	2873,0000	4342,0000	6804,0000
3 mjerenje	27	5751,1111	2705,54905	1834,00	10679,00	3597,0000	5881,0000	8465,0000
4 mjerenje	27	5569,4815	3230,89108	965,00	14241,00	3309,0000	4633,0000	7720,0000
5 mjerenje	27	5446,9259	2684,95495	2077,00	10707,00	2962,0000	4242,0000	7802,0000
6 mjerenje	27	5523,8148	2581,48125	1157,00	10734,00	3824,0000	5295,0000	7633,0000
7 mjerenje	27	5465,7778	2799,60183	613,00	10992,00	3329,0000	5141,0000	7958,0000
8 mjerenje	27	4794,7778	2419,08020	1073,00	8455,00	2394,0000	4801,0000	6802,0000
9 mjerenje	27	4609,0000	2328,15240	375,00	10521,00	2785,0000	4111,0000	6284,0000
10 mjerenje	27	5224,2963	4070,16005	640,00	21937,00	2642,0000	4735,0000	6683,0000
11 mjerenje	27	4268,9259	2232,40243	814,00	8467,00	2430,0000	3369,0000	6153,0000

U Tablici 16. prikazani su deskriptivni podatci koraka ispitanika za promatrana mjerenja svih ciklusa liječenja bolesnica, iz priložene tablice može se iščitati vrijednost aritmetičke sredine, standardne devijacije, te minimalna i maksimalna vrijednost.



**Slika 6.** Grafički prikaz srednje vrijednosti broja koraka bolesnica za vrijeme liječenja.

**Tablica 17.** Testna statistika<sup>a</sup>.

	N	27
Chi-square		29,003
Df		10
Asymp. Sig.		,001

#### Friedman Test

Signifikantnost testa P iznosi 0,001, što je manje od 0,05. Dakle, u ovom slučaju odbacuje se nulta i prihvaća se alternativna hipoteza istraživanja, odnosno može se reći, s razinom pouzdanosti od 95 %, kako je zabilježena statistički značajna razlika kod broja koraka s obzirom na promatrana mjerenja, pri čemu se vrijednost broja koraka smanjuje u zadnjim periodima analize (nakon 7. mjerenja, Slika 6).

## 5.5. Deskriptivni podatci o primijenjenim dozama lijeka ovisno o ciklusu liječenja

Od ukupno 32 bolesnice neuropatija je uočena kod njih 15 (46,9 %). Kod 10 bolesnica je učinjena barem jedna redukcija doze lijeka (31,3 %). Od toga je kod 8 bolesnica ta redukcija bila posljedica neuropatije (25,0 %), a ostale redukcije doze, odnosno njih dvije (6,3 %) bile su iz drugih razloga (teže podnošenje terapije, vrtoglavice te oscilacije u tjelesnoj temperaturi). Kod dvije bolesnice učinjena je više nego jedna redukcija doze (6,3 %).

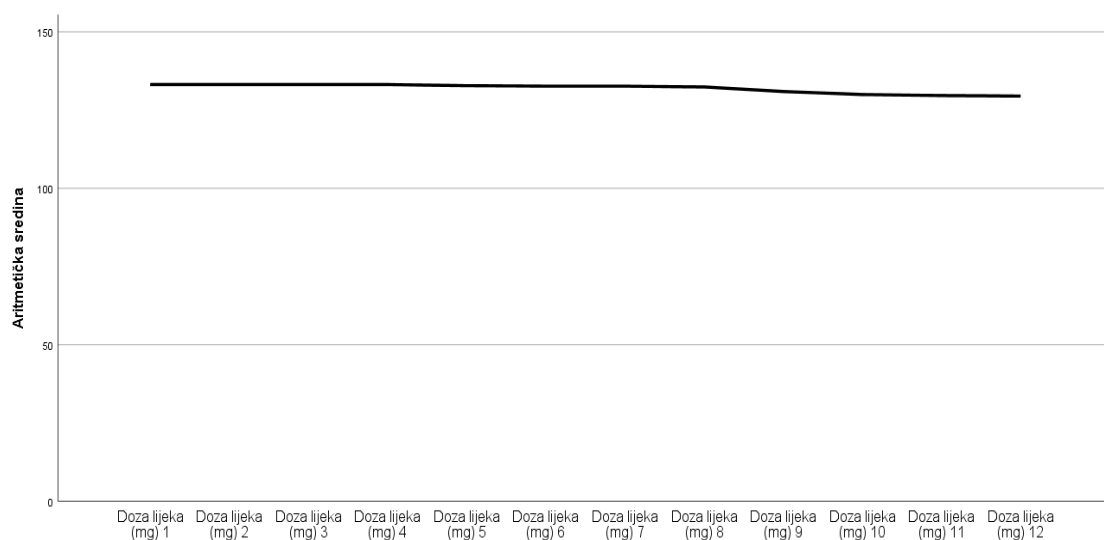
**Tablica 18.** Deskriptivni prikaz ukupnih redukcija doza lijekova bolesnica za vrijeme liječenja

		N	%
Neuropatija	Da	15	46,9 %
	Ne	17	53,1 %
	Ukupno	32	100,0 %
Ukupni broj redukcije doze	Da	10	31,3 %
	Ne	22	68,8 %
	Ukupno	32	100,0 %
Redukcija posljedica neuropatije	Da	8	25,0 %
	Ne	24	75,0 %
	Ukupno	32	100,0 %
Više od jedne redukcije doze	Da	2	6,3 %
	Ne	30	93,8 %
	Ukupno	32	100,0 %

**Tablica 19.** Deskriptivni podatci o dozi lijeka bolesnica.

	N	$\bar{X}$	Sd	Min	Max	Percentiles		
						25th	50th (Median)	75th
Doza lijeka (mg) 1	31	133,16	12,879	110	160	125,00	130,00	140,00
Doza lijeka (mg) 2	31	133,16	12,879	110	160	125,00	130,00	140,00
Doza lijeka (mg) 3	31	133,16	12,879	110	160	125,00	130,00	140,00
Doza lijeka (mg) 4	31	133,16	12,879	110	160	125,00	130,00	140,00
Doza lijeka (mg) 5	31	132,81	12,432	110	160	125,00	130,00	140,00
Doza lijeka (mg) 6	31	132,65	12,164	110	160	125,00	130,00	140,00
Doza lijeka (mg) 7	31	132,65	12,164	110	160	125,00	130,00	140,00
Doza lijeka (mg) 8	31	132,39	12,132	110	160	125,00	130,00	140,00
Doza lijeka (mg) 9	31	130,94	13,025	100	160	120,00	130,00	140,00
Doza lijeka (mg) 10	31	129,97	12,671	100	160	120,00	130,00	138,00
Doza lijeka (mg) 11	31	129,65	12,534	100	160	120,00	130,00	135,00
Doza lijeka (mg) 12	31	129,48	12,361	100	160	120,00	130,00	135,00

U Tablici 19 prikazani su deskriptivni podatci doze lijeka za promatrana mjerenja svih ciklusa liječenja bolesnica, iz priložene tablice može se iščitati vrijednost aritmetičke sredine, standardne devijacije, te minimalna i maksimalna vrijednost.



**Slika 7.** Grafički prikaz srednje vrijednosti doze lijeka bolesnica za vrijeme liječenja.

**Tablica 20.** Testna statistika<sup>a</sup>.

N	31
Chi-square	67,480
Df	11
Asymp. Sig.	,000

a. Friedman Test

Signifikantnost testa P iznosi 0,000, što je manje od 0,05. Dakle, u ovom slučaju odbacuje se nulta i prihvaća se alternativna hipoteza istraživanja, odnosno može se reći, s razinom pouzdanosti od 95 %, kako je zabilježena statistički značajna razlika kod doza lijeka s obzirom na promatrana mjerenja, pri čemu se vrijednost doze najviše smanjuje u zadnjim periodima analize (nakon 7. mjerenja, Slika 7).

### **5.6. Razlika u učestalosti neuropatije i posljedične redukcije doze ovisno o prosječnom broju učinjenih koraka**

Na sljedećim će stranicama biti prikazano testiranje s obzirom na promatrane pokazatelje, testiranje je provedeno putem Fisherovog egzaktnog testa, odgovori ispitanika prikazani su u obliku apsolutnih frekvencija, te postotci. Grafički prikazi definiraju usporedbu broja koraka bolesnica na pojavnost redukcija doza u određenim mjerenjima.

**Tablica 21.** Deskriptivni podatci usporedbe broja koraka bolesnica s više i manje od 6000 koraka s obzirom na pojavnost neuropatije.

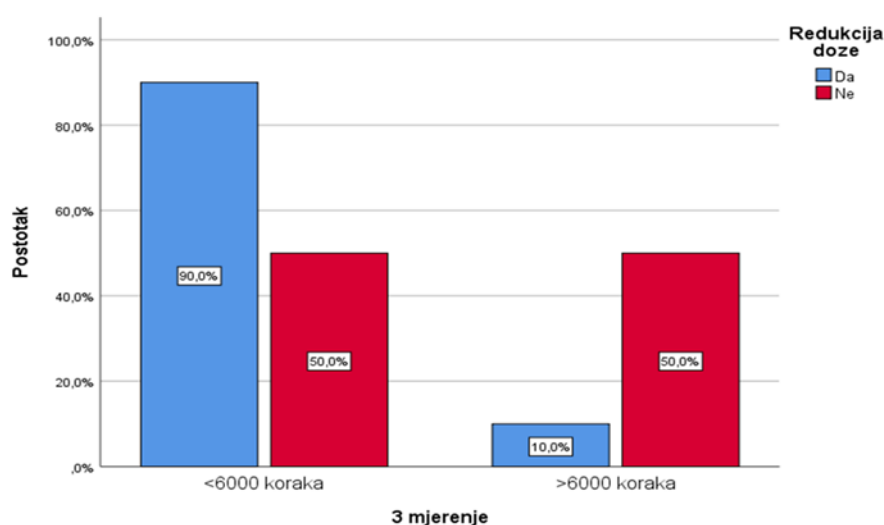
		Neuropatija				P
		Da		Ne		
		N	%	N	%	
1. mjerenje	<6000 koraka	10	66,7 %	12	70,6 %	1,000
	>6000 koraka	5	33,3 %	5	29,4 %	
	Ukupno	15	100,0 %	17	100,0 %	
2. mjerenje	<6000 koraka	11	73,3 %	12	70,6 %	1,000
	>6000 koraka	4	26,7 %	5	29,4 %	
	Ukupno	15	100,0 %	17	100,0 %	
3. mjerenje	<6000 koraka	10	66,7 %	10	58,8 %	0,726
	>6000 koraka	5	33,3 %	7	41,2 %	
	Ukupno	15	100,0 %	17	100,0 %	
4. mjerenje	<6000 koraka	9	60,0 %	12	70,6 %	0,712
	>6000 koraka	6	40,0 %	5	29,4 %	
	Ukupno	15	100,0 %	17	100,0 %	
5. mjerenje	<6000 koraka	10	66,7 %	8	47,1 %	0,308
	>6000 koraka	5	33,3 %	9	52,9 %	
	Ukupno	15	100,0 %	17	100,0 %	
6. mjerenje	<6000 koraka	11	73,3 %	8	47,1 %	0,166
	>6000 koraka	4	26,7 %	9	52,9 %	
	Ukupno	15	100,0 %	17	100,0 %	
7. mjerenje	<6000 koraka	11	73,3 %	7	43,8 %	0,149
	>6000 koraka	4	26,7 %	9	56,3 %	
	Ukupno	15	100,0 %	16	100,0 %	
8. mjerenje	<6000 koraka	11	73,3 %	10	62,5 %	0,704
	>6000 koraka	4	26,7 %	6	37,5 %	
	Ukupno	15	100,0 %	16	100,0 %	
9. mjerenje	<6000 koraka	13	86,7 %	9	56,3 %	0,113
	>6000 koraka	2	13,3 %	7	43,8 %	
	Ukupno	15	100,0 %	16	100,0 %	

10. mjerenje	<6000 koraka	12	80,0 %	7	58,3 %	0,398
	>6000 koraka	3	20,0 %	5	41,7 %	
	Ukupno	15	100,0 %	12	100,0 %	
11. mjerenje	<6000 koraka	12	80,0 %	8	66,7 %	0,662
	>6000 koraka	3	20,0 %	4	33,3 %	
	Ukupno	15	100,0 %	12	100,0 %	

U Tablici 21 prikazana je distribucija broja koraka testirano Fisherovim egzaktnim testom. Razina signifikantnosti kod promatranih mjerenja iznosi više od 0,05 ( $P > 0,05$ ). Navedeno ukazuje da ne postoji statistički značajna razlika između broja koraka s obzirom na pojavnost neuropatije u svim ciklusa liječenja bolesnica.

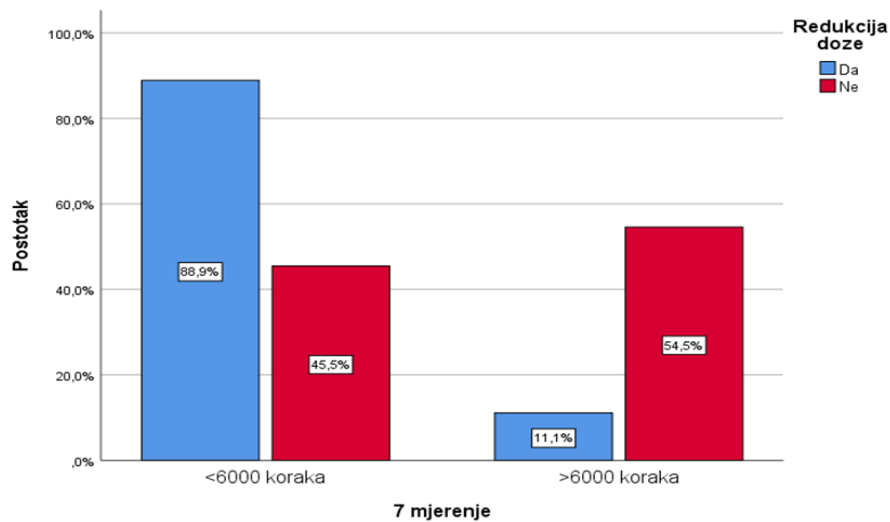
### 5.6.1. Razlika u učestalosti učinjenih broja koraka s obzirom na redukciju doze

Slika 8 prikazuje postotak bolesnica, kasnije testirano Fisherovim egzaktnim testom u trećem mjerenju. 9 je bolesnica koje su radile manje od 6000 koraka (90 %) imalo redukciju doze u odnosu na 11 bolesnica (50 %) kod kojih nije uočena redukcija. Jedna bolesnica radila je više od 6000 koraka (10 %), te je kod nje uočena redukcija doze, u odnosu na 11 bolesnica (50 %) bez redukcije doze.



**Slika 8.** Grafički prikaz usporedbe broja koraka bolesnica s obzirom na redukciju doze u 3. mjerenju.

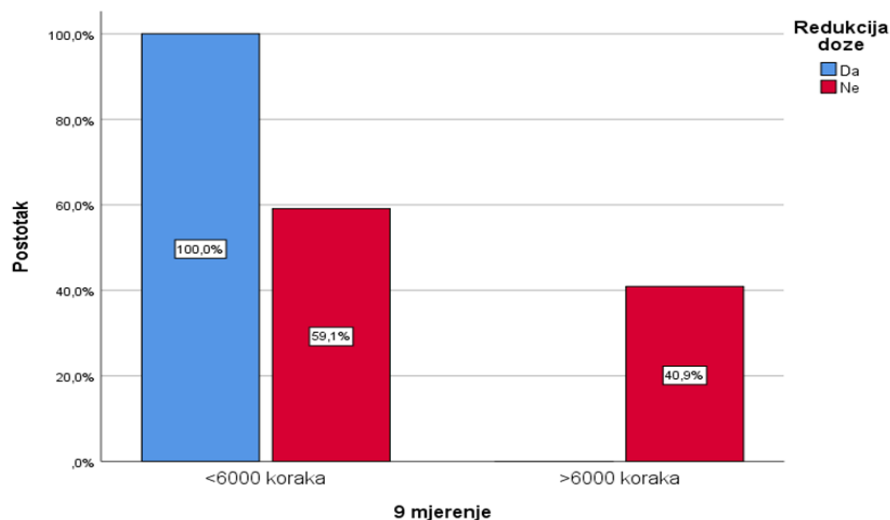
Slika 9 prikazuje postotak bolesnica, a potom testirano Fisherovim egzaktnim testom u sedmom mjerjenju. 8 je bolesnica koje su radile manje od 6000 koraka (88,9 %) imalo redukciju doze u odnosu na 10 bolesnica (45,5 %) kod kojih nije uočena redukcija. Jedna bolesnica radila je više od 6000 koraka (11,1 %), kod koje je uočena redukcija doze, u odnosu na 12 bolesnica (54,5 %) bez redukcije doze.



**Slika 9.** Grafički prikaz usporedbe broja koraka bolesnica s obzirom na redukciju doze u 7. mjerjenju.

Slika 10 prikazuje postotak bolesnica, a potom testirano Fisherovim egzaktnim testom u devetom mjerjenju. 9 je bolesnica koje su radile manje od 6000 koraka (100 %) imalo redukciju doze u odnosu na 13 bolesnica (59,1 %) kod kojih nije uočena redukcija. Devet bolesnica radilo je više od 6000 koraka (40,09 %), te kod njih nije uočena redukcija doze.



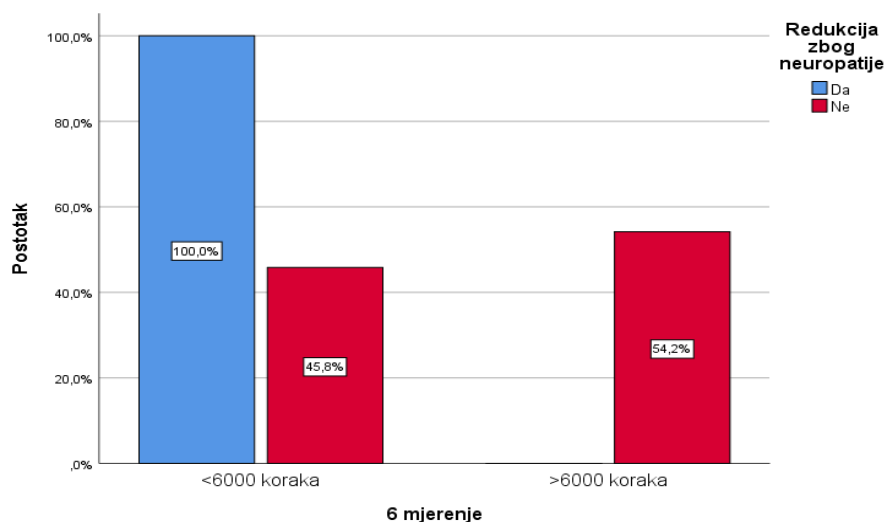


**Slika 10.** Grafički prikaz usporedbe broja koraka bolesnica s obzirom na redukciju doze u 9. mjerenju.

Razina signifikantnosti Fisherovim egzaktnim testom za 3. mjerenje, 7. mjerenje, i 9. mjerenje iznosi manje od 0,05 ( $P < 0,05$ ), što znači da je uočena statistički značajna razlika s obzirom na broj koraka i redukciju doze, pri čemu su u ovim mjerenjima bolesnice s više od 6000 koraka imale manje zabilježene redukcije doze u odnosu na bolesnice s manje od 6000 koraka.

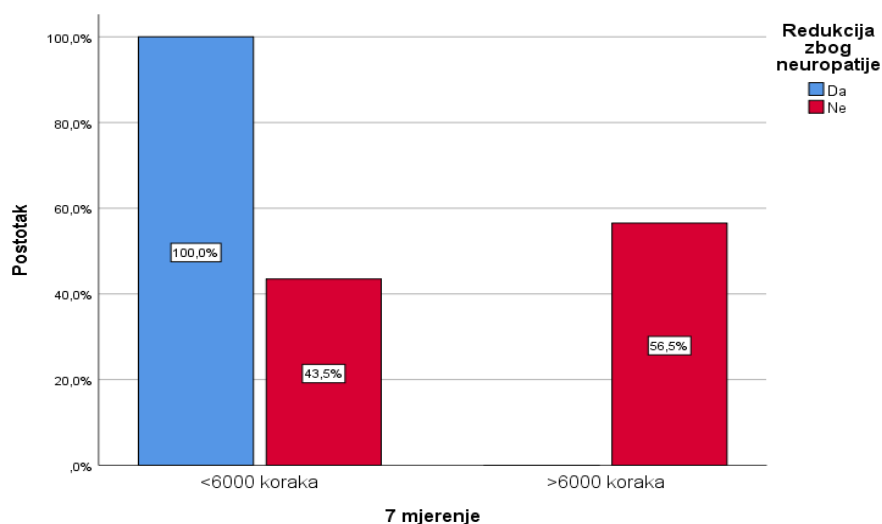
### **5.6.2. Razlika u učestalosti učinjenih broja koraka s obzirom na redukciju doze zbog neuropatije**

Slika 11 prikazuje postotak bolesnica, kasnije testirano Fisherovim egzaktnim testom u šestom mjerenju. 8 je bolesnica koje su radile manje od 6000 koraka (100 %) imalo redukciju doze zbog nuspojave neuropatije u odnosu na 11 bolesnica (45, 8 %) kod kojih nije uočena redukcija zbog neuropatije. 13 je bolesnica radilo više od 6000 koraka (54, 2 %), te kod njih nije uočena redukcija doze zbog neuropatije.



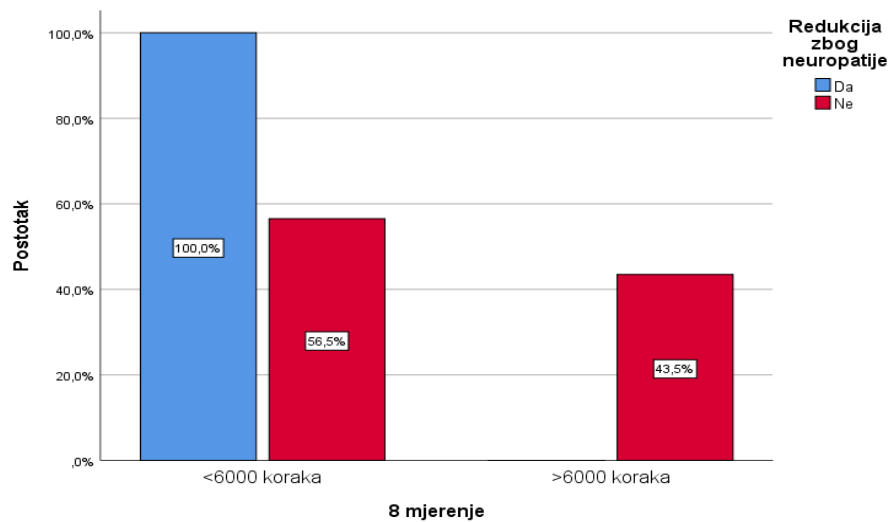
**Slika 11.** Grafički prikaz usporedbe broja koraka bolesnica s obzirom na redukciju doze zbog neuropatije u 6. mjerjenju.

Slika 12 prikazuje postotak bolesnica, kasnije testirano Fisherovim egzaktnim testom u sedmom mjerjenju. 8 je bolesnica koje su radile manje od 6000 koraka (100 %) imalo redukciju doze zbog nuspojave neuropatije u odnosu na 10 bolesnica (43,5 %) kod kojih nije uočena redukcija zbog neuropatije. 13 je bolesnica radilo više od 6000 koraka (56,5 %), te kod njih nije uočena redukcija doze zbog neuropatije.



**Slika 12.** Grafički prikaz usporedbe broja koraka bolesnica s obzirom na redukciju doze zbog neuropatije u 7. mjerjenju.

Slika 13 prikazuje postotak bolesnica, kasnije testirano Fisherovim egzaktnim testom u osmom mjerenju. 8 je bolesnica koje su radile manje od 6000 koraka (100 %) imalo redukciju doze zbog nuspojave neuropatije u odnosu na 13 bolesnica (56,5 %) kod kojih nije uočena redukcija zbog neuropatije. 10 je bolesnica radilo više od 6000 koraka (43,5 %), te kod njih nije uočena redukcija doze zbog neuropatije



**Slika 13.** Grafički prikaz usporedbe broja koraka bolesnica s obzirom na redukciju doze zbog neuropatije u 8. mjerenju.

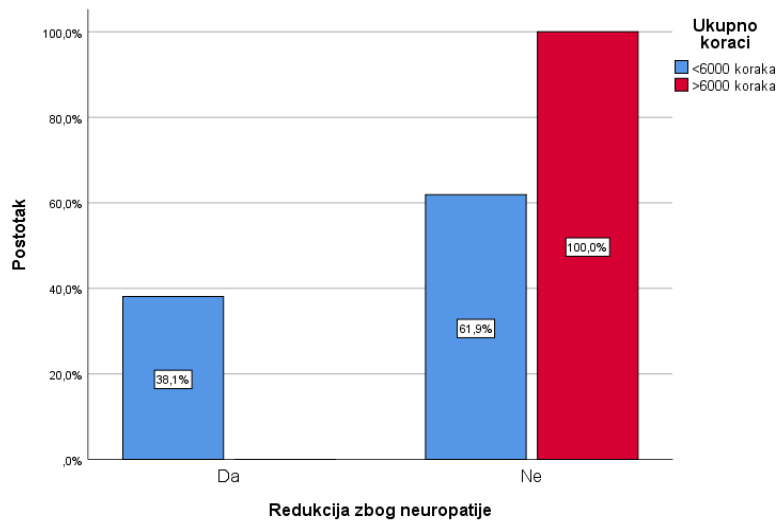
Razina signifikantnosti Fisherovim egzaktnim testom za 6. mjerenje, 7. mjerenje, i 8. mjerenje iznosi manje od 0,05 ( $P < 0,05$ ), što znači da je uočena statistički značajna razlika s obzirom na broj koraka i redukciju doze zbog neuropatije, pri čemu su u ovim mjerenjima bolesnice s više od 6000 koraka imale manje zabilježene redukcije doze uzrokovane neuropatijom u odnosu na bolesnice s manje od 6000 koraka.

**Tablica 22.** Deskriptivni podatci vrijednosti kategoriziranog prosječnog broja koraka bolesnica s obzirom na promatrane pokazatelje

		Ukupno koraci						P*
		<6000 koraka		>6000 koraka		Ukupno		
		N	%	N	%	N	%	
Neuropatija	Da	11	52,4 %	4	36,4 %	15	46,9 %	0,472
	Ne	10	47,6 %	7	63,6 %	17	53,1 %	
	Ukupno	21	100,0 %	11	100,0 %	32	100,0 %	
Ukupni broj redukcije doze	Da	8	38,1 %	2	18,2 %	10	31,3 %	0,425
	Ne	13	61,9 %	9	81,8 %	22	68,8 %	
	Ukupno	21	100,0 %	11	100,0 %	32	100,0 %	
Redukcija posljedično neuropatiji	Da	8	38,1 %	0	0,0 %	8	25,0 %	0,029
	Ne	13	61,9 %	11	100,0 %	24	75,0 %	
	Ukupno	21	100,0 %	11	100,0 %	32	100,0 %	
Više od jedne redukcije doze	Da	2	9,5 %	0	0,0 %	2	6,3 %	0,534
	Ne	19	90,5 %	11	100,0 %	30	93,8 %	
	Ukupno	21	100,0 %	11	100,0 %	32	100,0 %	

U Tablici 22 prikazani su deskriptivni podatci kategoriziranog prosječnog broja koraka za promatrana mjerenja, iz priložene tablice može se iščitati razlika u pojavnosti neuropatije te redukcije doze s obzirom na prosječni broj koraka bolesnica.

Slika 14 prikazuje postotak bolesnica s ukupnim prosječnim brojem koraka s obzirom na redukciju doze zbog neuropatije. 8 je bolesnica koje su radile manje od 6000 koraka (38,1 %) imalo je redukciju doze zbog nuspojave neuropatije u odnosu na 13 bolesnica (61,9 %) kod kojih nije uočena redukcija zbog neuropatije. 11 je bolesnica radilo više od 6000 koraka (100 %), te kod njih nije uočena redukcija doze zbog neuropatije.



**Slika 14.** Grafički prikaz usporedbe kategoriziranog prosječnog broja koraka za bolesnice s obzirom na redukciju doze zbog neuropatije.

Razina signifikantnosti Fisherovim egzaktnim testom kod redukcije zbog neuropatije iznosi manje od 0,05 ( $P < 0,05$ ), što znači da je uočena statistički značajna razlika s obzirom na ukupnu vrijednost koraka, pri čemu niti jedna bolesnica sa vrijednošću broja koraka većim od 6000 nije imala redukciju doze zbog neuropatije.

## 5.7. Korelacija između broja koraka i primijenjenih doza lijeka

Učinjen je Spearmanov koeficijent korelacije kako bismo usporedili dvije varijable: broj koraka i primijenjenu dozu lijeka.

Spearmanovom korelacijom izražavamo međusobnu povezanost dvije varijable. Vrijednost ovog testa kreće se u intervalu  $-1 \leq r \leq +1$  pri čemu – predznak korelacije označava negativnu (obrnutu) korelaciju, dok + predznak označava pozitivnu korelaciju. Što je vrijednost Spearmanovog koeficijenta korelacije veća kažemo da je korelacija između varijabli jača (značajnija).

također se obično uzima u obzir i ovo:

$r > 0,80$  radi se o jakoj pozitivnoj korelaciji

$0,5 < r \leq 0,80$ , radi se o srednje jakoj pozitivnoj korelaciji

$0 < r \leq 0,5$ , radi se o slaboj pozitivnoj korelaciji

Za potrebe istraživanja biti će razmatrani koeficijenti korelacije veći od 0,5,  $r > 0,5$ .

**Tablica 23.** Spearmanov koeficijent korelacije.

		Koraci	Doza lijeka (mg)
Koraci	r	1,000	-,081
	p	.	,138
	N	339	339
Doza lijeka (mg)	r	-,081	1,000
	p	,138	.
	N	339	381

Iz navedene tablice 23 može se uočiti kako nije zabilježena značajna korelacija između korak i doze lijeka (mg)  $p > 0,05$ , dakle statistički značajna korelacija između navedenih varijabli nije uočena.

## 6. RASPRAVA

U istraživanju su sudjelovale 32 bolesnice oboljele od karcinoma dojke koje su u procesu neoadjuvantnog i/ili adjuvantnog liječenja kemoterapijskim protokolom koji uključuje citotoksične lijekove iz grupe taksana (paklitaksel, docetaksel) u Dnevnoj bolnici Klinike za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb. Aplikacije paklitaksela provodile su se tijekom 12 ciklusa, svakih 7 dana, dok je docetaksel integriran u TC protokol koji se provodi svaka tri tjedna u 4 do 6 ciklusa. Prosječna dob ispitanica iznosi 46,88, pri čemu je minimalna dob 28, a maksimalna 66 godina. Prosječni pokazatelji s obzirom na tjelesnu masu pokazuju da prosjek tjelesne mase (kg) iznosi 64,47, pri čemu je minimalna težina 48, a maksimalna 94 kilograma. Za tjelesnu visinu (cm) prosjek iznosi 167,03, zabilježena minimalna visina iznosi 153, dok je maksimalna 183cm. Od ukupno 32 bolesnice, njih 14 ne koriste lijekove u redovnoj terapiji, a ostalih 18 bolesnica koriste jedan ili više lijekova i/ili suplemenata, a to su vitamini B skupine, te D vitamin, supstituciju hormona štitne žlijezde, lijekove za hipertenziju i održavanje srčanog ritma te anksiolitike. Popratne pojave liječenja sve su bolesnice prijavljivale liječnicima prije početka svakog ciklusa, te su kao takve upisivane u tablicu praćenja nuspojava. Nuspojave su opisane subjektivno od strane bolesnica. Bolesnice su terapije dobro podnosile, što je upisano u tablice nuspojava „Subjektivno dobro, terapiju dobro podnosi“ ,“Subjektivno dobro, bez većih tegoba“, najčešće prijavljene nuspojave vezane uz probavni sustav su dijareja, povraćanje, grčevi u abdomenu, blage mučnine, gubitak apetita i stomatitis. Polineuropatske nuspojave bolesnice su prijavile u obliku parestezija, osobito u vršcima prstiju, oniholize, gubitak osjeta opipa, diskoloracije i bolnost nokta, promjene u osjetu opipa te utrnulost prstiju. Neke od bolesnica opisale su regresiju neuropatskih smetnji uz fizičku aktivnost i hlađenje ekstremiteta, te suplementima koji sadrže vitamine B skupine (Neurobion i OnLife).

Ovo istraživanje pokazalo je statistički značajnu razliku s razinom pouzdanosti od 95 % ( $P = 0,001$ ), da broj koraka bolesnica primicanjem zadnjim ciklusima liječenja postupno pada (nakon 7. ciklusa, Tablica 16). Osim navedenog, kod varijable doza lijeka postoji statistički značajna razlika s razinom pouzdanosti od 95 % ( $P = 0,000$ ), pri čemu se vrijednost doze lijeka također smanjuje u zadnjim ciklusima liječenja (nakon 7. ciklusa, Tablica 19). U oba slučaja prihvaćena je alternativna hipoteza istraživanja (zbog smanjenog broja bolesnica koje su radile više od 10 000 koraka učinjen je cut-off broja koraka na 6000). Kako bi se bolje ispitao odnos međusobne povezanosti dvije varijable koristio se Spearmanov koeficijent korelacije. Iz Tablice 23 može se uočiti negativna povezanost između varijabli koraci i doza lijeka (mg)

$P > 0,05$ , dakle statistički značajna korelacija između navedenih varijabli ne postoji. Tablica 21 prikazuje distribuciju broja koraka dobivenu Fisherovim egzaktnim testom u kojoj je razina signifikantnosti viša od 0,05 ( $P > 0,05$ ), pri tome nije pronađena statistički značajna veza između broja koraka s obzirom na pojavnost neuropatije u svim ciklusa liječenja bolesnica, odnosno, fizička aktivnost nije usko povezana s incidencijom same neuropatije uzrokovane taksanskim citotoksičnim lijekovima. Fisherova analiza vrijednosti kategoriziranog prosječnog broja koraka bolesnica pri čemu se pojavljuju redukcije doze zbog neuropatije iznosi manje od 0,05 ( $P < 0,05$ ), što pokazuje statistički značajnu razliku s obzirom na ukupnu vrijednost koraka, pri čemu niti jedna bolesnica sa vrijednošću broja koraka većim od 6000 nije imala redukciju doze zbog neuropatije (Tablica 22, Slika 14).

Kao ograničenje ovog istraživanja mogu se smatrati manji broj ispitanica, nerazmjer između udjela ispitanika muškog i ženskog spola, te poteškoće zbog tehničkih problema povezanih s mobilnom aplikacijom. Kao pozitivne strane ovog istraživanja može se smatrati dobivanje spoznaja o radnjama koje bolesnice poduzimaju kako bi smanjile nelagodu neuropatije tijekom liječenja, poboljšanje uobičajenih nuspojava kemoterapijskom liječenju te nuspojava neuropatije tjelesnom aktivnošću, longitudinalno praćenje bolesnica tijekom cijelog liječenja imalo je pozitivne ishode na njihovo psihološko stanje, samodisciplinu, povećan osjećaj sigurnosti tijekom liječenja kao i na međusobnu izmjenu informacija i motivaciju.

Prijedlog za daljnja istraživanja koja planiramo su longitudinalno istraživanje s većim brojem ispitanica, dodatno korištenje upitnika za ispitivanje senzornih, motornih i autonomnih simptoma i funkcija (QLQ-CIPN 20), dodatna obuka i nadzor ispitanika tijekom preuzimanja i korištenja mobilne aplikacije, kao i korištenje npr. NeuroDetect mobilne aplikacije za detekciju neuropatije kod bolesnika na kemoterapijskom liječenju. Osim navedenog, bilo bi poželjno kada bi se buduća slična istraživanja provodila po standardiziranom upitniku i protokolu, kako bi studije bile dostupne međusobnoj usporedbi i daljnjim analizama.

Ovo je prva studija u RH koja je pratila korelaciju fizičke aktivnosti i pojavnosti neuropatije uzrokovane kemoterapijom kod bolesnica s rakom dojke. Ova nuspojava je zanemarena u odnosu na druge zbog manje informiranosti bolesnica o njezinim simptomima, kako ih prevenirati te o važnosti evidentiranja istih kod liječničkog pregleda. Radi se o pilot istraživanju koje nam je dalo vrijedna saznanja o smanjenoj fizičkoj aktivnosti bolesnica nakon provedenih 7 ciklusa terapije, posljedično i o potrebi redukcije doze. Od velike je važnosti educirati bolesnice da svako liječenje ima određenih nuspojava, no unatoč njihovoj pojavi



važno je ostati aktivan i motiviran kako se početne doze lijekova ne bi smanjivale i time umanjile učinkovitost liječenja.

Slično istraživanje provedeno je u RH kojem je cilj bio istražiti korelaciju između kemoterapije i periferne neuropatije s kvalitetom života, te postoji li razlika u simptomima periferne neuropatije i njihov učinak na kvalitetu života ovisno o vrsti primijenjenih sredstava. Istraživanjem je bilo obuhvaćeno 156 bolesnika liječenih na Odjelu onkologije od ožujka do svibnja 2017. godine. Dobiveni rezultati ukazuju kako senzorne i motorne neuropatije statistički značajno koreliraju s općim varijablama kvalitete života, bolova, umora, proljeva, nesаницe i poteškoća s disanjem. Oksaliplatin je imao značajno veći učinak na pojavu motoričke i senzorne neuropatije nego taksani i cisplatin/karboplatin. Temeljem tih spoznaja sestrinske intervencije trebale bi biti temeljene na specifičnim karakteristikama određenih kemoterapijskih sredstava za ublažavanje CIPN-a (20). Rezultati dobiveni istraživanjem mogu se usporediti s ovim istraživanjem na način da CIPN zaista utječe na kvalitetu života bolesnika, te time zaključiti važnost prepoznavanja i prijavljivanja simptoma na vrijeme, postavljanja diferencijalne dijagnoze, edukaciju bolesnika te prilagodbu sestrinskih intervencija .

Presječno pilot istraživanje koje je provedeno u Michiganu imalo je za cilj procijeniti izvedivost funkcionalne procjene CIPN-a putem aplikacije za pametne telefone u bolesnika s rakom koji su primili neurotoksičnu kemoterapiju. U istraživanje je bilo uključeno 26 pacijenata koji su završili neurotoksičnu kemoterapiju, podijeljeni u kontrolne skupine (n=9) i CIPN slučajeve (n=17) na temelju simptoma koji su sami prijavili. Usporedbe između CIPN slučajeva i kontrola pokazuju da su CIPN slučajevi imali kraću duljinu koraka (P=.007), jedinstvene obrasce ubrzanja njihanja tijekom zadatka hodanja i kraću udaljenost pomicanja ruku u dominantnim rukama tijekom zadatka ručne spretnosti (varijabilna važnost u rezultati projekcije  $\geq 2$ ). Istraživanje pokazuje da bi se budućim radovima i validacijama funkcionalne procjene koje se baziraju na aplikacijama pametnog telefona mogle koristiti za otkrivanje simptoma koje ukazuju na CIPN, njegovo praćenje, i time sprječavanje pojavljivanja ireverzibilnog CIPN-a koji utječe na kvalitetu života (21).

Multicentrična randomizirana kontrolirana studija provedena u Švedskoj uključivala je 38 bolesnika s rakom dojke koji se liječe kemoterapijom. Trideset i osam sudionika izvelo je 26 treninga izdržljivosti i 31 trening otpora u prvom tjednu nakon kemoterapije, a rezultati su pokazali da su se energija i mučnina značajno poboljšali nakon treninga izdržljivosti, a energija, stres i mučnina značajno su se poboljšali nakon treninga otpora. Energija se povećala (P = 0,03 i 0,001), a mučnina se smanjila (P = 0,006 i 0,034) neposredno nakon jedne sesije

treninga izdržljivosti ili otpora, a stres se smanjio ( $P = 0,014$ ) nakon vježbe s otporom. Istraživanje je dovelo do zaključka da bolesnici iako pate od nuspojava poput umora ili mučnine ne bi trebali odustati od tjelesne aktivnosti, o tim spoznajama ih je potrebno educirati i motivirati (22). Ova istraživanja pokazuju kako tjelesna aktivnost smanjuje prijavljene nuspojave, što može biti dodatni motivacijski faktor kod bolesnica.

Studije u RH kao i u svijetu bave se istraživanjem pojavnosti periferne neuropatije, njezinog utjecaja na kvalitetu života bolesnica, kao i potrebnih intervencija za ublažavanje njezinih simptoma, no još je preporučljivo razviti standardizirani upitnik i protokol praćenja CIPN-a. Praćenje i prepoznavanje periferne neuropatije oslanja se na bolesnike koji sami prijavljuju nuspojave zdravstvenom timu. Tumačenje bolesnika i liječnika o simptomima dovode do različitih ocjena težine periferne neuropatije, pri čemu su simptomi koji su prijavili bolesnici obično višeg stupnja neurotoksičnosti nego ih tako doživljavaju liječnici. Objektivna procjena još uvijek nije standard u praćenju periferne neuropatije zbog zahtjeva za posebno educiranim zdravstvenim djelatnicima te dodatnih zahtjeva za opremom. Aplikacije za pametne telefone su praktične za prikupljanje subjektivnih i objektivnih simptoma periferne neuropatije izravno od strane bolesnika, što bi moglo utjecati na pravovremeno prepoznavanje, educiranje i prilagođavanje liječenja prije razvoja ozbiljnih disfunkcija šaka i stopala (21). Korištenje aplikacija moglo bi dodatno motivirati bolesnike da budu aktivni sudionici u svom liječenju.

## 7. ZAKLJUČAK

Rezultati istraživanja pokazali su da je u uzorku ispitanih bolesnica koje su liječene taksanima (paklitaksel i docetaksel) u Dnevnoj bolnici Klinike za onkologiju KBC-a Zagreb, uočena statistički značajna razlika kod broja koraka i doze lijeka, pri čemu se vrijednosti navedenih varijabli reduciraju u zadnjim ciklusima liječenja (nakon 7. ciklusa). Time se prihvatila alternativna hipoteza istraživanja. Analizom međusobne povezanosti fizičke aktivnosti s incidencijom neuropatije ustanovljena je negativna korelacija između ove dvije varijable, odnosno fizička aktivnost nije usko povezana s incidencijom same neuropatije uzrokovane taksanskim citotoksičnim lijekovima. Kod procjene utječe li fizička aktivnosti bolesnica na potrebu za redukcijom doze, utvrđeno je da sve fizički aktivne bolesnice u toku svog liječenja nisu imale redukcije doze zbog pojave neuropatije.

Regresiju neuropatskih smetnji bolesnice su uočile uz fizičku aktivnost i hlađenje ekstremiteta, te korištenjem suplemenata koji sadrže vitamine B skupine (Neurobion i OnLife).

Neophodno je daljnje istraživanje o utjecaju fizičke aktivnosti na pojavnost neuropatije kod bolesnika koji se liječe taksanima na većem broju ispitanika s obzirom na rezultate dobivene ovim pilot istraživanjem. Simptomi neuropatije imaju negativan učinak na liječenje, ishod liječenja te na kvalitetu života oboljelih. Liječenje neuropatije je ograničeno, te ne postoji dovoljno znanstvenih dokaza koji bi argumentirali primjenu preporučenih lijekova. S obzirom na ograničenost terapijskih mogućnosti točna procjena temelj je za unapređenje znanja o prevalenciji i incidenciji periferne neuropatije izazvane kemoterapijom. Potreban je jasan dogovor o standardizaciji procjene i dijagnoze, uz upotrebu validiranih upitnika kao što je QLQ-CIPN 20. Zdravstvene djelatnike trebalo bi dodatno educirati i skrenuti pozornost na ovaj problem jer poznavanje čimbenika rizika i postojećih komorbiditeta može biti korisno u problematici prevencije periferne neuropatije. Također, važna je i dodatna edukacija bolesnika o mogućnosti pojave neuropatije kao nuspojave kemoterapije taksanima, kao i o važnosti njihove prijave liječnicima, te o mjerama koje mogu poduzeti za ublažavanje tegoba.

## **8. ZAHVALE**

*Zahvaljujem mentorici izv. prof. dr. sc. Nataliji Dedić Plavetić, dr. med. na strpljenju, pomoći i vodstvu u izradi ovog diplomskog rada. Hvala mojim brižnim roditeljima Ivanu i Željki, bratu Ivici, mom Ivici i prijateljicama na podršci i iskazanom razumijevanju tijekom školovanja.*

## 9. LITERATURA

1. Registar za rak Republike Hrvatske. Rano otkrivanje raka dojke. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo;2022.[Internet]. [Pristupljeno 29.10.2022.]  
Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/nacionalni-programi/rano-otkrivanje-raka-dojke/>.
2. Turner K, Kok Yeo S, Holm T, Shaughnessy E, Guan J. Heterogeneity within molecular subtypes of breast cancer. 2021;321(2): 343–54.[Internet]. [Pristupljeno 31.10.2022.]  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC8424677/>.
3. Registar za rak Republike Hrvatske. Incidencija raka u Hrvatskoj 2019. Bilten 44. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2021.
4. Sun Y, Zhao Z, Yang Z, Xu F, Lu H, Zhu Z i sur. Risk Factors and Preventions of Breast Cancer. 2017;13(11):1387–97. [Internet]. [Pristupljeno 01.11.2022.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715522/>.
5. Perković R, Krišto B. Kvaliteta života žena oboljelih od raka dojke. Zdravstveni glasnik, 2017;3(2):70-5.[Internet]. [Pristupljeno 01.11.2022.]  
Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/clanak/373891>.
6. Society for Medical Oncology E. ESMO serija vodiča za bolesnike temeljeno na Smjernicama za kliničku praksu.
7. Belac Lovasić I, Bašić Koretić M, Podolski P, Dedić Plavetić N, Silovski T, Pleština S i sur. Smjernice Hrvatskoga onkološkog društva za dijagnozu, liječenje i praćenje bolesnica/ka oboljelih od invazivnog raka dojke (HOD RD-3). Liječnički vjesnik 2022;144(9-10):295-305.[Internet].[pristupljeno05.11.2022.];  
<https://doi.org/10.26800/LV-144-9-10-2>.
8. Gardezi SJS, Elazab A, Lei B, Wang T. Breast Cancer Detection and Diagnosis Using Mammographic Data: Systematic Review. J Med Internet Res. 2019 Jul;21(7):e14464. [Internet]. [Pristupljeno05.11.2022.]  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6688437/>.
9. Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-Sha-Qhattal H. Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. Breast Cancer (Auckl). 2015 Sep;9(2):17-34 [Internet]. [Pristupljeno 07.11.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26462242/>.
10. Vidmar A. Nuspojave kod liječenja raka dojke u kliničkoj praksi. Rijeka: Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija; 2021. [Internet]. [Pristupljeno 07.11.2022.]

Dostupno na: <https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:184:038288>.

11. Radić M, Belac-Lovasić I, Redžović A, Pavlović S, Dobrila-Dintinjana R. Nuspojave sistemskog liječenja karcinoma. *Medicina Fluminensis* 2015;51(3):332-9. [Internet]. [pristupljeno 11.11.2022.]. Dostupno na: <https://hrcak.srce.hr/144018>.
12. Society for Medical Oncology E. ESMO serija vodiča za bolesnike temeljeno na Smjernicama za kliničku praksu.
13. Hećimović I. Oralne nuspojave kao posljedica liječenja karcinoma dojke. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet; 2016. [Internet]. [Pristupljeno 11.11.2022.]. Dostupno na: <https://zir.nsk.hr/islandora/>.
14. Kučan N. Poteškoće i komplikacije kod liječenja kemoterapijom; 2020.
15. Maihöfner C, Diel I, Tesch H, Quandt T, Baron R. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy (CIPN): current therapies and topical treatment option with high-concentration capsaicin. *Support Care Cancer*. 2021;29(8):4223-38. [Internet]. [Pristupljeno 10.12.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33624117/>.
16. Ćuk Ž. Toksične polineuropatije. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2014. [Internet]. [Pristupljeno 03.12.2022.]. Dostupno na: <https://repozitorij.mef.unizg.hr>.
17. Bilić E, Žagar M. ur. Novosti u dijagnostici i liječenju polineuropatija. Zagreb : Medicinska naklada;2013.
18. Colvin LA. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy: where are we now?. *Pain*. 2019;160 Suppl 1(Suppl 1):S1-10 [Internet]. [Pristupljeno 13.12.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31008843/>.
19. Engvall K, Gréen H, Fredrikson M, Lagerlund M, Lewin F, Åvall-Lundqvist E. Impact of persistent peripheral neuropathy on health-related quality of life among early-stage breast cancer survivors: a population-based cross-sectional study. *Breast Cancer Res Treat*. 2022;195(3):379-91[Internet]. [Pristupljeno 13.12.2022.] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC9464756/>.
20. Novak M, Miličević J, Bišof V. Impact of Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy on the Quality of Life in Cancer Patients. *Acta clinica Croatica*;2022 61(1):52-61. [Internet]. [pristupljeno 28.12.2022.] <https://doi.org/10.20471/acc.2022.61.01.07>
21. Chen CS, Kim J, Garg N i sur. Chemotherapy-Induced Peripheral Neuropathy Detection via a Smartphone App: Cross-sectional Pilot Study. *JMIR Mhealth Uhealth*. 2021 Jul;9(7):e27502. [Internet]. [Pristupljeno 28.12.2022.] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36260403/>.

22. Johnsson A, Demmelmaier I, Sjövall K, Wagner P, Olsson H, Tornberg ÅB. A single exercise session improves side-effects of chemotherapy in women with breast cancer: an observational study. *BMC Cancer*. 2019 Nov;19(1):1073. [Internet]. [Pristupljeno 28.12.2022.]  
Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6842202/>.

## 10. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci

Ime i prezime: Nikolina Šeb

E-mail: nina.seb.22@gmail.com

Datum rođenja: 16.12.1993.

### Školovanje

2020. – danas - Medicinski fakultet u Zagrebu, smjer: Diplomski studij sestrinstva

2013.– 2016.– Zdravstveno veleučilište Zagreb, smjer: Prijediplomski studij sestrinstva

2008. – 2012.- Škola za medicinske sestre Mlinarska, smjer: Medicinska sestra/tehničar općeg smjera

### Radno mjesto

Prosinac 2016. – danas KBC Zagreb, Klinika za onkologiju, Dnevna onkološka bolnica – prvostupnica sestrinstva

2012-2013.- Obavezni pripravnički staž- Klinička bolnica „Sveti duh“

### Aktivnosti u profesiji

Od prosinca 2016. godine zaposlena u Kliničkom bolničkom centru Zagreb na Klinici za onkologiju.

Vršitelj dužnosti glavne sestre Dnevne bolnice u razdoblju od ožujka 2019. - siječnja 2021. godine.

Članica Hrvatskog onkološkog društva.



## 11. PRILOZI

### Prilog 1 – Dopusnica Etičkog povjerenstva KBC Zagreb

**KLINIČKI BOLNIČKI CENTAR ZAGREB**  
**Etičko Povjerenstvo**  
**ZAGREB – Kišpatićeva 12**

Klasa: 8.1-22/62-2  
Broj: 02/013 AG

Zagreb, 14. ožujka 2022. godine

**Nikolina Šeb, bacc. med. techn.**  
**Klinika za onkologiju**

**Predmet: Suglasnost za provođenje istraživanja**

Na 210. redovnoj sjednici Etičkog povjerenstva KBC-a Zagreb održanoj 14. ožujka 2022. godine razmotrena je Vaša zamolba za provođenje istraživanja pod nazivom: „Utjecaj fizičke aktivnosti mjerene pedometrom na pojavnost neuropatije uzrokovane kemoterapijom u bolesnica s rakom dojke“ u svrhu izrade diplomskog rada pod mentorstvom prof. dr. sc. Natalije Dedić Plavetić.

Istraživanje će se provesti u Klinici za onkologiju Kliničkog bolničkog centra Zagreb.

Etičko je povjerenstvo suglasno s provođenjem navedenog istraživanja, s obzirom da se isto ne kosi s etičkim načelima.

**Predsjednik Etičkog povjerenstva**

**Prof. dr. sc. Darko Marčinko**

136698



Dostaviti:

1. Nikolina Šeb, bacc. med. techn.,  
Klinika za onkologiju,
2. Arhiva



**Nikolina Šeb**

**DIPLOMSKI RAD**

**2023.**

