

# Kronična limfocitna leukemija - laboratorijska dijagnostika

---

**Krt, Valnea**

**Undergraduate thesis / Završni rad**

**2021**

*Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj:* **University of Pula / Sveučilište Jurja Dobrile u Puli**

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:137:197652>

*Rights / Prava:* [In copyright](#)

*Download date / Datum preuzimanja:* **2022-01-19**



*Repository / Repozitorij:*

[Digital Repository Juraj Dobrila University of Pula](#)



SVEUČILIŠTE JURJA DOBRILE U PULI  
MEDICINSKI FAKULTET U PULI  
Preddiplomski stručni studij Sestrinstvo

**VALNEA KRT**

**KRONIČNA LIMFOCITNA LEUKEMIJA-LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

Završni rad

Pula, rujan 2021.

SVEUČILIŠTE JURJA DOBRILE U PULI  
MEDICINSKI FAKULTET U PULI  
Preddiplomski stručni studij Sestrinstvo

**VALNEA KRT**

**KRONIČNA LIMFOCITNA LEUKEMIJA-LABORATORIJSKA DIJAGNOSTIKA**

Završni rad

**JMBAG:** 0303086419, **izvanredni student**

**Studijski smjer:** Preddiplomski stručni studij Sestrinstvo

**Kolegij:** Osnove medicinske kemije i biokemije

**Znanstveno područje:** Biomedicina i zdravstvo

**Znanstveno polje:** Kliničke medicinske znanosti

**Znanstvena grana:** Sestrinstvo

**Mentor:** doc. dr. sc. Lorena Honović

Pula, rujan 2021.



## IZJAVA O AKADEMSKOJ ČESTITOSTI

Ja, dolje potpisani Valnea Krt, kandidat za prvostupnika ovime izjavljujem da je ovaj Završni rad *Kronična limfocitna leukemija-laboratorijska dijagnostika* rezultat isključivo mogega vlastitog rada, da se temelji na mojim istraživanjima te da se oslanja na objavljenu literaturu kao što to pokazuju korištene bilješke i bibliografija. Izjavljujem da niti jedan dio Završnog rada nije napisan na nedozvoljen način, odnosno da je prepisan iz kojega necitiranog rada, te da ikoji dio rada krši bilo čija autorska prava. Izjavljujem, također, da nijedan dio rada nije iskorišten za koji drugi rad pri bilo kojoj drugoj visokoškolskoj, znanstvenoj ili radnoj ustanovi.

U Puli, 15.09.2021.godine.

Student

---



**IZJAVA**  
o korištenju autorskog djela

Ja, Valnea Krt dajem odobrenje Sveučilištu Jurja Dobrile u Puli, kao nositelju prava iskorištavanja, da moj završni rad pod nazivom *Kronična limfocitna leukemija-laboratorijska dijagnostika* koristi tako da gore navedeno autorsko djelo, kao cjeloviti tekst trajno objavi u javnoj internetskoj bazi Sveučilišne knjižnice Sveučilišta Jurja Dobrile u Puli te kopira u javnu internetsku bazu završnih radova Nacionalne i sveučilišne knjižnice (stavljanje na raspolaganje javnosti), sve u skladu sa Zakonom o autorskom pravu i drugim srodnim pravima i dobrom akademskom praksom, a radi promicanja otvorenoga, slobodnoga pristupa znanstvenim informacijama.

Za korištenje autorskog djela na gore navedeni način ne potražujem naknadu.

U Puli, 15.09.2021. godine.

Student

---

## ZAHVALA

Zahvaljujem se svojoj mentorici doc. dr. sc. Loreni Honović na stručnom usmjerenju i savjetima tijekom pisanja ovog završnog rada. Hvala na strpljenju i trudu koji ste izdvojili za mene.

Zahvaljujem se svojim kolegicama i nadređenoj Marini Dembić što su mi izlazili u susret maksimalno tijekom školovanja, prilikom usklađivanja studentskih i poslovnih obaveza posljednje tri godine.

Veliko hvala mojoj obitelji i Alenu koji su me nesebično podržavali tijekom školovanja, bez njih ne bih došla do cilja.

## SADRŽAJ

<b>1. UVOD</b> .....	1
1.1. Maligne bolesti krvi.....	3
1.2. Leukemije.....	4
1.3. Akutne leukemije.....	5
1.3.1. Etiologija.....	5
1.3.2. Epidemiologija.....	6
1.4. Kronične leukemije.....	6
1.4.1. Kronična mijeloična leukemija.....	6
1.5. Kronična limfocitna leukemija/limfom malih stanica.....	7
1.5.1. Epidemiologija.....	8
1.5.2. Etiologija.....	9
1.5.3. Klinička slika.....	9
1.5.4. Dijagnostika.....	10
1.5.5. Laboratorijski nalazi i hematološke pretrage.....	10
1.5.6. Koštana srž.....	11
1.5.7. Limfoidno tkivo.....	13
1.5.8. Imunofenotipizacija.....	13
1.5.9. Klasifikacija.....	13
1.6.0. Liječenje.....	15
1.6.1. Prognoza.....	16
1.7. Uloga medicinske sestre u liječenju pacijenata s KLL.....	16
1.7.1. Uzimanje uzoraka periferne krvi za laboratorijske pretrage.....	21
1.8. Laboratorijska dijagnostika.....	21
<b>2. CILJ RADA</b> .....	23

<b>3. PRIKAZ SLUČAJA</b> .....	23
<b>4. ZAKLJUČAK</b> .....	30
<b>6. POPIS SLIKA</b> .....	35
<b>7. POPIS TABLICA</b> .....	35
<b>8. SAŽETAK</b> .....	36
<b>9. SUMMARY</b> .....	37
<b>POPIS KRATICA</b> .....	38



## 1. UVOD

Krv je tekući organ koji neprestano cirkulira tijelom i opskrbljuje ga kisikom, hranjivim tvarima i otpadom. U krvi se nalaze brojne stanice i proteini koji je čine gušćom. Čak polovica volumena krvi sastoji se od tri najvažnije vrste stanica. Crvene krvne stanice ili eritrociti koji opskrbljuju organizam kisikom, bijele krvne stanice ili leukociti koje su obrambene stanice koje se bore protiv infekcije i trombociti čija je zadaća sprječavanje krvarenja (Hoffman, 2021). U skupinu bijelih krvnih stanica spadaju i limfociti, kao jedna od važnijih imunoloških stanica u tijelu. Imunološki sustav je kompleksna i složena mreža stanica u tijelu koje zajedno sudjeluje u obrani organizma od stranih tvari kao što su bakterije, virusi, stanice raka koje mogu ugroziti njegovo funkcioniranje (Biggers, 2020). Krvne stanice potječu od matičnih stanica koštane srži, u primarnim limfopoeznim organima, timusu i koštanoj srži u kojoj sazrijevaju u zrele imunokompetentne stanice. Dnevno otprilike sazre  $10^7$  limfocita. Odrasla osoba u prosjeku ima  $10^{12}$  imunskih stanica (Labar i sur., 2007).

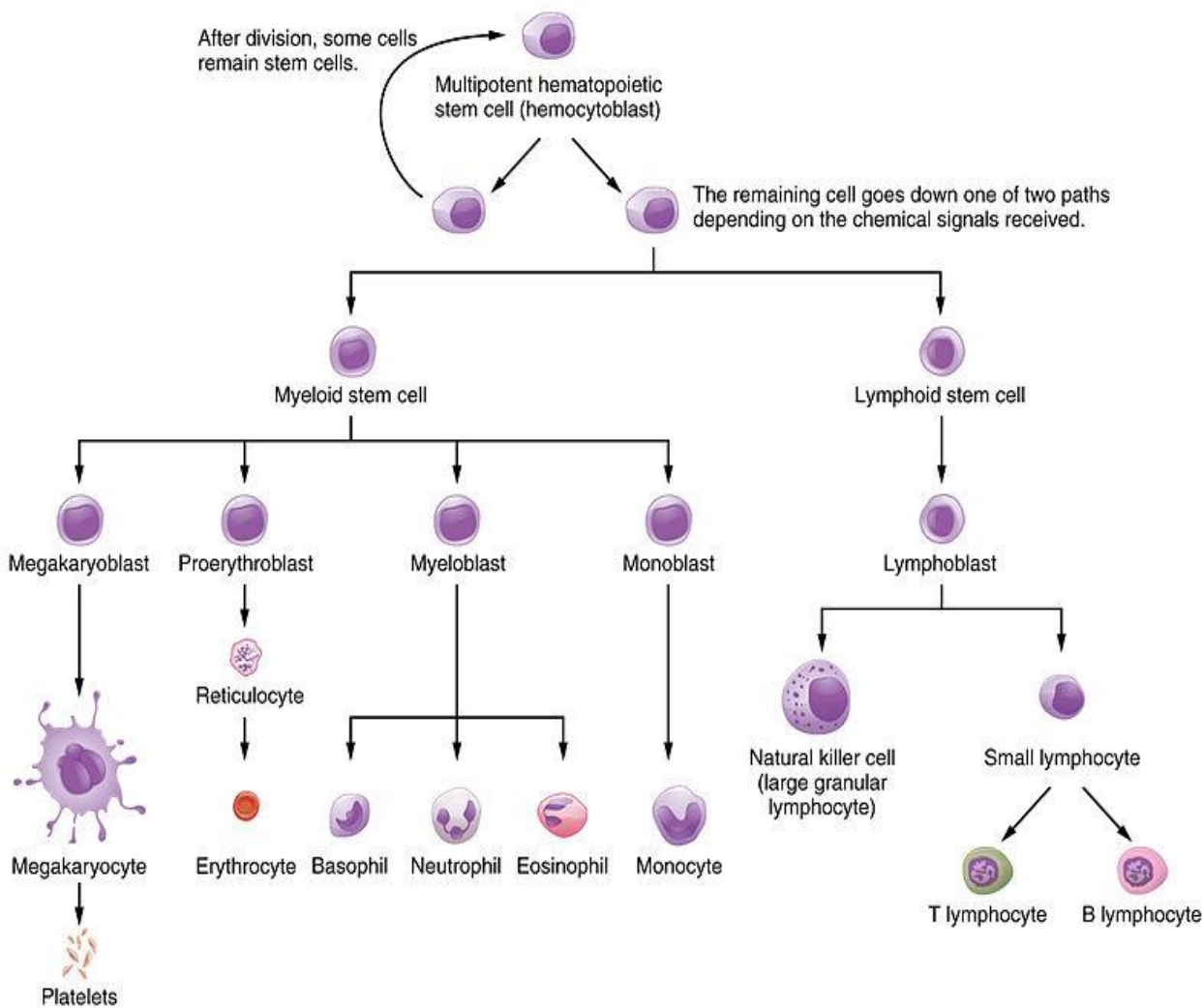
Limfocite dijelimo u dvije kategorije: B limfociti i T limfociti ili B stanice i T stanice. Obje vrste potječu iz matičnih stanica u koštanoj srži. Dio stanica putuje do timusa i postaju T stanice, drugi dio ostaje u koštanoj srži i postaju B stanice. B stanice su zadužene za stvaranje antitijela, proteina koji proizvode imunološki sustav za borbu protiv stranih tvari poznatih kao antigeni. T stanice imaju zadatak pomoći tijekom imunološkog odgovora, odnosno uništiti ili ubiti stanice raka i kontrolirati imunološki odgovor na strane tvari. Treća vrsta limfocita, NK ili natural killer („prirodan ubojica“) specijalizirane su stanice za ubijanje stanica raka ili stanica zaraženih virusom (Biggers, 2020).

U periferne limfne organe spadaju limfni čvorovi, limfatični prsten ždrijela, krajnici, limfatično tkivo želuca, crijeva i slezena (Premužić-Lampić, 2000). Tijekom fetalnog života u primarne limfopoezne organe se ubrajaju i žumanjčana vrećica, jetra i slezena, dok u sekundarna limfopoezna tkiva limfni čvorovi, slezena i limfoidna tkiva sluznica i kože (Labar i sur., 2007). U perifernim limfnim organima limfociti B i T sazrijevaju, proliferiraju i diferenciraju. Limfni čvorovi su inkapsulirane nakupine akcesornih stanica i limfocita: folikularnih dentričnih stanica, integriranih APC- stanica

(antigen presenting cells) i makrofaga. Raspoređeni su po cijelom tijelu na mnogim mjestima i međusobno su povezani, čine mrežu limfnih žila i različitih su veličina. Njihova je funkcija dvostruka, mehanička filtracija koja zaustavlja strane antigene i zloćudne stanice i imunološka funkcija koja se događa nakon susreta s antigenima. Slezena je podijeljena u tri zone, funkcionalno i anatomski: bijela pulpa koja je imunološki centar, crvena pulpa koja filtrira krv i graničnu zonu između crvene i bijele pulpe koja je respiracijski centar (Premužić-Lampić, 2000).

## 1.1. Maligne bolesti krvi

Karcinomi krvi koji se još nazivaju i hematološki, svoj razvoj počinju u koštanoj srži gdje se proizvodi krv. Karcinom krvi nastaje kada abnormalne krvne stanice počinju rasti izvan kontrole, sprječavajući funkciju normalnih krvnih stanica (Markman, 2021). Razvojni oblici normalnih krvnih stanica, hematopoeza, prikazani su slikom 1.



Slika 1 Hematopoeza krvnih stanica

(izvor: <https://hr.weblogographic.com/difference-between-stem-cells>)

Zloćudnim bolestima limfocitnog sustava pripadaju: leukemije, akutne limfoblastične i kronične limfocitne, zloćudni limfomi u koje spadaju: Hodgkinov i ne-Hodgkinov i bolesti stanica koje luče imunoglobuline, multipli mijelom, Waldenstromova makroglobulinemija i bolesti teških lanaca (Premužić-Lampić, 2000).

Leukemija je zloćudna bolest koštane srži. Očituje se nakupinama određenih krvnih stanica koje čine tumorsku masu. Do leukemije dolazi kada tijelo stvara previše abnormalnih bijelih krvnih stanica i time ometa sposobnost koštane srži da proizvodi crvena krvna zrnca i trombocite. Ne-Hodgkinov limfom je zloćudan. Razvija se u limfnom sustavu iz limfocita, vrste bijelih krvnih stanica čija je zadaća pomoći tijelu u borbi protiv infekcija. Hodgkinov limfom je također zloćudna bolest i također se razvija u limfnom sustavu iz limfocita (Markman, 2021). Hodgkinov limfom karakterizira prisutnost abnormalnog limfocita zvanog Reed-Sternberg stanica koji pod mikroskopom imaju osobit izgled. Mijelom je rak plazma stanica, skupine bijelih krvnih zrnca koja proizvode antitijela za borbu protiv infekcija i bolesti. Promijenjene stanice sprječavaju da se antitijela normalno proizvode, te tako oslabljuju imunološki sustav koji postaje osjetljiv na infekcije (American society of hematology, 2021).

## 1.2. Leukemije

Postoji nekoliko vrsta leukemija a sve započinju s problemima u stvaranju krvnih stanica. Ljudsko tijelo proizvodi milijune krvnih stanica svakodnevno, većina ovih krvnih stanica razvija se u koštanoj srži, spužvastoj unutrašnjosti kosti koja sadrži nezrele matične stanice. Leukemija se javlja kada DNK (genetske upute koje kontroliraju staničnu aktivnost) matičnih stanica mutira u određenom trenutku razvoja. Stanica postaje abnormalna i nekontrolirano se umnožava. Te stanice raka ne odrađuju svoj posao dobro te istiskuju zdrave stanice u koštanoj srži i u krvotoku. Zbog toga je pacijent sklon infekciji, s povećanim rizikom od krvarenja, slab, a ponekad i bez daha (Kantarjian, 2020). Zloćudna preobrazba stanica može nastupiti u svim fazama limfocitne ontogeneze, tako se prekidaju diferencijacija i sazrijevanje, te se proliferacija tog stupnja razvoja nastavlja (Premužić-Lampić, 2000). Stanice leukemije brzo se

dijele i nakupljaju u koštanoj srži. To je zamjena normalnih hematopoetskih stanica leukemijskim stanicama što u konačnici rezultira znakovima i simptomima bolesti. Posljedice takvog zatajenja koštane srži mogu utjecati na sve tri glavne stanice loze i uzrokuju anemiju, krvarenje i infekcije. Općenito, leukemije se dijele na akutne i kronične oblike. Unutar svake grupe, daljnja podjela na limfogene i mijelogene oblike. Nedavni napredak u molekularnoj biologiji, genetici i imunologiji zahvalan je za detaljnije podjele (Pejović i Petere, 2002).

Leukemija se može klasificirati kao akutna ili kronična a na temelju brzine progresije bolesti i prevladavajućeg tipa stanica, leukemijska ili limfna. Moguće je okarakterizirati leukemiju na temelju toga je li broj leukocita promijenjen (leukemijski ili aleukemijski). Aleukemijski oblik, tj. bez abnormalnih leukocita u krvi, javlja se samo u akutnom, a ne u kroničnom obliku (Schlichte i sur., 2020).

### 1.3. Akutne leukemije

Akutne leukemije su skupina bolesti nastale leukemijskim preobražajem od hematopoeznih matičnih stanica. Nasljednik preobražene stanice zadržavaju sposobnost proliferacije ali gube sposobnost diferencijacije (Premužić-Lampić, 2000).

#### 1.3.1. Etiologija

Za većinu pacijenata s akutnom leukemijom, uzrok bolesti je nepoznat. Eksperimentalne studije na životinjama i klinički podaci na ljudima pokazuju da je razvoj leukemije i drugih neoplastičnih bolesti rezultat interakcije brojnih uzročnika, domaćina i čimbenika okoliša. Razvoj leukemije ovisi o interakciji takvih agenasa kao što su mutagene kemikalije, ionizirajuće zračenje, virusi i drugi s osjetljivim domaćinom (Petrakis, 1964). Uzroci akutne mijeloične leukemije (AML) također su često nejasni. Poznati čimbenici rizika su ionizirajuća zračenja i izloženost benzenu. AML je akutni oblik leukemije u odraslih, koji pogađa osobito one u šestom desetljeću života i starije. Kao i ostale leukemije, ovu bolest karakteriziraju simptomi zatajenja koštane srži. Mutirana stanica je mijeloična matična stanica ili mijeloična blastna stanica, oba

prekursora monocita i granulocita. Rijetka, ali tipična manifestacija AML -a je hiperplazija gingive (Schlichte i sur., 2020).

### 1.3.2. Epidemiologija

Učestalost AML-e je 2,5 na 100.000 osoba; za akutne limfocitne leukemije (ALL) incidencija je 1,3 na 100.000. U obje vrste kao oboljeli prevladavaju muškarci a učestalost pokazuje sličnosti u cijelom svijetu. Učestalosti specifične za dob značajno se razlikuju između ALL-a i AML-a. ALL je najčešći tip leukemije u djece, koji pokazuje najveću učestalost u dobi od 2–5 godina (u oko 80% slučajeva), pa je srednja dob starosti kod postavljanja dijagnoze 10 godina. AML ima srednju dob 65 godina i rijetka je u pacijenta mlađih od 40 godina (Pejović i Petere, 2002). Varijanta ALL može se pojaviti i u starijih osoba. Uzrok je obično nejasan, međutim, poznato je da dodatni genetski sindromi, poput trisomije 21, te kemijski i toksini iz okoliša povećavaju rizik (Schlichte i sur., 2020).

### 1.4. Kronične leukemije

Kronične leukemije uključuju širok spektar poremećaja. Dok su neki prepoznati više od stoljeća, drugi su prepoznati samo kao zasebni klinički entiteti tek u protekla dva desetljeća. Njihove kliničke manifestacije i pristupi liječenju jednako su raznoliki. Značajan napredak nedavno su napravljeni u razumijevanju biologije ovih poremećaja (Morrison, 1994).

#### 1.4.1. Kronična mijeloična leukemija

Kronična mijeloična leukemija (KML) je kronična mijeloproliferativna bolest koju karakterizira zloćudna klonalna preobrazba na razini krvotvorne matične stanice (Labar i sur., 2007). Mehanizam bolesti uključuje degeneraciju krvotvornih matičnih stanica, što rezultira povećanjem granulocita. KML karakterizira prisutnost Philadelphia kromosoma, koji potječe iz dugog kraka (q) kromosoma 9 i 22

recipročnom translokacijom. KML je podijeljena u tri faze. U stabilnoj fazi nema nikakvih ili vrlo malo simptoma te se mogu pojaviti leukocitoza i splenomegalija. U kasnijoj fazi ubrzanja javljaju se simptomi, poput groznice, noćnog znojenja i gubitka težine, a otkriveno je i više od 10% blasta. U trećoj fazi dolazi do blastne krize koja je slična akutnoj leukemiji. Do pojave terapije antitijelima, jedini lijek za KML bila je transplantacija matičnih stanica (Schlichte i sur., 2020).

### 1.5. Kronična limfocitna leukemija/limfom malih stanica

Kronična limfocitna leukemija (KLL) i limfom malih stanica (SLL) su karcinomi koji utječu na limfocite. KLL i SLL su u osnovi ista bolest, s jedinom razlikom u mjestu gdje se rak primarno javlja. Kada se većina stanica raka nalazi u krvotoku i koštanoj srži, bolest se naziva KLL bez obzira na to što su često zahvaćeni limfni čvorovi i slezena. Kada se stanice raka nalaze uglavnom u limfnim čvorovima, bolest se naziva SLL (Smith, 2021).

Za bolest je specifična infiltracija organa malim, naizgled zrelim limfocitima koji izražavaju biljege B-stanica: CD19, CD20, CD79a i CD5 i CD23.

Definicija KLL uključuje infiltraciju koštane srži koja ima >30% limfocita, broj limfocita u krvi >  $5 \times 10^9 / L$ , te svaki nalaz stanica sličnog imunofenotipa u krvi upućuje na ranu fazu KLL-a (Labar i sur., 2007). KLL su klonske limfoproliferacijske bolesti koje nastaju leukemijskom preobrazbom limfoidne stanice za stanični red B ili T (Premužić-Lampić, 2000). Da bi se bolest definirala i razvrstala koristi se kombinacija kliničkih, hematoloških, morfoloških i imunoloških pretraga. Klinički i hematološki nalazi određuju tip distribucije tumorske mase. Za postavljanje dijagnoze u perifernoj krvi mora biti najmanje  $5 \times 10^9 / L$  limfoidnih stanica trajno prisutno uz najmanje 40% infiltracije srži limfoidnim stanicama, neovisno o tome je su li limfoidni organi infiltrirani ili ne (Vrhovac i sur., 1991).

Morfološki se KLL dijele na: kroničnu limfocitnu leukemiju podrijetla B ili T stanica, prolimfocitnu leukemiju ili PL podrijetla B ili T i triholeukemiju ili TL, leukemiju vlastitih stanica podrijetla B. B- podrijetlo je značajno učestalije od T-podrijetla i čini ukupno 90% (Premužić-Lampić, 2000). Imunološka klasifikacija je danas nužna u kliničkoj

praksi jer omogućuje razlikovanje T-limfocitnih od B-limfocitnih neoplazmi. Neoplazme ova dva sustava razlikuju se po etiologiji, patogenezi i kliničkoj slici, klasifikacije nisu dovoljno specifične bez učinjene imunofenotipizacije. B-KLL je najčešća vrsta leukemije odraslih osoba i čini 20-30% svih leukemija. To je klonska imunoproliferativna bolest koja je karakterizirana B-limfocitnom infiltracijom koštane srži i periferne krvi, te promjenjivom infiltracijom limfnih čvorova, slezene i drugih organa (Vrhovac i sur., 1991).

### 1.5.1. Epidemiologija

Kronična limfocitna leukemija (KLL) najčešći je oblik leukemije u zapadnom svijetu i pogađa uglavnom starije osobe, no oko trećine pacijenata ima manje od 60 godina u trenutku postavljanja dijagnoze (Byrd i sur., 2004). Incidencija bolesti je različita u dijelovima svijeta. Medijan dobi pri postavljanju dijagnoze se vremenom i napretkom medicine mijenjao. 1991. medijan dobi kod dijagnoze bio je viši od 60 godina (Vrhovac i sur., 1991). Literaturni podatci 2000.godine bilježe srednju dob pri postavljanju dijagnoze 55 godina (Premužić-Lampić, 2000) dok već 2019. godine medijan dobi iznosi 71 godinu (Hallek, 2019).

KLL je najčešća leukemija bijele rase, u žutoj rasi je rijetka, dok je u crnaca učestalost između navedene dvije rase (Labar i sur., 2007). T-KLL je češća u istočnim nego zapadnim zemljama (Vrhovac i sur., 1991). Razlika je u učestalosti između spolova pa omjer muškaraca prema ženama iznosi 2:1 (Premužić-Lampić, 2000). S incidencijom od 4,1/100 000 stanovnika u Sjedinjenim Državama KLL najčešći je tip leukemije u toj zapadnoj zemlji (Hallek, 2019).

U posljednjih 20 godina, broj slučajeva KLL –a prezentirane u asimptomatskim fazama udvostručilo se s 30% na 60%, vjerojatno zbog sve većeg broja krvnih pretraga provedenih iz drugih medicinskih ili kirurških razloga (Kalil i sur., 1999).



### 1.5.2. Etiologija

Mnogobrojni literaturni navodi (Vrhovac i sur., 1991, Labar i sur., 2007, Premužić-Lampić, 2000) potvrđuju kako uzrok bolesti nije poznat. Neki upućuju na utjecaj genetske komponente, poput povećane prevalencije KLL-a među bližom rodbinom kao i povećanu učestalost autoimunih poremećaja u bliskih obiteljskih članova. Čimbenici okoliša poput ionizirajućeg zračenja, kemikalija (benzen i otapala iz gumene industrije) i lijekova nisu pokazali direktnu vezu s nastankom bolesti (Kalil i sur., 1999)

### 1.5.3. Klinička slika

U velikom broju slučajeva bolest se slučajno otkrije pri pregledu bolesnika zbog drugih bolesti, npr. rutinski pregled krvi, povećan limfni čvor ili slezena. Pojava simptoma može upućivati i na opće simptome: slabost, zamaranje, noćno znojenje, povišena tjelesna temperatura bez infekcije i njenih znakova, mršavljenje. Takvi bolesnici obično imaju i povećanu sklonost infekciji. Za bolest je tipična prenaplašena reakcija pri ubodu kukca (Premužić-Lampić, 2000). Klinička slika se tijekom vremena mijenja i dobro prati ostala obilježja tijeka bolesti. Simptomi KLL prikazani su u tablici 1. a bilježe se kao blagi, umjereni i teški (Ray i sur., 1975).

Tablica 1 Simptomi KLL

BLAGI SIMPTOMI	UMJERENI SIMPTOMI	TEŠKI SIMPTOMI
slabost	gubitak težine	otežano disanje
	groznica	lagane modrice
	noćno znojenje	ponavljajuće infekcije
	pritisak iz velikih čvorova, jetre ili slezene	krvarenje

(Izvor: <https://ashpublications.org/blood/article/46/2/219/160213/Clinical-staging-of-chronic-lymphocytic-leukemia>)

Susret bolesnika i liječnika obično započne zbog ijatrotropnih simptoma (simptoma koje je pacijent opazio) ili slučajnog fizikalnog ili laboratorijskog nalaza. Pacijent opaža nekarakteristični simptome poput, umora, gubitka energije, bljedila, malaksalosti. Neki od bolesnika primijete porast perifernog limfnog čvora ili nadutost u trbuhu izazvanu povećanjem slezene (Vrhovac i sur., 2007).

U 40% - 60% pacijenata s KLL-om, bolest je dijagnosticirana u odsutnosti simptoma povezanih s bolešću, ali s vrlo visokim brojem cirkulirajućih limfocita  $> 100 \times 10^9/L$ . Često prisutnost limfadenopatije ili abnormalni krvni tlak izmjereni tijekom rutinskog liječničkog pregleda jedini su razlog za razmatranje dijagnoze. Preostali postotak pacijenata mogu se javiti sa slabošću, umorom, noćnim znojenjem, groznicom i mogu biti s ili bez infekcija ili autoimunih bolesti. Fizikalnim pregledom općenito se otkriva bezbolna i pokretna limfadenopatija, splenomegalija ili hepatomegalija. Metaboličke abnormalnosti (npr. hiperuricemija) ili mehanički poremećaji (npr. opstrukcija dišnih putova) povezani s teretom tumora, također mogu biti prisutni. Bilo koji dio tijela, uključujući kožu i meninge mogu biti infiltrirane KLL stanicama međutim takvi su nalazi neuobičajeni. Manifestacije zahvaćenosti koštane srži, osobito značajne anemija ili trombocitopenija, zabilježene su pri prezentaciji u 15% KLL pacijenata. Prisutan je pozitivan izravni antiglobulinski (indirektni Coombsov) test u oko 20% pacijenata pri postavljanju dijagnoze, ali nije uobičajeno povezan s hemolitičkom anemijom (Rai i sur., 2016).

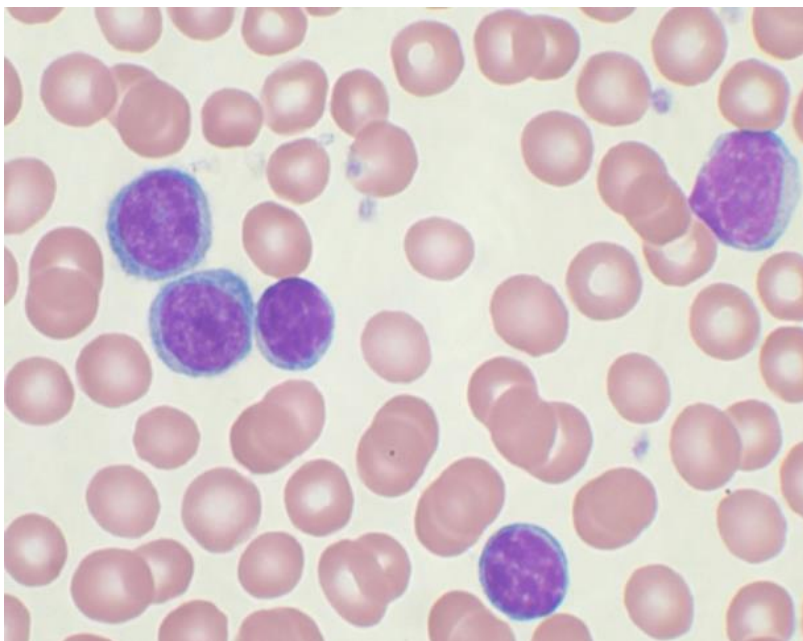
#### 1.5.4. Dijagnostika

Dijagnostika KLL-a ne stvara teškoće. U značajnoj broju bolesnika dijagnoza se može postaviti nakon jednostavnog pregleda periferne krvi, a osobito je važno uzeti detaljnu anamnezu bolesnika (Vrhovac i sur., 1991).

#### 1.5.5. Laboratorijski nalazi i hematološke pretrage

Laboratorijski kriterij za dijagnozu su: povećani broj limfocita (limfocitoza) u koštanoj srži (slika 2) s više od 30% stanica s jezgrom i limfocitoza u perifernoj krvi od 5 do 15

$\times 10^9/L$ . Krvna slika može pokazivati normalni broj eritrocita ili čak smanjen (u čak 30% bolesnika), normalan ili povišen broj retikulocita. Broj leukocita je umjeren do povećan, može dosegnuti  $> 500 \times 10^9/L$  a u diferencijalnom pregledu prevladavaju limfociti. Neutrofili mogu biti smanjeni, normalni ili povećani. Trombociti su u početku normalni. U razmazu periferne krvi, mikroskopska je slika monotona i većinom se nalaze mali, naizgled zreli limfociti. Može se naći i do 10% varijantnih limfocita i 5% blasta. U razmazu se vrlo često otkriva prisutnost Gumprechtovih sjena, koje su nastale prilikom razmazivanja krvi zbog krhkosti a značajno pomažu dijagnostici KLL (slika 2) (Premužić-Lampić, 2000).



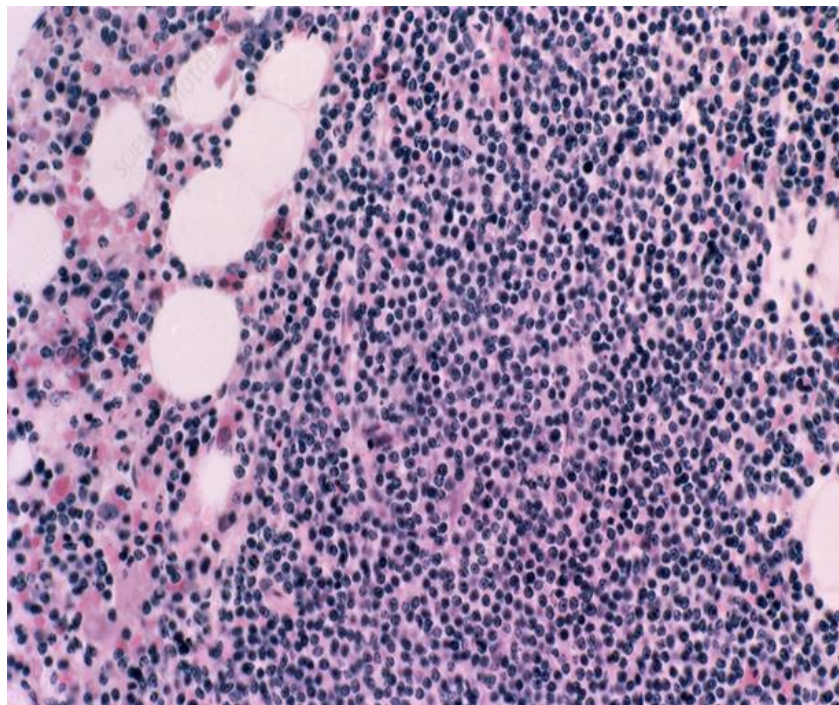
Slika 2 prikaz razmaza periferne krvi u KLL

(izvor: <https://www.lecturio.com/magazine/chronic-lymphocytic-leukemia/>)

#### 1.5.6. Koštana srž

Pregled koštane srži je koristan postupak u dijagnozi hematoloških bolesti i stanja. Konačna dijagnoza bolesti se ne može postaviti na temelju patohistološkog nalaza te svakako mora biti upotpunjena kliničkom slikom, laboratorijskim nalazima, citološkim

pregledom periferne krvi, aspiracijskom citološkom punkcijom, i novijim metodama molekularne dijagnostike (Labar i sur., 2021). U aspiratu koštane srži staničnost je normalna ili čak povišena. Postotak malenih limfocita je viši od 30 % pa i 90% stanica koje imaju jezgru. Varijantni limfociti su prisutni u manjem postotku. Histološki nalaz koje je učinjen u ranijoj fazi bolesti pokazuje da je građa koštane srži održana, dok je infiltracija limfocitima intersticijska i nodularna (Premužić-Lampić, 2000). Citološki i histološki pregledi koštane srži nisu potrebni za postavljanje dijagnoze. Međutim histološkim pregledom koštane srži može se procijeniti opseg i uzorak (difuzno, nedifuzno) infiltracije srži KLL-om i razjasniti etiologija citopenije (npr. leukemijska infiltracija, autoimuna citopenija, aplastična srž). Biopsija srži također je indicirana ako postoji potpuna regresija svih bolesti nakon liječenja. Potpuna remisija KLL-a podrazumijeva da srž ne pokazuje nikakvu očitu infiltraciju KLL-a (Binet i sur., 2006).



Slika 3 prikaz razmaza koštane srži s KLL

(izvor: <https://www.sciencephoto.com/media/254249/view/leukaemia-in-bone-marrow>)

### 1.5.7. Limfoidno tkivo

U njemu se nalaze infiltrati stanica leukemije koji su zamijenili strukturu limfoidnog tkiva. Punkcija limfnog čvora nije potreba za postavljanje dijagnoze KLL-a, ali može pomoći u predviđanju prognoze ili procjeni opterećenja tumora (Hallek i sur., 2008).

### 1.5.8. Imunofenotipizacija

Za ranu dijagnozu KLL služi nalaz CD5 pozitivne limfocitne subpopulacije u perifernoj krvi (Premužić-Lampiće, 2000). Metoda imunofenotipizacije dokazuje pripadnost hematopoetskih stanica nekoj od staničnih linija. Otkriva prisutnost ili odsutnost pojedinih antigena razlikujući maligno promijenjene stanice od normalnih. Potvrda imunofenotipizacije klinički utvrđene dijagnoze B-KLL provodi se metodom protočne citometrije a podrazumijeva potvrdu visoko izraženog biljega CD5 na B-limfocitima, uz monoklonalan izražaj lakih lanaca imunoglobulina i snažnu pozitivnost CD23, aktivacijskog biljega B-limfocita (Kardum i sur., 1999).

### 1.5.9. Klasifikacija

Najraniji sustavi stratifikacije rizika od KLL-a oslanjaju se na mjerenje najvećeg broja bolesti pri početnoj dijagnozi. Raijeva klasifikacija izvještava o stupnju sustava koji uključuje limfadenopatiju, splenomegaliju, anemiju i trombocitopeniju kao biljezi progresivne bolesti od nultog do četvrtog stupnja (Abbott, 2006). Rai klasifikacija je lako primjenjiva i pruža efikasnu prognostičku diskriminaciju među određenim skupinama ali ima i nedostatke. Klasifikacija ne omogućuje procjenu progresivnosti bolesti kao ni procjenu terapijskog odgovora (Vrhovac i sur., 1991). Rai klasifikacija se više koristi u Sjedinjenim Američkim državama. Po Binetovoj klasifikaciji za postavljanje KLL se klasificira prema broju zahvaćenih skupina limfoidnog tkiva (vratni limfni čvorovi, limfni čvorovi u preponama, limfni čvorovi ispod pazuha, slezena i jetra) i prema tome ima li pacijent anemiju ili trombocitopeniju. Binetova se klasifikacija više

koristi u Europi (American cancer society, 2018). Rai i Binetova klasifikacija prikazane su slikom 4.

<b>BINET:</b>		
<b>Stadij</b>	<b>Definicija</b>	<b>Rizik</b>
A	Hemoglobin $\geq$ 100 g/L, trombociti $\geq$ 100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L < 3 zahvaćene regije	nizak
B	Hemoglobin $\geq$ 100 g/L, trombociti $\geq$ 100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L $\geq$ 3 zahvaćene regije	srednji
C	Hemoglobin < 100 g/L i/ili trombociti < 100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L	visok
<b>RAI:</b>		
<b>Stadij</b>	<b>Definicija</b>	<b>Rizik</b>
0	Limfocitoza, limfociti u perifernoj krvi > 5 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L	niski
I	Stadij 0 s uvećanim limfnim čvorovima	srednji
II	Stadij 0-I sa splenomegalijom ili hepatomegalijom	srednji
III <sup>ns</sup>	Stadij 0-II i hemoglobin < 110 g/L ili hematokrit < 0.33	visok
IV <sup>o</sup>	Stadij 0-III i trombociti < 100 $\times$ 10 <sup>9</sup> /L	visok

Slika 4 Rai i Binet klasifikacija KLL

(izvor: Hrvatska udruga leukemija i limfomi, Kronična limfocitna leukemija /limfom malih stanica, Priručnik za bolesnike I članove obitelji)

Određivanje ukupne tumorske mase ili TTM predstavlja novu generaciju kliničkih klasifikacija. Tumorska je masa u KLL raspoređena u tri dijela. Nalazi se u koštanoj srži i perifernoj krvi, limfnim čvorovima i slezeni. Kriteriji za procjenu ukupne tumorske mase prikazani su u tablici 2.

Tablica 2 Kriterij za procjenu ukupne tumorske mase

Odjeljak	Predstavnik	Veličina
TM <sub>1</sub> - koštana srž i periferna krv	broj limfocita u perifernoj krvi	$\sqrt{N \text{ ly/nl}}$
TM <sub>2</sub> limfni čvorovi	dijametar najvećeg palpabilnog čvora	cm
TM <sub>3</sub> slezena i jetra	palpabilna slezena od lijevog rebrenog luka	cm

(Izvor: Labar i sur., 2007)

#### 1.6.0. Liječenje

Terapija ima dva različita dijela. Cilj antineoplastične terapije je da u potpunosti otkloni tumor i omogući tkivima normalnu funkciju i oporavak. Terapija se dijeli na uvodnu i terapiju održavanja. Uvodna terapija ima za cilj postići što veće smanjenje tumora, a terapija održavanja sprječavanje relapsa. Potporna terapija suzbija komplikacije kao što su hematološke, metaboličke i imunološke (Vrhovac i sur., 1991). Liječenje ne započinje u ranim i stabilnim stadijima. Indikacije za početak liječenja su: broj limfocita koji je udvostručen u < 6 mjeseci, povećani limfni čvorovi ili slezene za >50% u 6 mjeseci, povišena tjelesna temperatura, umor, noćno znojenje, razvoj anemije i trombocitopenije (Premužić-Lampić, 2000). Izbor liječenja prve linije ovisi o čimbenicima rizika pacijenta. Mlađi pacijenti ili oni s većim stadijem bolesti i s nepovoljnim prognostičkim čimbenicima imaju agresivniji kombinirani režim liječenja. Razmatranje alogenske transplantacije u ranom tijeku bolesti jedina je potencijalno ljekovita terapija. Stariji pacijenti i oni bez identificirane molekule imaju manju vjerojatnost da će zahtijevati nepovoljne prognostičke značajke liječenja. Kad je u ovih bolesnika indicirano liječenje, ciljevi terapije usredotočeni su na smanjenje simptoma uz izbjegavanje prekomjernog rizika od toksičnosti povezane s liječenjem (Abbott, 2006).

### 1.6.1. Prognoza

Prognoza KLL ubraja se u ne tako dobre prognoze, varijabilna je i ovisi o nizu prognostičkih čimbenika. Petogodišnje preživljenje je oko 60%. Prosječno preživljenje je 6-7 godina. Bolesnici koji su u Rai klasifikaciji 0 ili Binetovoj A, male i sporo rastuće tumorske mase u prosjeku žive dulje od 10 godina, a oni po Rai klasifikaciji 3 i 4 ili Binetovoj C žive 3 godine (Labar i sur., 2021). Nepovoljni prognostički faktori su: visoka dob, visok klinički stadij bolesti, veličina TTM i brzina rasta, insuficijencija koštane srži morfološka slika u perifernoj krvi, određeni imunofenotip, tip infiltracije limfnog čvora, itd.

(Vrhovac i sur., 1991). Povoljni prognostički čimbenici su nodularan oblik limfocitne infiltracije u koštanoj srži i vrijeme udvostručenja broja limfocita dulje od 12 mjeseci. Sam tijek bolesti obilježen je čestim infekcijama. Infekcije su česti uzroci smrt (41%), a česte su i preobrazbe u druge maligne limfocitne bolesti i sekundarne malignome (Premužić-Lampić, 2000).

### 1.7. Uloga medicinske sestre u liječenju pacijenata s KLL

„Njegujući pacijenta medicinske sestre/tehničari provedu više vremena uz njega nego bilo koji drugi zdravstveni profesionalac u zajednici i klinikama“ (Mekić-Abrazović i sur., 2013). Kako bi na što kvalitetniji način zbrinula bolesnika medicinska sestra mora posjedovati kompetencije koje se temelje na teoriji zdravstvene njege Virginije Hederson, koja je zasnovana na zadovoljavanju četrnaest osnovnih ljudskih potreba. Za uspješno provođenje zdravstvene njege medicinska sestra bi trebala poznavati i teorije zdravstvene njege po Marjory Gordon i Dorothy E. Orem (Šepec, 2011). Proces zdravstvene njege obilježava pristup medicinske sestre u otkrivanju i rješavanju bolesnikovih problema iz područja zdravstvene njege. Problem je glavni pojam u procesu zdravstvene njege, te je svaka intervencija medicinske sestre usmjerena na njegovom rješavanju (Fučkar, 1995). Sestrinska dijagnoza je klinička prosudba koja se odnosi na ljudski odgovor na zdravstvena stanja/životne procese ili osjetljivost tog odgovora od strane pojedinca, obitelji, grupe ili zajednice. Sestrinska dijagnoza pruža



osnovu za odabir sestrinskih intervencija za postizanje ishoda za koje medicinska sestra ima odgovornost. Sestrinske dijagnoze razvijaju se na temelju podataka dobivenih tijekom procjene medicinske sestre i omogućuju medicinskoj sestri da razvije plan skrbi (Vera, 2021). Plan skrbi za bolesnike s leukemijom ima naglasak na udobnosti, minimiziranju štetnih učinaka kemoterapije, promicanje očuvanja vena, liječenje komplikacija, edukacija, te pružanje psihološke podrške (Vera, 2019).

Neke od sestrinskih dijagnoza i sestrinsko medicinskih problema kod bolesnika oboljelog od kronične limfocitne leukemije jesu:

- SMP M.K. infekcija

Oboljeli od KLL su, kao i ostali bolesnici, u opasnosti su od invazije patogenih mikroorganizama. Stoga su sestrinske intervencije usmjerene na provođenje higijene prije i nakon svakog kontakta s bolesnikom, smještaj bolesnika u izoliranu sobu, mjerenje vitalnih funkcija, educirati obitelj u vezi s uzrocima, rizicima i prenosivosti infekcije, rad u aseptičnim uvjetima za sve invazivne tehnike liječenja, održavanje higijene prostora, praćenje laboratorijskih nalaza (Carpenito, 2013). Bolesnici oboljeli od leukemija su imunokompromitirani, te je često potreba za zaštitnom ili protektivnom izolacijom. To je skup mjera u kojima se sprječava pojava infekcija kod imunokompromitiranih bolesnika koji su podložni infekcijama okolina ili drugih osoba. Hematološki pacijenti su često imunokompromitirani nakon transplantacija, u neutropeniji, tijekom i nakon primjene kemoterapije.

- Vr za smanjen volumen tekućine/ dehidracija

Smanjena intravaskularna, intersticijska i/ili unutarstanična tekućina. Odnosi se na dehidraciju, samo gubitak vode bez promjene natrija (Carpenito, 2013). Etiološki čimbenici su prekomjerni gubici, npr. povraćanje, krvarenje, proljev, smanjen unos tekućine zbog mučnine, anoreksija, hipertermija (Vera, 2019). Ciljevi su održavanje specifične težine urina u granicama normale raspona. Stoga je potrebno povećati unos tekućine na određenu količinu ovisno o dobi i metaboličkim potrebama, identificirati

čimbenike rizika za nedostatak tekućine i povezati njihovu potrebu, povećati unos tekućine prema indikacijama kako bolesnik ne bi iskazao hipohidraciju.

Sestrinske intervencije usmjerene su na praćenje unosa tekućine i izlučivanja urina i stolice, vaganje bolesnika svakodnevno, poticanje oralnog unosa tekućine bolesnika ako nije kontraindiciran, pregledavanje i praćenje kože i sluznice, osiguranje najmanje 2000 ml oralne tekućine svakih 24 sata, osim ako je kontraindicirano. Važnu ulogu sestra ima u edukaciji bolesnika za izbjegavanje kave, čaja, sok od grejpa, ušećerenih pića i alkohola. Od laboratorijskih parametara potrebno je pratiti elektrolite u krvi i mokraći, koncentraciju ureje u krvi, osmolalnost, kreatinin, hematokrit i hemoglobin (Carpenito, 2013).

#### - Umor

Kod pacijenata s KLL često se javlja dugotrajan osjećaj iscrpljenosti i smanjenja sposobnosti za fizički i mentalni rad na uobičajenoj razini. Ovakva stanja povezana su s neadekvatnom oksigenacijom tkiva, kroničnom opstruktivnom plućnom bolesti, kongestivnim zatajenjem srca, anemijom. A posljedica su kemoterapije i terapije radijacijom. Oboljeli prijavljuju neprestani i snažni nedostatak energije, potrebu za dodatnom energijom za obavljanje rutinskih zadataka, nemogućnost održavanja rutina, koncentracije, ugroženog libida, povećanih tjelesnih tegoba, nezainteresiranost za okolinu, letargičnost, pospanost.

Medicinska sestra sudjeluje u aktivnostima koje potiču i uravnotežuju fizičke, kognitivne, afektivne i društvene domene. S oboljelim raspravlja o uzrocima umora i kako takvo stanje utječe na život, te određuje prioritete za dnevne i tjedne aktivnosti (Carpenito, 2013). Glavnina sestrinske intervencije uključuju prepoznavanje teške aktivnosti, pružanje pomoći bolesniku u razvoju realnih kratkoročnih i dugoročnih ciljeva (napredak od jednostavnih do složenijih), poučavanje i pomaganje tehnikama opuštanja prije predviđenih stresnih događaja. Važno je potaknuti mentalne slike na promicanje pozitivnih misaonih procesa, osigurati neometani odmor i spavanje, osigurati mirnu okolinu, bez buke, poticati pacijenta na sudjelovanje u aktivnostima samozbrinjavanja, izbjegavati izlaganje ekstremnim promjenama temperature (HKMS, 2013).

## - Smanjen unos hrane

Unos hranjivih tvari nedovoljan za metaboličke potrebe prisutan je kod oboljelih koji ne prihvaća hranu „ništa na usta“ i prijavljuje ili je ustanovljeno da ima unos hrane manje od preporučene dnevne doze (RDA) s ili bez gubitka težine i/ili stvarne ili potencijalne metaboličke potrebe veće od unosa s gubitak težine. Manje vodeća obilježja koja se mogu zabilježiti jesu težina 10% do 20% ili više ispod idealne za visinu i građu, triceps kožni nabor, opseg sredine ruke i mišić sredine ruke manji od 60% standardnog mjerenja, mišićna slabost i osjetljivost, mentalna razdražljivost ili zbunjenost. Od laboratorijskih pretraga valja napomenuti smanjenu koncentraciju albumina u serumu, smanjeni serumski transferin ili sposobnost vezanja željeza (Carpenito, 2013).

Čimbenici koji znatno utječu jesu netolerancija na pojedine komponente iz hrane, bolesti probavnog sustava, umanjen apetit, disfagija, nemogućnost žvakanja, povraćanje i proljevi, smanjena pokretnost, psihičke bolesti, tuga (HKMS, 2013).

Ciljevi sestrinskog pristupa pacijentu usmjereni su edukaciji o važnosti dobre prehrane, identifikaciji nedostataka u dnevnom unosu, povezivanju metoda metode za povećanje apetita. Sestrinska uloga je uklanjanje svih neugodnih mirisa i znamenitosti iz prostora za jelo, kontrolirati bol i mučninu prije jela, dozirati unos složenih ugljikohidrata i vlakana, smanjiti unos šećera, soli, kolesterola, ukupnih i zasićenih masti, ujednačavanje pravilnog unosa kalorija za održavanje idealne težine (Carpenito, 2013).

## -SMP M.K. mučnina/povraćanje

Predstavljaju subjektivni fenomen neugodnog osjećaja straga grla i u želudcu koji mogu, ali i ne moraju rezultirati povraćanjem. U prisutnosti takvog stanja, sestrinske intervencije su usmjerene na primjenu lijekova protiv mučnine prije, tijekom i nakon kemoterapije, zaštitu onih kojima prijeti opasnost od aspiracije (nepokretni), omogućavanje njege usne šupljine nakon svake epizode povraćanja, nanošenje hladne i vlažne krpe na bolesnikovo čelo, vrat i zapešća, nuđenje malih količina bistre

tekućine, hrane i pića s đumbirom (Carpenito, 2013). Također je potrebno ukloniti neugodne mirise i prizore iz okoline, neposredno po obroku postaviti pacijenta pola sata u sjedeći položaj, dokumentirati učestalost povraćanja, dokumentirati trajanje povraćanja, dokumentirati količinu i izgled povraćenog sadržaja, educirati pacijenta na kemoterapiji o načinu prehrane i hidracije (HKMS, 2013).

### 1.7.1. Uzimanje uzoraka periferne krvi za laboratorijske pretrage

Jedan od najčešćih dijagnostičkih postupaka, koje provode sestre je uzimanje različitih uzoraka krvi i ostalih uzoraka za laboratorijske pretrage. Temeljem rezultata laboratorijskih pretraga donosi se oko 60-80% liječničkih odluka, pa svaka pogreška u postupku uzorkovanja krvi može imati ozbiljne posljedice na ishod liječenja. Standardni postupak uzimanja krvi uključuje pripremu svog potrebnog materijala, identifikaciju pacijenta, označavanje spremnika za uzorke, dezinfekciju ruku, stavljanje rukavica, stavljanje podveze, odabir mjesta uboda, uzorkovanjem, dezinfekciju mjesta uboda.

Pri uzorkovanju se koriste zatvoreni sustavi s podtlakom (Honović, 2013).

### 1.8. Laboratorijska dijagnostika

U većini slučajeva (oko 70 %) kronična limfocitna leukemija (KLL) dijagnosticira se slučajno kod osoba bez simptoma tijekom pregleda koji pokazuju porast broja bijelih krvnih stanica, pogotovo limfocita, u krvi o čemu je bilo govora u jednom ranijem poglavlju.

Vrlo često se u pregledu krvne slike pri postavljanju dijagnoze KLL može zapaziti blaga anemija. Razina hemoglobina  $<110$  g/L je loš prognostički pokazatelj. Direktni Coombsov test je pozitivan u oko 35% slučajeva, dok se autoimuna hemolitična anemija javlja samo u 10–15% bolesnika s KLL-om. Kad dođe do hemolize, u razmazu krvi mogu se naći sferociti i retikulociti. Anemija može biti posljedica čiste aplazije crvenih krvnih stanica u KLL-u. Dok su broj i morfologija trombocita obično normalni prilikom postavljanja dijagnoze, u nekih bolesnika moguće je zabilježiti trombocitopeniju. Broj trombocita  $<100 \times 10^9/L$  smatra se lošim prognostičkim znakom. Moguća je pojavnost autoimune trombocitopenije pa se u tom slučaju mogu naći krupni trombociti. Premda su autoimuna hemolitična anemija i trombocitopenija razlozi za zabrinutost, u većine bolesnika s KLL-om postoje drugi razlozi sniženja razine hemoglobina i trombocita. Ostali uzroci trombocitopenije i anemije su zamjenjivanje

koštane moždine (tumorskim stanicama, op. prev) i hipersplenizam. U tim je slučajevima broj retikulocita obično normalan.

Koštana srž je obično hipercelularna i uvijek otkriva infiltraciju limfocitima (slika 3). Najvažnije je razlikovati difuznu i nedifuznu infiltraciju zbog toga što difuzni oblik ima lošiju prognozu.

U opće provedenim laboratorijskim nalazima moguće je u oko 5% slučajeva naći monoklonski protein. Prilikom postavljanja dijagnoze hipogamaglobulinemija se može otkriti u do 10% bolesnika. S napredovanjem bolesti hipogamaglobulinemija postaje učestalija. U oboljelih od KLL-a često se nađu povišene razine LDH i  $\beta$ 2-mikroglobulina u serumu. Laboratorijski nalazi obično ne pomažu pri razdvajanju dvaju stanja, premda rastuća razina LDH može biti pokazatelj pojačanog bujanja stanica.

## 2. CILJ RADA

Cilj ovog završnog rada bio je :

- prikazati tipične i najznačajnije opće laboratorijske parametre u dijagnostici KLL
- prikazati ulogu medicinske sestre u procesu liječenja oboljelih od KLL

## 3. PRIKAZ SLUČAJA

Po svom ustroju, ovaj završni rad je retrospektivni prikaz slučaja. Prikazani su i analizirani prikupljeni podaci laboratorijskih parametara oboljelog pacijenta od KLL u Općoj bolnici Pula, kao jednog od tipičnih slučajeva KLL.

Pacijent N.N. (M) star 62 godine prvi puta je upućen u ambulantu za hematološke bolesti 2014.godine. Razlozi upućivanja jesu osjećaj bržeg zamaranja, bez prisutnosti noćnih znojenja i febriliteta, te mršavljenje tijekom godine dana uz dobar apetiti. Redovito se kontrolirao kod gastroenterologa. U obitelji oboljelog nije zabilježen slučaj leukemije i limfoma. Stolica i mokrenje bili su uredni. Pušač je i ne konzumira alkohol. Od lijekova je uzimao Martaferin po shemi.

Nalazi prvog pregleda uključuju UZV abdomena na kojem je zabilježena difuzna lezija jetrenog parenhima uz blago uvećanu jetru, uredna slezena, retroperitonealno povećani limfni čvor (LČ) do 2 cm promjera, oskudnog sinusa.

UZV pregledom perifernih limfnih čvorova zabilježene su obostrano povećane skupine limfnih čvorova vrata, na lijevoj strani vrata pojedinačni veći nego desno (do 30x10 mm), oskudnog sinusa s jasnom kortikocentralnom granicom, u aksilama također povećani LČ do 30x12 mm, jasne sinokortikalne granice, obostrano inguinalno neznatno povećani LČ. do 17x6mm, istih morfoloških karakteristika.

Od laboratorijskih nalaza učinjena je kompletna krvna slika u kojoj su zabilježene vrijednosti L od  $17,34 \times 10^9/L$ , a pregledom razmaza periferne krvi nađeno je 27% neutrofilnih segmentiranih granulocita, 71% limfocita, 1% monocita i 1% eozinofilnih

granulocita. Opisana je blaga anizopoikilocitoza. Trombociti su opisani kao pojedinačni i u sitnim nakupinama, uredne morfologije, granulociti kao slabo zastupljeni neutrofilni granulociti, uredne morfologije, dok su limfociti umnoženi s nešto reaktivnih limfocita. Obilno staničnih sjena (Gumprehtovih sjena).

U sklopu obrade bilo je indicirano učiniti imunofenotipizaciju stanica periferne krvi, sternalni punktati citološki, MSCT toraksa, abdomena i zdjelice, elektroforezu serumskih proteina, imunoglobuline, Coombsov test direktni i indirektni, LDH, urate, rutinske biokemijske pretrage, SE, KKS, DKS.

Nakon učinjene imunofenotipizacije periferne krvi rezultati su pokazali 48% limfocita monoklonskih B stanica lambda, dok B kapa s fenotipom za B KLL nije izražen. Biljeg CD38 izražen je na manje od 10 % stanica. Pri učinjenoj aspiraciji koštane srži nađeno je 1 % mijelocita, 2% segmentiranih granulocita, 95% limfocita i 2% eritroblasta. U aspiratu je bilo vidljivo srednje obilno hematopoetsko tkivo, bez strome uz dosta periferne krvi, tek po koji prijelazi i zreli oblik granulocitopeze te po koji eritroblast. Megakariocita se nije našlo.

Obradom biopsata koštane srži u tercijarnoj ustanovi nađena je 80% celularnost, sve tri loze reducirane na račun difuznih intersticijskih infiltrata malih atipičnih limfocita, imunohistokemijski CD20\*, CD5+, CD23+, CD3-, ZAP 70-, ciklin D1, tumorske stanice u više od 70% stanica koštane srži. Imunofenotipizacija stanica koštane srži pokazala je imunofenotip B-CLL, CD 38+ na 55 stanica, udio monoklonskih stanica 75%, FISH u 80%.

Nakon postavljanja dijagnoze KLL i uz učinjenje pregleda i konzultacije u tercijarnim zdravstvenim ustanovama, pristupilo se liječenju imunokemoterapijom. Nakon primjene protokolarnog liječenja 6+2 imunokemoterapije, postignuta je parcijalna remisija.

Zbog različitih promjena koje su se događale tijekom godina provedena je terapija održavanja.

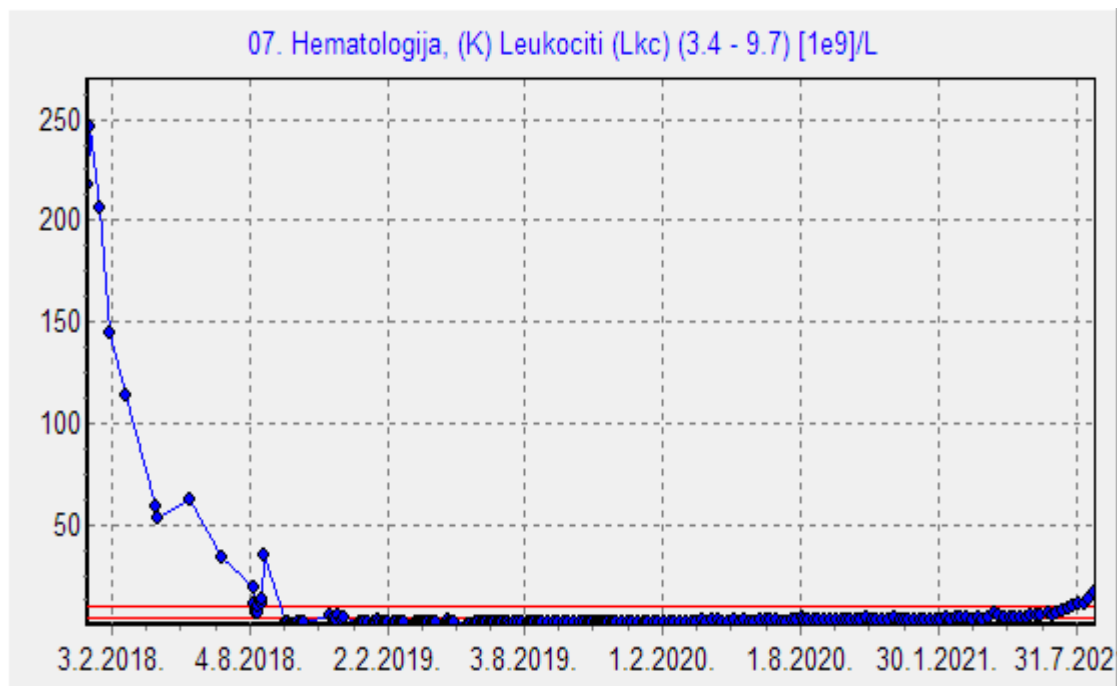
Tijekom liječenja i praćenja naglasak je dan na vrijednosti leukocita i limfocita. Prije liječenja u tercijarnoj ustanovi i početka terapije, vrijednosti leukocita iznosile su  $190 \times 10^9/L$  a limfocitna zastupljenost bila je 89%. Nakon provedene terapije učinjena je reevaluacija bolesti u kolovozu 2016. uz postignutu parcijalnu remisiju pri čemu su



vrijednosti leukocita bile  $4,0 \times 10^9/L$ , hemoglobina 159 g/L, trombocita  $107 \times 10^9/L$ , s regresijom limfadenopatije i organomegalije.

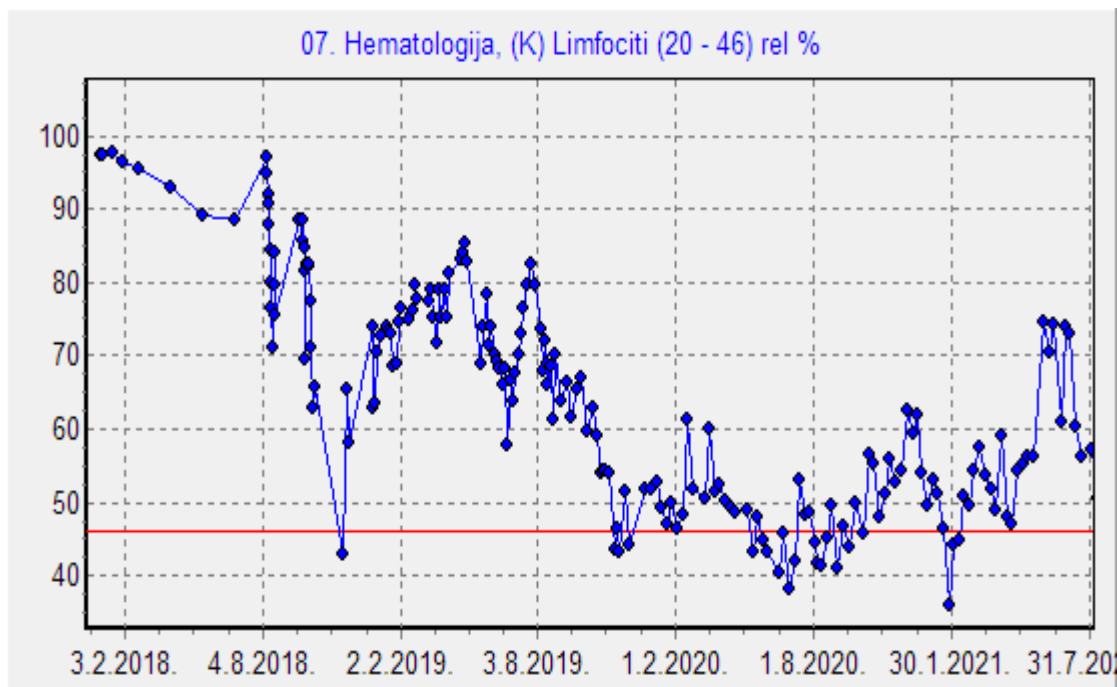
Uz različite komplikacije tijekom liječenja koje traje od 2014. godine do danas, pogoršanja bolesti, remisija, zabilježeno je i postojanje teške aplastične anemije što se dokazuje značajno sniženim vrijednostima eritrocita i hemoglobina.

Vrijednosti hematoloških parametara mijenjale su se tijekom vremena i tijekom primljene terapije. Najvažnije promjene u dinamici hematoloških i biokemijskih laboratorijskih parametara, prikazane su slikama od 5 do 11. Grafički prikazi preuzeti su iz LIS-a OB Pula.



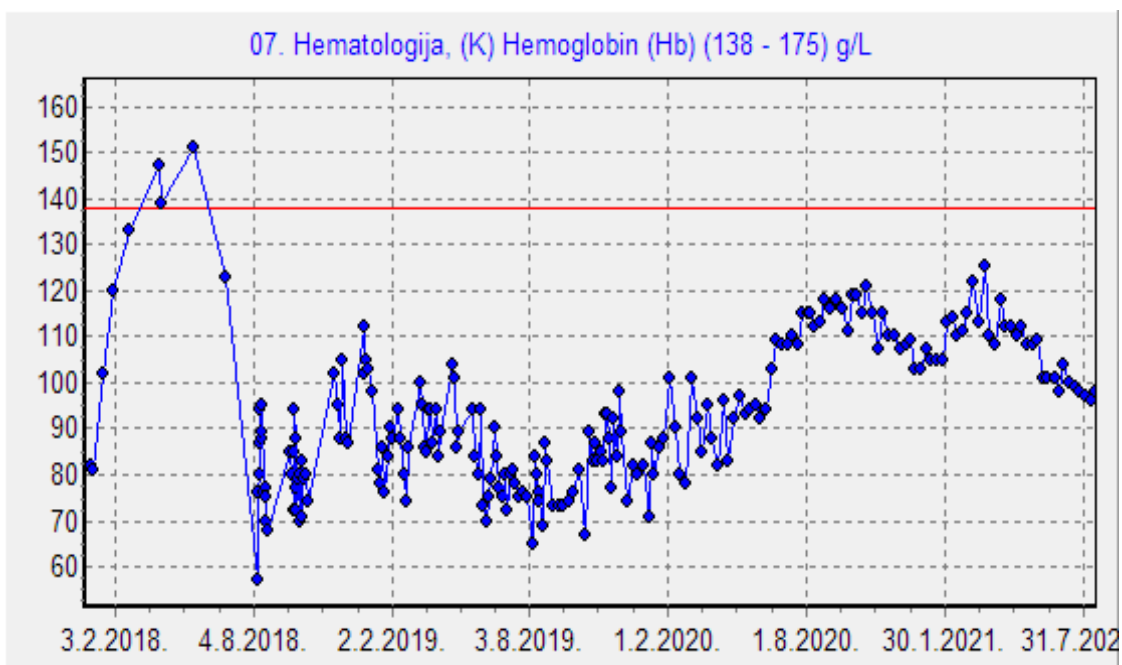
Slika 5 Vrijednosti leukocita tijekom liječenja

(izvor: LIS, OB Pula)



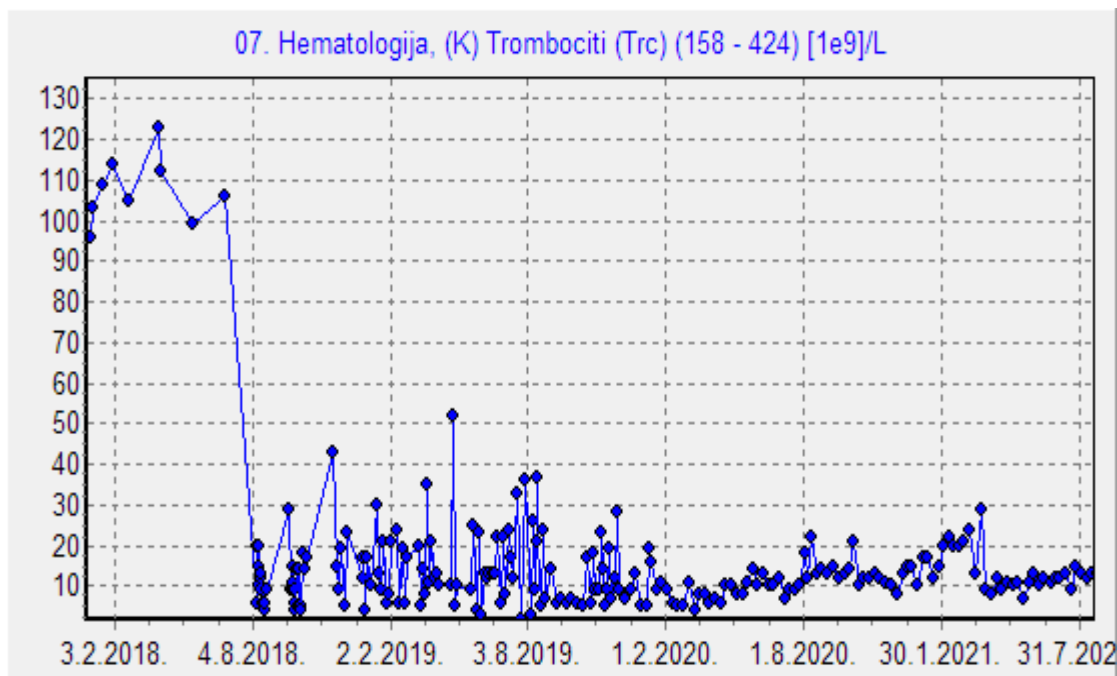
Slika 6 Vrijednosti limfocita tijekom liječenja

(izvor: LIS, OB Pula)



Slika 7 Vrijednosti hemoglobina tijekom liječenja

(izvor: LIS, OB Pula)

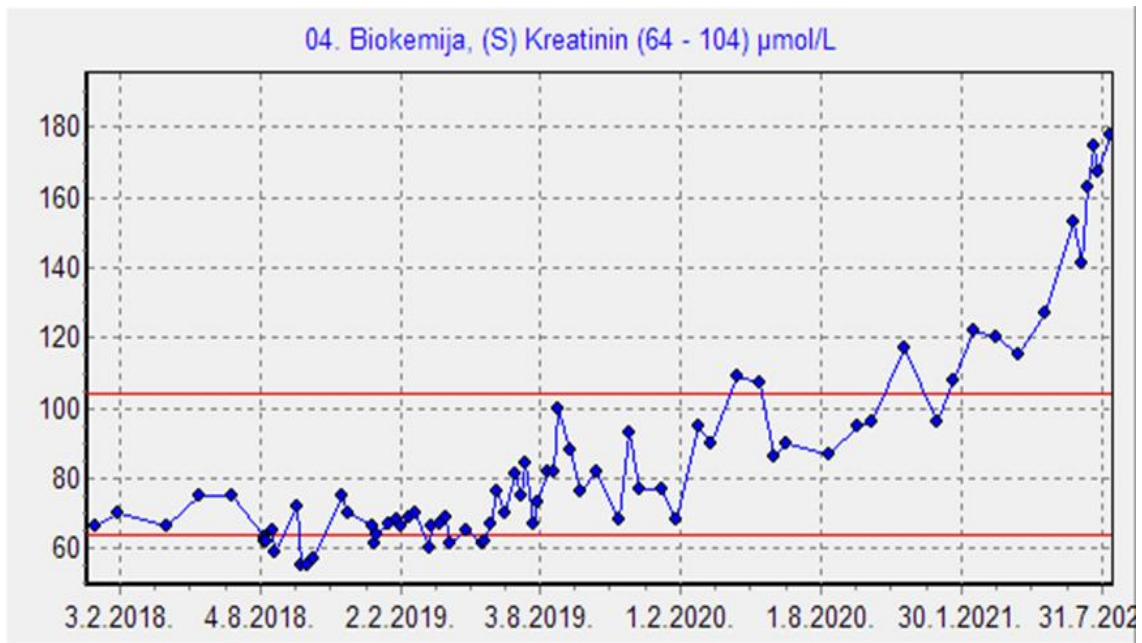


Slika 8 Vrijednosti trombocita tijekom liječenja

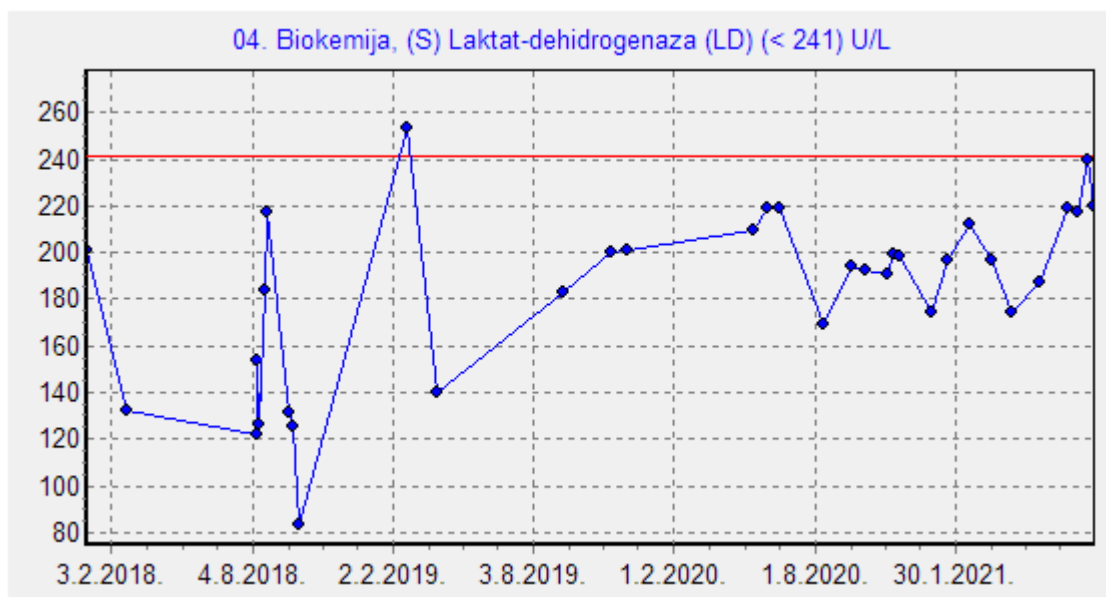
(izvor: LIS, OB Pula)

Osobite promjene u ovom, karakterističnom slučaju KLL, zamijećene su u parametrima krvne slike (slika 5-8). To su vrijednosti leukocita koji obično na početku bolesti pokazuju jako visoke vrijednosti, te se normaliziraju i održavaju u granicama referentnih vrijednosti primjenom odgovarajuće terapije. Vrlo važno je istaknuti i vrijednosti limfocita, parametra koje je ključan za postavljanje dijagnoze KLL. Limfociti su stalno zastupljeni iznad 50% i gotovo se ne bilježi njihov značajniji brojčani pad. Primjenom agresivnih terapija, došlo je do pojave aplastične anemije i značajnog sniženja vrijednosti eritrocita i hemoglobina (slika 7), te trombocitopenije (slika 8). Upravo su to stanja koja se bilježe i u posljednjim laboratorijskim nalazima pacijenta koji nadalje redovito kontrolira i ne pokazuje značajnija odstupanja od prikazanih vrijednosti.

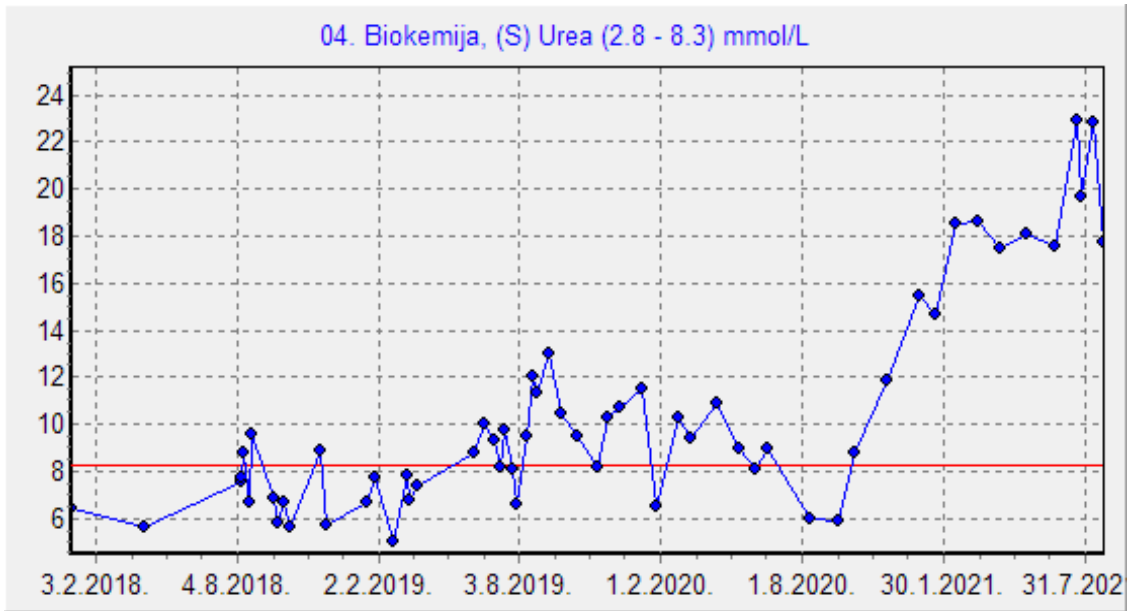
Od biokemijskih parametara odabrani su prikazi koncentracije uree, kreatinina i aktivnost LDH, kao najznačajnijih parametara pokazatelja komorbiditeta bubrega, jetre i mogućih malignih širenja osnovne bolesti koja se nadalje kontrolira.



Slika 9 Vrijednosti serumskog kreatinina tijekom liječenja  
(izvor: LIS, OB Pula)



Slika 10 Vrijednosti serumske laktat-dehidrogenaza tijekom liječenja  
(izvor: Lis, OB Pula)



Slika 11. Vrijednosti serumske uree tijekom liječenja  
(izvor: LIS, OB Pula)

#### 4. ZAKLJUČAK

Kronična limfocitna leukemija je vrsta raka u kojem koštana srž proizvodi previše limfocita. Povećani rizik za nastanak KLL imaju osobe starije životne dobi. Najčešći znakovi i simptomi kronične limfocitne leukemije uključuju povećane limfne čvorove i umor. Klinički znakovi koji se javljaju u KLL odraz su smanjenog broja krvnih stanica pa se zbog trombocitopenije javljaju znakovi hemoragijske dijateze poput petehija, ekhimoza i manjih ili većih krvarenja, a zbog nedostatka eritrocita izraženi su simptomi i znakovi anemija. KLL spada u zloćudne hematološke bolesti kojima se dijagnostika temelji na staničnoj morfologiji i određivanju površinskih biljega stanica, imunohistokemiji i praćenju osnovnih laboratorijskih parametara.

U krvnoj slici i pregledom razmaza periferne krvi u bolesnika s KLL–om u pravilu se nalazi povećani broj limfocita zrelog izgleda i to značajno više od  $10 \times 10^9$  stanica/L, a često je dodatni pokazatelj bolesti pojavnost tzv “Gumprehtovih sjena” ili “stanica poput sjene”. Osim ovih promjena, u krvnoj slici se nalazi normocitna, normokromna anemija ili makrocitoza uz manjak ili nedostatak retikulocita i pri postavljanju dijagnoze obično je blaga. Granulociti su sniženi uz urednu morfologiju i povišenu leukocitnu alkalnu fosfatazu (APL) dok je broj limfocita najčešće uvećan. Histološki nalaz koštane srži pokazuje izrazitu hipoplaziju sa zamjenom hematopoetskog tkiva masnim tkivom. Glavne su stanice limfociti i plazma stanice, a megakariociti su izrazito smanjeni ili ih se ne nalazi. Dok su broj i morfologija trombocita obično normalni prilikom postavljanja dijagnoze, trombocitopenija se obično javlja tijekom liječenja.

Iako mnogi bolesnici postižu potpunu hematološku remisiju te remisiju prema morfološkim i imunološkim kriterijima, u određenog broja bolesnika doći će do recidiva bolesti. Kvantitativno mjerenje smanjenja broja leukemijskih stanica tijekom početne faze liječenja ima visoku prognostičku vrijednost, pa je laboratorijska dijagnostika neizostavan alat u liječenju i praćenju bolesnika s KLL-om.

Pri tome, skrb za bolesnike s leukemijom postaje glavni zadatak medicinske sestre pri čemu ona doprinosi minimiziranju štetnih učinaka kemoterapije, očuvanju vena zbog čestih venepunkcija, edukaciji oboljelog, te pružanje psihološke podrške kada god je to potrebno.

## 5. LITERATURA

Abbott, B., L. (2006.) *Chronic Lymphocytic Leukemia: Recent Advances in Diagnosis and Treatment*. The oncologist. (11) 21-30. [Online] Dostupno na: <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1634/theoncologist.11-1-21> [Pristupljeno: 20. kolovoza 2021]

American Cancer society (2018.) *How Is Chronic Lymphocytic Leukemia Staged?* American cancer society [Online] Dostupno na: <https://www.cancer.org/cancer/chronic-lymphocytic-leukemia/detection-diagnosis-staging/staging.html> [Pristupljeno: 20. kolovoza 2021]

American society of hematology (2021) *Blood cancers* [Online] Dostupno na: <https://www.hematology.org/education/patients/blood-cancers> [Pristupljeno: 11. kolovoza 2021]

Biggers, A. (2020) *What are lymphocytes and what are healthy levels to have?* MedicalNewsToday [Online] Dostupno na: <https://www.medicalnewstoday.com/articles/320987> [Pristupljeno: 30. srpnja 2021]

Binet, J., L., Caligaris-Cappio, F., Catovsky, D., Cheson, B., Davis, T., Dighiero, G., Döhner, H., Hallek, M., Hillmen, P., Keating, M., Montserrat, E., Kipps, J., T., Rai, K. (2006) *Perspectives on the use of new diagnostic tools in the treatment of chronic lymphocytic leukemia* Blood. [Online] Dostupno na: <https://ashpublications.org/blood/article/107/3/859/22127/Perspectives-on-the-use-of-new-diagnostic-tools-in> [Pristupljeno: 13. kolovoza 2021]

Byrd, J., C, Stilgenbauer, S., Flinn, I. W. ( 2004) *Chronic Lymphocytic Leukemia*. Hematology ASH education program. 2004 (1) 163–183. [Online] Dostupno na: <https://ashpublications.org/hematology/article/2004/1/163/18685/Chronic-Lymphocytic-Leukemia> [Pristupljeno: 13. kolovoza 2021]

Carpenito, L., J. (2013) *Nursing Diagnosis*. Četrnaesto izdanje. Philadelphia, Pennsylvania. SAD: Lippincott Williams & Wilkins.

Fučkar, G. (1995) *Proces zdravstvene njege*. Zagreb: Medicinski fakultet.

Hallek, M. (2019) Chronic lymphocytic leukemia: 2020 update on diagnosis, risk stratification and treatment. Annual clinical updates in hematological malignancies. [Online] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31364186/> [Pristupljeno: 13. kolovoza 2021]

Hallek M., Cheson B.,D., Catovsky D., Caligaris-Cappio F., Dighiero G., Döhner H. (2008) *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic*

*leukemia: a report from the International Workshop on Chronic Lymphocytic*

*Leukemia updating the National Cancer Institute-Working Group 1996*

guidelines. Blood [Online] Dostupno na: . <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18216293/> [Pristupljeno: 13. kolovoza 2021]

Hoffman, M. (2021) *Picture of Blood*. WebMd [Online] Dostupno na: <https://www.webmd.com/heart/anatomy-picture-of-blood> [Pristupljeno: 30. srpnja 2021]

Honović, L. (2013) Zašto nam je važno i kako provoditi kvalitetnu prijeanalitičku fazu laboratorijske dijagnostike? *Glasnik Pulske bolnice*. [Online] Dostupno na: [file:///C:/Users/HP/Downloads/Zasto\\_nam\\_je\\_vazna\\_i\\_kako\\_provoditi\\_kvalitetnu\\_prijeanaliticku\\_fazu\\_laboratorijske\\_dijagnostike.pdf](file:///C:/Users/HP/Downloads/Zasto_nam_je_vazna_i_kako_provoditi_kvalitetnu_prijeanaliticku_fazu_laboratorijske_dijagnostike.pdf) [Pristupljeno: 30. kolovoza 2021]

Kalil, N. i Cheson, B., D. ( 1999) *Chronic Lymphocytic Leukemia*. The Oncologist. (4) 352-369. [Online] Dostupno na: <https://theoncologist.onlinelibrary.wiley.com/doi/pdfdirect/10.1634/theoncologist.4-5-352> [Pristupljeno: 13. kolovoza 2021]

Kantarjian, H. (2020) *Leukemia*. MD Anderson cancer centar. [Online] Dostupno na: <https://www.mdanderson.org/cancer-types/leukemia.html> [Pristupljeno: 12. kolovoza 2021]

Kardum, M., M., Šiftar, Y., Nazor, A., Kardum, S., I., Jakšić, O. Marić, B., Flegar, M., Jakšić, B. (1999) *Značaj imunofenotipizacije u potvrbi B-kronične limfocitne leukemije ( B-CLL) panelom preporučenih monoklonalnih protutijela*. Crosbi. [Online] Dostupno na: <https://www.bib.irb.hr/69459> [Pristupljeno: 20. kolovoza 2021]



Labar, B. i sur. (2007.) *Hematologija*. Zagreb: Školska knjiga.

Markman, M. (2021) *Blood cancers*. Cancer treatment centers of America. [Online] Dostupno na: <https://www.cancercenter.com/blood-cancers> [Pristupljeno: 11. kolovoza 2021]

Morrison, V., A. (1994) *Chronic leukemias*. *A Cancer Journal for Clinicians*. 44 (6) 353-377. [Online] Dostupno na: <https://europepmc.org/article/med/7953915> [Pristupljeno: 12. kolovoza 2021]

Pejović, T. i Schwartz, E., P. (2002) *Leukemias*. *Division of Gynecologic Oncology, Yale University School of Medicine, New Haven, Connecticut*. 45 (3) 866-878. [Online] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12370628/> [Pristupljeno: 12. kolovoza 2021]

Petrakis, N., L. (1964) *The Leukemias*. *California medicine*. [Online] Dostupno na: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1515568/pdf/califmed00073-0034.pdf> [Pristupljeno: 12. kolovoza 2021]

Premužić-Lampić, M. (2000.) *Hematologija klinička i laboratorijska*. Zagreb: Medicinska naklada.

Rai, K., Jain, P. (2016) *Chronic lymphocytic leukemia (CLL)—Then and now*. *American journal of hematology*. [Online] Dostupno na: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26690614/> [Pristupljeno: 13. kolovoza 2021]

Rai, K., Sawitsky, A., Cronkite, E., P., Chanana, D., A., Levy, N., R., Pasternack, B., S. (1975) *Clinical Staging of Chronic Lymphocytic Leukemia*. [Online] Dostupno na: <https://ashpublications.org/blood/article/46/2/219/160213/Clinical-staging-of-chronic-lymphocytic-leukemia> [Pristupljeno: 13. kolovoza 2021]

Schlichte, M., Jahne, M., Georgi, T., (2020) *Leukemia (Blood Cancer) — Classification and Typification*. *Lecturio*. [Online] Dostupno na: <https://www.lecturio.com/magazine/leukemia-blood-cancer/> [Pristupljeno: 12. kolovoza 2021]

Smith, M., S. (2021) *Chronic Lymphocytic Leukemia/Small Lymphocytic Lymphoma*. Lymphoma research foundation. [Online] Dostupno na: <https://lymphoma.org/aboutlymphoma/cll/> [Pristupljeno: 13. kolovoza 2021]

Šepec, S. (2011) *Kompetencije medicinskih sestara opće zdravstvene njege*. Hrvatska komora medicinskih sestara. [Online] Dostupno na: [http://www.hkms.hr/data/1316431477\\_292\\_mala\\_kompetencije\\_18062011\\_kompletno.pdf](http://www.hkms.hr/data/1316431477_292_mala_kompetencije_18062011_kompletno.pdf) [Pristupljeno: 12. kolovoza 2021]

Vera, M. (2019) *5 Leukemia Nursing Care Plans*. Nurseslabs. [Online] Dostupno na: <https://nurseslabs.com/5-leukemia-nursing-care-plans/> [Pristupljeno: 12. kolovoza 2021]

Vera, M. (2021) *Nursing Diagnosis Guide and List: All You Need to Know to Master Diagnosing*. Nurseslabs. [Online] Dostupno na: <https://nurseslabs.com/nursing-diagnosis/> [Pristupljeno: 12. kolovoza 2021]

Vrhovac, B., Bakran, I., Granić, M., Jakšić, B., Labar, B. i Vučelić, B. (1991.) *Interna medicina*. Zagreb: Naprijed.

## 6. POPIS SLIKA

Slika 1 Hematopoeza krvnih stanica.....	3
Slika 2 prikaz razmaza periferne krvi u KLL .....	11
Slika 3 prikaz razmaza koštane srži s KLL .....	12
Slika 4 Rai i Binet klasifikacija KLL .....	14
Slika 5 Vrijednosti leukocita tijekom liječenja.....	25
Slika 6 Vrijednosti limfocita tijekom liječenja.....	26
Slika 7 Vrijednosti hemoglobina tijekom liječenja .....	26
Slika 8 Vrijednosti trombocita tijekom liječenja .....	27
Slika 9 Vrijednosti serumskog kreatinina tijekom liječenja.....	28
Slika 10 Vrijednosti serumske laktat-dehidrogenaza tijekom liječenja .....	28
Slika 11. Vrijednosti serumske uree tijekom liječenja .....	29

## 7. POPIS TABLICA

Tablica 1 Simptomi KLL.....	9
Tablica 2 Kriterij za procjenu ukupne tumorske mase .....	15

## 8. SAŽETAK

Kronična limfocitna leukemija (KLL) jedan je od kroničnih limfoproliferativnih poremećaja (limfoidne neoplazme). Karakterizira ga progresivno nakupljanje funkcionalno nesposobnih limfocita, koji su obično monoklonskog podrijetla. Smatra se da je KLL bolest s različitim manifestacijama identična zreloj (perifernoj) neoplazmi B stanica s malim limfocitnim limfomom (SLL), jednim od indolentnih ne-Hodgkinovih limfoma. Izraz KLL koristi se kada se bolest prvenstveno manifestira u krvi, dok se izraz SLL koristi kada je zahvaćenost primarno čvorna.

Ocjena sumnjivih slučajeva razlikuje se ovisno o prezentaciji. Na dijagnozu KLL obično se sumnja kod odrasle osobe za koju se utvrdi da ima apsolutnu limfocitozu. Procjena takvih pacijenata treba uključivati potpunu laboratorijsku dijagnostiku u kojoj temelj čini krvna slika s diferencijalom razdiobom, protočna citometrija periferne krvi za određivanje imunofenotipa cirkulirajućih limfocita; te pregled perifernog razmaza. Evaluacija koštane srži obično nije potrebna, ali je uključena u procjenu pacijenata s nerazjašnjenim citopenijama. Medicinska sestra ima važnu ulogu u zbrinjavanju bolesnika s KLL, pripremi bolesnika za dijagnostičke pretrage te uzorkovanju krvi.

Ključne riječi: kronična limfocitna leukemija, laboratorijska dijagnostika, medicinska sestra.

## **9. SUMMARY**

Chronic lymphocytic leukemia (CLL) is one of the chronic lymphoproliferative disorders (lymphoid neoplasms). It is characterized by a progressive accumulation of functionally incapable lymphocytes, which are usually of monoclonal origin. CLL disease with different manifestations is thought to be identical to mature (peripheral) B cell neoplasm with small lymphocytic lymphoma (SLL), one of the indolent non-Hodgkin's lymphomas. The term CLL is used when the disease is primarily manifested in the blood, while the term SLL is used when the involvement is primarily nodular.

The assessment of suspicious cases varies depending on the presentation. The diagnosis of CLL is usually suspected in an adult who is found to have absolute lymphocytosis. Assessment of such patients should include a complete laboratory treatment in which the basis is a blood picture with differential distribution, peripheral blood flow cytometry to determine the immunophenotype of circulating lymphocytes; and examination of the peripheral smear. Bone marrow evaluation is not usually required, but is included in the assessment of patients with unexplained cytopenias. The nurse plays an important role in caring for patients with CLL, preparing patients for diagnostic and blood sampling.

Key words: chronic lymphocytic leukemia, laboratory diagnostics, nurse.

## **POPIS KRATICA**

- KLL- kronična limfocitna leukemija
- KML- kronična mijeloidna leukemija
- ALL- akutna limfocitna leukemija
- AML- akutna mijeloidna leukemija
- DNK- deoksiribonukleinska kiselina
- SMP- sestrinsko-medicinski problem
- M.K.- moguća komplikacija
- SE- sedimentacija eritrocita
- KKS- kompletna krvna slika
- DKS- diferencijalna krvna slika
- LČ- limfni čvor